



Е. В. Артамонова

## Пероральный винорелбин в терапии немелкоклеточного рака легкого

Е. В. Артамонова, д.м.н., зав. отделением химиотерапии

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н. Н. Блохина» Минздрава России, г. Москва

### *Oral vinorelbine in treatment of non-small cell lung cancer*

E. V. Artamonova

National Medical Research Centre of Oncology n.a. N. N. Blokhin, Moscow, Russia

#### Резюме

Винорелбин является одним из стандартных препаратов для лечения немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ) и широко используется в адъювантной терапии, химиолучевых программах и в лечении распространенных форм заболевания. Разработанная пероральная форма препарата обеспечивает сравнимые показатели эффективности при значительно более удобном применении. Винорелбин в капсулах может использоваться как в комбинации с производными платины, так и в монотерапии с возможностью использования стандартного еженедельного и более частого метрономного режимов дозирования. Эффективность и безопасность перорального винорелбина доказана, в том числе, для популяции пожилых и ослабленных пациентов.

Ключевые слова: немелкоклеточный рак легкого, химиотерапия, пероральный винорелбин, метрономная терапия.

#### Summary

Vinorelbine is one of the standard drugs for the treatment of non-small cell lung cancer and is widely used in adjuvant therapy, chemoradiation programs, and in the treatment of common forms of the disease. The developed oral formulation of the drug provides comparable efficacy with much more convenient use. Vinorelbine capsules can be used both in combination with platinum derivatives, and in monotherapy with the possibility of using standard weekly and more frequent metronome dosing regimens. The efficacy and safety of oral vinorelbine has been proven, including for the elderly and debilitated population.

Key words: non-small cell lung cancer, chemotherapy, oral vinorelbine, metronome therapy.

### I. Введение

Ежегодно в Российской Федерации рак легкого (РЛ) выявляется у более чем 52 тысяч человек и более 51 тысячи наших соотечественников погибает от этой патологии [1, 2]. 70% пациентов в момент установления диагноза имеют уже III или IV стадию заболевания, а в течение первого года по-прежнему умирает около половины больных [1, 2]. По данным мировой статистики за 2018 год в структуре смертности у мужчин доля РЛ более чем в два раза превосходит следующую нозологию и достигает 22%, то есть каждый пятый пациент, погибший от злокачественной опухоли, умирает именно от РЛ. Однако и у женщин мировая статистика за последние годы значительно изменилась: если в структуре заболеваемости РЛ занимает только третье место, в два раза уступая раку молочной железы (8,4 и 24,2% соответственно), то в структуре смертности РЛ (13,8%) вплотную приближается к первому месту, которое пока еще рак молочной железы удерживает (15,0%) [3]. Подавляющее большинство случаев РЛ (более 80%) относится к немелкоклеточному гистологическому типу (НМРЛ).

Современная системная терапия распространенного НМРЛ включает в себя три направления: традиционные цитостатики, таргетные препараты и иммунотерапию (ингибиторы контрольных точек иммунитета). В современных условиях выбор оптимальной лечебной стратегии для каждого конкретного пациента осуществляется в результате персонализации и предусматривает определение гистологического подтипа НМРЛ, выявление драйверных мутаций и определение экспрессии PD-L1 [4, 5].

Основой современного системного лечения распространенного НМРЛ с драйверными мутациями считается таргетная терапия, однако в количественном отношении доля таких пациентов невелика: частота встречаемости мутаций значительно варьирует в зависимости от региона, и подавляющее большинство больных европейской популяции не имеет мишеней, пригодных для ее назначения. Кроме того, драйверные мутации выявляются в группе аденокарцин, тогда как по данным Российского исследования EPICLINLung

[6] более половины (54%) случаев заболевания НМРЛ в РФ относятся к плоскоклеточному гистологическому варианту. Наконец, в процессе таргетной терапии развивается резистентность, которая приводит к прогрессированию болезни и переводу больных (при отсутствии других опций для персонализированного подхода) на традиционные цитостатики.

