

Клинический случай применения комбинации иксабепилона и капецитабина при диссеминированном тройном негативном раке молочной железы

Е.В. Глазкова ✉, e-mail: mdglazkova@gmail.com

М.А. Фролова, e-mail: drfrolova@yandex.ru

М.Б. Стенина, e-mail: mstenina@mail.ru

Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24

Резюме

Диссеминированный тройной негативный рак молочной железы является опухолью, высокочувствительной к химиотерапии на первых этапах лечения, при этом характерно быстрое развитие лекарственной резистентности. Вследствие этого тройной негативный рак молочной железы имеет крайне неблагоприятное течение. Основой лечения таких больных остается проведение последовательных линий химиотерапии, а медиана общей выживаемости не превышает 15 месяцев. Применение комбинации иксабепилона и капецитабина показало свою эффективность при лечении пациенток с опухолями, резистентными к терапии таксанами и антрациклинами: отмечено увеличение частоты объективных ответов до 34,7% в сравнении с 14,3% при монотерапии капецитабином, а также медианы времени без прогрессирования до 5,8 мес. в сравнении с 4,2 мес. Применение данной комбинации характеризуется приемлемым и управляемым профилем токсичности. Основным видом негематологической токсичности на фоне применения иксабепилона является периферическая полинейропатия (67% случаев), частота развития которой сопоставима с таковой при приеме таксанов и эрибулина. Мы представляем клинический случай терапии иксабепилоном и капецитабином пациентки с прогрессированием резистентного к терапии таксанами и антрациклинами рака молочной железы на фоне платиносодержащей химиотерапии и эрибулина.

Ключевые слова: метастатический тройной негативный рак молочной железы, иксабепилон, капецитабин

Для цитирования: Глазкова Е.В., Фролова М.А., Стенина М.Б. Клинический случай применения комбинации иксабепилона и капецитабина при диссеминированном тройном негативном раке молочной железы. *Медицинский совет*. 2019;(19):69-72. doi: 10.21518/2079-701X-2019-19-69-72.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Combination of Ixabepilone and Capecitabine in Metastatic Triple Negative Breast Cancer. Clinical case

Elena V. Glazkova ✉, e-mail: mdglazkova@gmail.com

Mona A. Frolova, e-mail: drfrolova@yandex.ru

Marina B. Stenina, e-mail: mstenina@mail.ru

N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoye shosse, Moscow, 115478, Russia

Abstract

Metastatic triple negative breast cancer is considered to be a chemosensitive malignancy especially in treatment-naïve setting. However, tumor cells are able to develop various mechanisms of drug resistance and eventually they become insusceptible for common cytostatic agents. Expansion of treatment-resistant tumor cells represents significant therapeutic challenge and this leads to unfavorable prognosis of advanced triple negative breast cancer. Backbone of treatment for patients with this disease is sequential treatment with various cytostatic drugs with non-cross resistant mechanisms of action, however even with the state-of-art therapy median overall survival does not exceed 15 months. The integration of novel epothilone analogue ixabepilone into clinical practice appears to be a promising strategy for the treatment of advanced pretreated triple-negative breast cancer, especially for patients who are resistant to taxanes and anthracyclines. Combination of ixabepilone with capecitabine is superior to capecitabine monotherapy in terms of response rate (34.7% vs 14.3% with capecitabine monotherapy) and median progression-free survival (5.8 months vs 4.2 months). At the same time ixabepilone has favorable safety profile and manageable toxicity, 67% developed peripheral neuropathy which is comparable to neuropathy rate with other microtubule inhibitors such as taxanes and eribuline. Here we describe a clinical case of patient with heavily pretreated metastatic triple negative breast cancer resistant to taxanes, anthracyclines and eribuline who was successfully treated with ixabepilone and capecitabine combination

Keywords: metastatic triple negative breast cancer, ixabepilone, capecitabine

For citation: Glazkova E.V., Frolova M.A., Stenina M.B. Combination of Ixabepilone and Capecitabine in Metastatic Triple Negative Breast Cancer. Clinical case. *Meditinskiy sovet = Medical Council*. 2019;(19):69-72. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2019-19-69-72.