Настоящей революцией в лечении распространенного НМРЛ стала иммунотерапия (ИТ). Около 30% пациентов имеют высокий ( $\geq 50\%$ ) уровень экспрессии PD-L1 на опухолевых клетках, и в этой подгруппе в первой линии лечения пембролизумаб превосходит платиновый дуплет по всем показателям эффективности [7, 8]. Однако медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП) в группе иммунотерапии в этой специально отобранной популяции пациентов составляет 10,3 мес., а при прогрессировании следующей линией лечения (что вполне очевидно) становится ХТ [9]. При неплазматическом НМРЛ с любым уровнем экспрессии PD-L1 возможно назначение химиоиммунотерапии в 1-й линии

**Таблица 1**

**Адьювантная терапия винорелбином с цисплатином в сравнении с наблюдением: ОВ в исследовании ANITA**

<b>n = 840</b> <b>Стадия IB, II, IIIA</b>	<b>VNR + CDDP</b> <b>(n = 407)</b>	<b>Наблюдение</b> <b>(n = 433)</b>
Медиана выживаемости	<b>65,7 mo</b>	43,7 mo
2-летняя выживаемость	<b>67,9%</b>	62,8%
5-летняя выживаемость	<b>51,2%</b>	42,6%
7-летняя выживаемость	<b>45,2%</b>	36,8%

с последующим переходом на ХТ во 2-й линии. И, наконец, у больных с плоскоклеточным НМРЛ и низким (< 50 %) уровнем экспрессии PD-L1 платиновый дуплет продолжает оставаться стандартом первой линии лечения.

*Таким образом, все больные с распространенным НМРЛ, независимо от наличия или отсутствия драйверной мутации, а также уровня экспрессии PD-L1, в той или иной линии должны получить стандартную ХТ, которая продолжает оставаться важнейшей лечебной опцией. Кроме того, ХТ широко используется в адьювантной терапии НМРЛ. Выбор оптимального режима основан на учете многих факторов, включая гистологический вариант, общее состояние пациента, а также профиль токсичности входящих в схему цитостатиков.*

## **II. Винорелбин в адьювантной терапии НМРЛ**

Адьювантная ХТ после радикальной операции проводится начиная с IB (при наличии факторов риска) стадии НМРЛ и улучшает показатели безрецидивной и общей выживаемости (БРВ и ОВ) [10–17]. Предпочтительным является использование платиносодержащих дуплетов, важным условием эффективности остается соблюдение дозового режима и интервалов между циклами, которые зависят в том числе от токсичности выбранной схемы.

В рандомизированном клиническом исследовании (РКИ) III фазы ANITA [18] сравнили наблюдение (n = 433) и четыре цикла адьювантной химиотерапии комбинацией винорелбина по 30 мг/м<sup>2</sup> еженедельно 16 недель с цисплатином 100 мг/м<sup>2</sup>

раз в 4 недели четыре цикла (n = 407). Включались пациенты с IB, II и IIIA стадиями из 101 центра в 14 странах. Послеоперационная лучевая терапия не являлась обязательной и проводилась в соответствии с правилами каждого центра. Первичной конечной точкой была ОВ. При медиане наблюдения 76 месяцев (от 43 до 116 месяцев) медиана ОВ в группе ХТ составила 65,7 месяца (95 % ДИ: 47,9–88,5); в группе наблюдения — 43,7 месяца (35,7–52,3). Проведение адьювантной ХТ достоверно снижало риск смерти по сравнению с контролем: отношение риска (ОР) = 0,80 [95 % ДИ 0,66–0,96]; p = 0,017. Пятилетняя ОВ в группе ХТ была выше на 8,6 %, такие же различия отмечены при оценке 7-летней ОВ (выигрыш в группе ХТ +8,4 %). Нежелательные явления, связанные с ХТ, включали нейтропению у 335 (92 %) пациентов, фебрильную нейтропению у 34 (9 %); было зарегистрировано семь (2 %) токсических смертей. *Таким образом, адьювантная ХТ комбинацией цисплатина и винорелбина достоверно увеличила ОВ и снизила риск смерти у радикально прооперированных больных НМРЛ.*

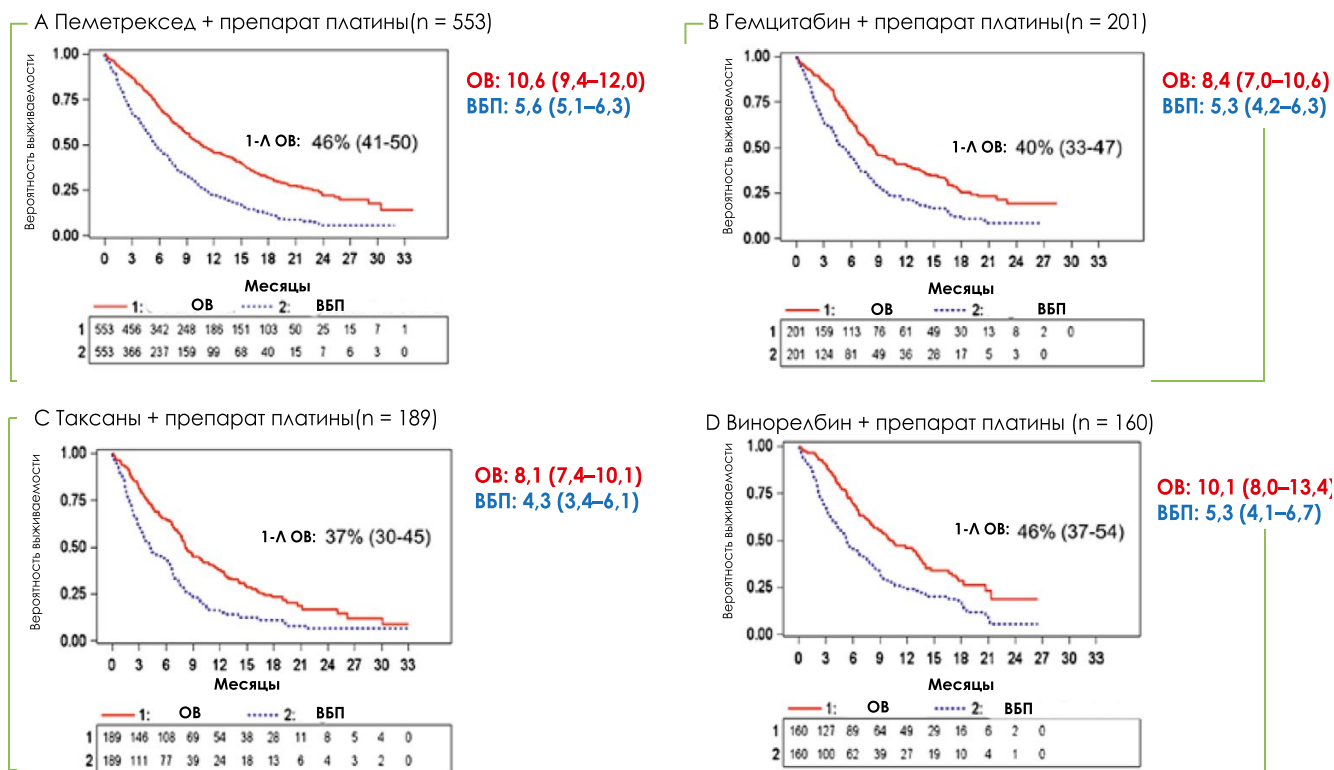
Еще в одном исследовании JBR-10 [19] оценили эффективность комбинации цисплатин/винорелбин при I и II стадиях НМРЛ (T2NoMo n = 219, II стадия n = 263). Отмечены преимущества адьювантной ХТ в отношении безрецидивной выживаемости (БРВ): ОР = 0,73; 95 % ДИ: 0,55–0,97; p = 0,03, а также ОВ (ОР = 0,78; 95 % ДИ: 0,69–0,97, p = 0,04). Подгрупповой анализ показал, что выигрыш ограничен подгруппой со II стадией (ОР = 0,68; 95 % ДИ: 0,5–0,92; p = 0,01), при IB стадии выигрыша не отмечено (ОР = 1,03; 95 % ДИ: 0,7–1,529; p = 0,87).