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Рак молочной железы является лидирующей онкологической патологией женского населения РФ: в 2018 г. на его долю приходилось 21,1% всех выявленных онкологических заболеваний [1]. В настоящее время выделяются несколько молекулярно-генетических вариантов рака молочной железы: люминальный А, люминальный В, HER2-обогащенный и тройной негативный [2]. Примерно 11% злокачественных опухолей молочной железы имеют тройной негативный фенотип [3].

Тройной негативный рак молочной железы по-прежнему остается самым парадоксальным вариантом данного заболевания, поскольку сочетает в себе высокую чувствительность к химиотерапии на первых этапах лечения и способность к быстрому формированию лекарственной резистентности, в связи с чем продолжительность жизни больных с диссеминированным процессом является наименьшей в сравнении с другими подтипами [4]. В связи с быстрым темпом роста, свойственным этому варианту рака, за период лечения удается провести гораздо меньшее количество линий терапии по сравнению с больными люминальным и HER2-положительным раком. Химиотерапия по-прежнему остается основным видом системной терапии, к сожалению, эффективность каждой последующей линии стремительно снижается. Так, медиана длительности первой линии терапии составляет 12 нед., второй – 9 нед. и третьей – всего 4 нед. [5]. Применение комбинаций таргетной терапии и химиотерапии при тройном негативном раке молочной железы характеризуется ограниченной эффективностью – добавление бевацизумаба позволяет незначительно увеличить безрецидивную выживаемость, однако не оказывает влияния на общую выживаемость при данном подтипе рака молочной железы [6]. Но в последние годы появились обнадеживающие данные об эффективности комбинации химиотерапии и иммунотерапии [7].

Для пациенток – носителей герминальных мутаций генов *BRCA1/2* оправданной терапевтической опцией при прогрессировании на фоне терапии таксанами и антрациклинами может являться назначение PARP-ингибиторов талазопариба или олапариба, показавших свою эффективность, – увеличение безрецидивной выживаемости по сравнению со стандартными подходами монохимиотерапии [8, 9]. Важно помнить, что частота выявления мутаций *BRCA1/2* при тройном негативном раке молочной железы не превышает 30%, и для большинства больных диссеминированным тройным негативным раком молочной железы основной терапевтической опцией остается проведение последовательных линий химиотерапии [10].

Одним из химиопрепаратов, используемых при лечении тройного негативного рака молочной железы, является иксабепилон (Икземпра®, R-Pharm US Operating LLC), относящийся к группе эпотилонов и по механизму действия представляющий собой микротрубочковый «яд». В исследованиях на клеточных линиях рака молочной железы, резистентных к терапии такса-

нами и антрациклинами, было показано, что молекула иксабепилона в меньшей степени подвержена выведению из опухолевой клетки при помощи Р-гликопротеина и других механизмов обратного транспорта, что позволяет рассчитывать на более продолжительный эффект этого препарата [11].

В исследовании II фазы было показано, что при применении монотерапии иксабепилоном (40 мг/м², 21-дневный курс) у пациенток с резистентностью к терапии таксанами и антрациклинами частота объективных ответов составила 11,5% [9]. При добавлении иксабепилона к капецитабину частота объективных ответов увеличилась до 34,7% в сравнении с 14,3% при монотерапии капецитабином. Комбинация капецитабина и иксабепилона, согласно результатам исследования III фазы, позволила увеличить медиану времени без прогрессирования (ВБП) до 5,8 мес. в сравнении с 4,2 мес. при терапии капецитабином в монорежиме ($p = 0,0003$) [12].

Комбинация капецитабина и иксабепилона характеризовалась приемлемым и управляемым профилем токсичности. Наиболее распространенным осложнением терапии иксабепилоном было развитие сенсорной полинейропатии (67% случаев), при этом частота сенсорной полинейропатии 3–4-й степени не превысила 21%, что сопоставимо с аналогичным показателем при терапии наб-паклитакселом или еженедельной терапии паклитакселом [13]. Медиана времени до разрешения явлений полинейропатии до 1-й степени составила 6 недель на фоне редукиции дозы иксабепилона на 20%. В работе Valero V. и соавт. на материале двух исследований III фазы была оценена эффективность терапии иксабепилоном в редуцированной дозе. Было показано, что редукиция дозы иксабепилона на 20% в течение первых 4 курсов терапии не приводила к снижению частоты объективных ответов или уменьшению медианы ВБП в сравнении с терапией в полных дозах или при редукиции доз после 4 курсов терапии [14]. При прямом сравнении частоты развития периферической полинейропатии на фоне применения иксабепилона и эрибулина не было получено значимых различий в частоте развития периферической полинейропатии [15].