Пять рандомизированных клинических исследований (IALT, JBR, ANITA, LACE и LACE-NAVEL-BINE), в которых оценивалась роль цисплатина и винорелбина в адьювантной ХТ НМРЛ, были объединены в мета-анализ [20]. Показано преимущество в ОВ на фоне адьювантной терапии с винорелбином: абсолютный выигрыш в 5-летней ОВ зависел от распространенности процесса и составил для I стадии 1,8 %, для II стадии — 11,6 % и для III стадии — 14,7 %. При анализе всех включенных в мета-анализ пациентов различия в ОВ увеличивались с увеличением времени наблюдения: показатели 3-летней ОВ составили 57,5 и 64,1 % для подгрупп наблюдения и адьювантной ХТ комбинацией винорелбина с цисплатином соответственно, 5-летней ОВ — 46,1 и 55,0 % соответственно.

Необходимость проведения внутривенных инфузий накладывает определенные ограничения, связанные с необходимостью регулярных визитов к онкологу-химиотерапевту для проведения инвазивной процедуры, что приводит к ухудшению качества жизни пациентов. С этих позиций существенные преимущества имеют пероральные формы цитостатиков, которые позволяют больным вести обычный образ жизни. В исследованиях II фазы была изучена эффективность перорального винорелбина в адьювантной ХТ НМРЛ. Так, в исследование Kolek *et al.* [21] включено 154 пациента с Ib, IIa, IIb и IIIA стадиями плоскоклеточного (60 %) и неплоскоклеточного (40 %) НМРЛ. Показатель 5-летней выживаемости составил 55 %, нейтропения 3–4-й степени зарегистрирована в 16,8 циклах, однако случаев фебрильной нейтропении не отмечено. В исследовании Engel-Riedel *et al.* [22] 152 пациента получили адьювантную ХТ с пероральным винорелбином. 5-летняя ОВ достигла 64 %, нейтропения любой степени отмечалась у 28 % пациентов.

Интересная стратегия адьювантной терапии НМРЛ была изучена в исследовании Kolek *et al.* [23]: после внутривенной инфузии карбоплатина и винорелбина в 1-й день

## Выживаемость пациентов с неплоскоклеточным НМРЛ, получавших различные дуплеты с платиной



D. Moro-Sibilot et al, Lung Cancer 2015

Рисунок 1.

каждого цикла переходили на пероральный винорелбин в дозе 60 мг/м<sup>2</sup> на 8-й день, циклы проводили каждые 3 недели. IV, ПА, ПВ и ПШ стадия отмечены в 26, 11, 30 и 33 % случаев соответственно. Четыре цикла лечения завершили 84 % пациентов, при медиане наблюдения 4,73 года медиана БРВ составила 4,43 года, медиана ОВ — 5,9 года, 3-летняя ОВ — 70,3 %, 5-летняя ОВ — 56,2 %. При непрямом сравнении показатели выживаемости были схожими с исследованием LACE Pignon *et al.* [20]. Ретроспективный анализ результатов адъювантной ХТ на основе перорального винорелбина показал достоверные преимущества по сравнению с другими режимами ХТ: медиана ОВ составила 4,47 против 2,76 года, ОР = 0,575 [0,339–0,974],  $p = 0,0368$  [24].

Таким образом, винорелбин в программах комбинированной адъювантной терапии улучшает выживаемость больных НМРЛ, а пероральная форма препарата может успешно заменить внутривенные введения цитостатика.