В спектре негематологической токсичности присутствовали миалгии (33%), артралгии (20%), астения (24%). Добавление иксабепилона не увеличивало частоту развития ладонно-подошвенного синдрома в сравнении с монотерапией капецитабином (64%) [13].

Приводим собственное клиническое наблюдение успешного применения комбинации иксабепилона и капецитабина в качестве 3-й линии химиотерапии раннего рецидива тройного негативного рака молочной железы.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациентка М, 37 лет. В январе 2016 г. выявлен рак левой молочной железы T2N1M0, тройной негативный фенотип, Ki67 – 65%. Герминальных мутаций в генах *BRCA1/2* не обнаружено. С 17.02.2016 по 12.04.2016 гг.

проведены 8 еженедельных курсов неоадьювантной химиотерапии по схеме: паклитаксел 100 мг/м² + cisплатин 30 мг/м² + доксорубин 25 мг/м² в сочетании с Г-КСФ (филграстим) 5 мкг/кг во 2–4-й дни каждого курса. В результате лечения отмечена частичная регрессия узлового образования в ткани левой молочной железы и левой аксиллярной области. 25.05.2016 г. выполнено хирургическое вмешательство в объеме радикальной мастэктомии слева с одномоментной реконструкцией экспандером. При гистологическом исследовании операционного материала в ткани молочной железы признаки лекарственного патоморфоза 2-й степени, при иммуногистохимическом исследовании резидуальной опухоли – РЭ – 0 баллов, РП – 0 баллов, HER2 – 1+, Ki67 – 16%. С июня по декабрь 2016 г. проводилась адьювантная химиотерапия капецитабином 2000 мг/м² в 1–14-й дни 21-дневного курса (всего 8 курсов) в сочетании с адьювантной лучевой терапией на область реконструированной молочной железы и зоны регионарного лимфооттока РОД 2 Гр, СОД 50 Гр.

В феврале 2017 г. выполнен второй этап реконструкции левой молочной железы в объеме замены экспандера на имплант. С февраля по сентябрь 2017 г. пациентка наблюдалась без признаков прогрессирования.

В сентябре 2017 г. по данным КТ органов грудной клетки выявлено множественное метастатическое поражение легких. На момент прогрессирования пациентка не имела каких-либо симптомов, ассоциированных с метастатическим процессом, а также отклонений со стороны лабораторных показателей. С учетом раннего срока развития рецидива заболевания было принято решение о начале химиотерапии 1-й линии по схеме «гемцитабин 1000 мг/м² в/в в 1-й и 8-й дни + cisплатин 75 мг/м² в/в в 1-й день» каждые 21 день. Проведение 1-го курса терапии осложнилось тромбоцитопенией 4-й ст., в связи с чем лечение было продолжено с редукцией дозы гемцитабина на 20%. На последующих курсах отмечались астения 2–3-й ст., тошнота 2-й ст., миалгия 2-й ст., полинейропатия 1-й ст., тромбоцитопения 2–3-й ст., нейтропения 3–4-й ст., в связи с чем с 5-го курса режим лечения был модифицирован и проводился каждые 14 дней по схеме «гемцитабин 800 мг/м² в/в в 1-й день + cisплатин 50 мг/м² в/в в 1-й день». С 7-го курса лечение продолжено гемцитабином в монорежиме. Максимальный ответ на проведение химиотерапии 1-й линии – частичная регрессия очагов в легких.

В июне 2018 г. после 12 курсов химиотерапии 1-й линии отмечено прогрессирование болезни за счет роста очагов в легких. С июля по сентябрь 2018 г. проведены 3 курса химиотерапии 2-й линии эрибурином 1,4 мг/м² в/в в 1-й и 8-й дни каждые 3 недели. При контрольном обследовании после 3 курсов терапии (октябрь 2018 г.) выявлено дальнейшее прогрессирование заболевания за счет роста метастатических очагов в легких, а также появление метастатических очагов в печени.

С 26.10.2018 г. начато проведение химиотерапии 3-й линии по схеме иксабепилон 40 мг/м² в/в в 1-й день + капецитабин 2000 мг/м² внутрь в 1–14-й дни, интервал

21 день. Лечение сопровождалось астенией 2-й ст., тромбоцитопенией 1-й ст., которые не были клинически значимы и не требовали редукции доз препаратов. По данным контрольного обследования после 3 курсов – частичная регрессия очагов в печени и легких. С 3-го курса лечения пациентка стала отмечать появление кожной токсичности 1-й ст., онихолизиса 1-й ст., связанных с терапией капецитабином и контролируемых с помощью симптоматической терапии. После 5-го курса терапии явления кожной токсичности достигли 2-й степени и не разрешились к началу 6-го курса, в связи с чем проведение 6-го курса терапии было отложено на 7 суток; 6-й курс терапии проведен с редукцией дозы капецитабина на 20%, редукция дозы иксабепилона не производилась. После 6-го курса терапии отмечено появление полинейропатии 1-й ст.

При контрольном обследовании после 6 курсов лечения отмечена разнонаправленная динамика: частичная регрессия очагов в легких, увеличение размеров и количества очагов в печени. С мая 2019 г. начато проведение химиотерапии 4-й линии паклитакселом 80 мг/м² в/в в 1-, 8- и 15-й дни каждые 28 дней. В течение 1-го курса терапии отмечен клинический эффект в виде регрессии опухоли-ассоциированной лихорадки. Однако при визите на 15-й день 2-го курса отмечено резкое ухудшение общего состояния за счет появления головокружения и одышки в покое. При дообследовании выявлено дальнейшее прогрессирование болезни за счет увеличения размеров очагов в печени (максимальный очаг до 15 см с полостью распада), появления плеврита слева. Выполнен торакоцентез слева, эвакуировано 1500 мл серозного отделяемого. В связи с прогрессированием заболевания начато проведение химиотерапии 5-й линии циклофосфамидом и метотрексатом в метронном режиме. Через 2 недели отмечено дальнейшее ухудшение состояния в виде нарастания астении. Пациентка погибла в августе 2019 г. от прогрессирования рака молочной железы. Продолжительность жизни от момента выявления метастатического процесса составила 23 мес.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Данный клинический пример демонстрирует, что при рациональном применении последовательных линий химиотерапии возможно обеспечение относительно долгосрочной выживаемости (23 мес.) даже при раннем прогрессировании болезни после использования антрациклинов, таксанов и капецитабина в рамках первичного лечения тройного негативного рака молочной железы и, казалось бы, ограниченных возможностях химиотерапии. Применение комбинации иксабепилона и капецитабина у нашей пациентки оказалось эффективным, несмотря на резистентность к другим агентам, в том числе влияющим на процесс полимеризации микротрубочек. Химиотерапия с включением иксабепилона, наряду с высокой эффективностью, характеризовалась приемлемым профилем токсичности, что является важным аспектом при выборе режима паллиативной химиотерапии.

На основании данных рандомизированных клинических исследований, а также с учетом результатов применения иксабепилона в реальной клинической практике можно говорить об этом препарате как о важном этапе лекарственного лечения диссеминированного тройного

негативного рака молочной железы, резистентного к терапии антрациклинами и таксанами.



Поступила / Received 11.10.2019
Отрецензирована / Review 26.10.2019
Принята в печать / Accepted 31.10.2019

Список литературы / References

- Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. (ред.). *Состояние онкологической помощи населению России в 2018 г.* Москва; 2019. Kaprin A.D., Starinsky V.V., Petrova G.V. (eds.). *Current status of oncology care in Russia Federation at 2018.* Moscow; 2019. (In Russ.).
- Perou C.M., Sorlie T., Eisen M.B., et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature* 2000;406:747–752. doi: 10.1038/35021093.
- Dent R., Hanna W.M., Trudeau M., et al. Pattern of metastatic spread in triple-negative breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2009;115(2):423–428. doi: 10.1007/s10549-008-0086-2.
- Стенина М.Б., Фролова М.А., Скрыпникова М.А., Тюляндин С.А. Базальноподобный (тройной негативный) рак молочной железы: молекулярные особенности, течение и возможные терапевтические подходы. *Врач.* 2010;(3):24–28. Stenina M, Frolova M, Skrypnikova M, Tyulyandin S. Basaloid (triple-negative) breast cancer: molecular features, course and possible therapeutic approaches. *Vrach = the Doctor.* 2010;(3):24–28.
- Kassam F., Enright K., Dent R. et al. Survival outcomes for patients with metastatic triple-negative breast cancer: implications for clinical practice and trial design. *Clin Breast Cancer.* 2009;9(1):29–33. doi: 10.3816/CBC.2009.n.005.
- Manso L., Moreno F., Márquez R., et al. Use of bevacizumab as a first-line treatment for metastatic breast cancer. *Curr Oncol.* 2015;22(2):e51–e60. doi: 10.3747/co.22.2210.
- Schmid P., Adams S., Rugo H.S., et al. Atezolizumab and Nab-Paclitaxel in Advanced Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2018;379(22):2108–2121. doi: 10.1056/NEJMoa1809615.
- Litton J.K., Rugo H.S., Ettl J. et al. Talazoparib in patients with advanced breast cancer and a germline BRCA mutation. *N Engl J Med.* 2018;379:753–763. doi: 10.1056/NEJMoa1802905.
- Robson M., Seock-Ah I., Senkus E., et al. Olaparib for metastatic breast cancer in patients with a germline BRCA mutation. *N Engl J Med.* 2017;377:523–533. doi: 10.1056/NEJMoa1706450.
- Chacon R.D., Costanzo M.V. Triple-negative breast cancer. *Breast Cancer Res.* 2010;12:S3. doi: 10.1186/bcr2574.
- Lee F.Y., Borzilleri R., Fairchild C.R., et al. Preclinical discovery of ixabepilone, a highly active antineoplastic agent. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2008;63:157–166. doi: 10.1007/s00280-008-0724-8.
- Perez E.A., Lerzo G., Pivot X., et al. Efficacy and safety of Ixabepilone (BMS-247550) in Phase II Study of Patients With Advanced Breast Cancer Resistant to an Anthracycline, a Taxane And Capecitabine. *J Clin Oncol.* 2007;25(23):3407–3414. doi: 10.1200/JCO.2006.09.3849.
- Thomas E.S., Gomez H.L., Li R.K., et al. Ixabepilone Plus Capecitabine for Metastatic Breast Cancer Progressing After Anthracycline and Taxane Treatment. *J Clin Oncol.* 2007;25(33):5210–5217. doi: 10.1200/JCO.2007.12.6557.
- Valero V. Managing ixabepilone adverse events with dose reduction. *Clin Breast Cancer.* 2013;13(1):1–6. doi: 10.1016/j.clbc.2012.09.003.
- Vahdat L.T., Garcia A.A., et al. Eribulin mesylate versus ixabepilone in patients with metastatic breast cancer: a randomized Phase II study comparing the incidence of peripheral neuropathy. *Breast Cancer Res Treat.* 2013;140(2):341–351. doi: 10.1007/s10549-013-2574-2.

Информация об авторах:

Глазкова Елена Владимировна, аспирант онкологического отделения лекарственных методов лечения (химиотерапевтического) №2, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; e-mail: mdglazkova@gmail.com

Фролова Мона Александровна, к.м.н., научный сотрудник онкологического отделения лекарственных методов лечения (химиотерапевтического) №2, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; e-mail: drfrolova@yandex.ru

Стенина Марина Борисовна, д.м.н., ведущий научный сотрудник онкологического отделения лекарственных методов лечения (химиотерапевтического) №2, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; e-mail: mstenina@mail.ru

Information about the authors:

Elena V. Glazkova, Aspirant, Federal State Budgetary Institution «N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 24, Kashirskoye shosse, Moscow, 115478, Russia; e-mail: mdglazkova@gmail.com.

Mona A. Frolova, Cand. Of Sci. (Med.), Research Assistant, Federal State Budgetary Institution «N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 24, Kashirskoye shosse, Moscow, 115478, Russia; e-mail: drfrolova@yandex.ru

Marina B. Stenina, Doct. of Sci. (Med.), Senior Research Assistant, Federal State Budgetary Institution «N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 24, Kashirskoye shosse, Moscow, 115478, Russia; e-mail: mstenina@mail.ru.