### III. Винорелбин в программах химиолучевой терапии местнораспространенного НМРЛ

Химиолучевая терапия увеличивает продолжительность жизни больных местнораспространенным (неоперабельным) НМРЛ. Одновременная химиолучевая терапия обеспечивает лучшие показатели выживаемости по сравнению с последовательной, однако она более токсична и рекомендуется только для больных в хорошем и удовлетворительном общем состоянии (с ECOG 0–1). Если по какой-либо причине одновременная ХТ-ЛТ невозможна, последовательная терапия и радикальная лучевая терапия могут рассматриваться как целесообразная и эффективная альтернатива. При отсутствии противопоказаний оптимальным вариантом для химиотерапии, комбинируемой с облучением, являются препараты платины. В большинстве сравнительных исследований одновременной химиолучевой использовали цисплатин + этопозид или цисплатин + винорелбин (включая пероральную форму препарата), которые обеспечивали высокие показатели

объективного ответа и выживаемости [25, 26, 27, 28]. По эффективности комбинации с винорелбином были сопоставимы с комбинациями с этопозидом, но отличались существенно лучшей переносимостью: общая частота нежелательных явлений (НЯ) 3–4-й степени составила 19,4 против 62,6 % ( $p < 0,001$ ), анемии — 0,0 против 3,8 % ( $p = 0,005$ ), нейтропении — 2,5 против 8,4 % ( $p = 0,008$ ), тромбоцитопении — 0,0 против 4,6 % ( $p = 0,002$ ), эзофагита — 0,4 против 9,2 % ( $p < 0,001$ ) [29].

Таким образом, применение винорелбина в капсулах в программах химиолучевой терапии обеспечивает высокие показатели эффективности и характеризуется хорошей переносимостью лечения.

### IV. Винорелбин в капсулах в химиотерапии местнораспространенного / метастатического НМРЛ

#### IV.1. Комбинированные режимы

Комбинации на основе платинового производного являются стандар-



**Таблица 2**

**Результаты РКИ 3 фазы GLOB 3: сравнение комбинаций цисплатин+винорелбин (внутривенно и пероральный) и цисплатин + доцетаксел при распространенном НМРЛ**

GLOB3	Винорелбин Цисплатин	Доцетаксел Цисплатин	P
Объективный ответ, %	27,4%	27,2%	0,97
K3, %	71,1%	68,1%	0,52
Медиана ОВ (мес.)	9,9	9,8	0,58
Медиана ВБП (мес.)	4,9	5,1	0,99
1-летняя ОВ	39,4%	40,9%	

том ХТ распространенного НМРЛ, а дуплеты с винорелбином не уступают по показателям выживаемости другим комбинированным режимам с включением пеметрекседа, таксанов или гемцитабина. Так, в исследовании FRAME [30] сравнили эффективность различных платиновых дуплетов в 1-й линии ХТ НМРЛ. При любом гистологическом подтипе комбинация винорелбина с препаратом платины (n = 300) обеспечила медиану ОВ 10,7 месяца и медиану ВБП 5,6 месяца; комбинация таксана с препаратом платины (n = 295) — медиану ОВ 9,1 месяца и медиану ВБП 5,5 месяца, комбинация гемцитабина с препаратом платины (n = 360) — медиану ОВ 10,7 месяца и медиану ВБП 5,6 месяца. При неплоскоклеточном НМРЛ комбинация винорелбина с платиной не уступает по показателям выживаемости комбинации пеметрекседа с платиной: медианы ОВ составляют 10,1 и 10,6 месяца соответственно, медианы ВБП — 5,3 и 5,6 месяца соответственно, рис. 1. Анализ базы данных SWOG (исследования S9806, S0003 и S9308 рукав цисплатин + винорелбин) показал, что эффективность терапии на основе винорелбина или таксанов не зависит от гистологии: медианы ВБП при плоскоклеточном и неплоскоклеточном НМРЛ были одинаковыми и составили 4,5 и 4,3 года, медианы ОВ — 8,4 и 8,5 года соответственно [31].

Таким образом, комбинация винорелбина с производным платины может с успехом использоваться при любом гистологическом подтипе НМРЛ.

В различных программах ХТ распространенного НМРЛ оценили возможность применения перораль-

ной формы винорелбина. Так, в исследовании 2 фазы De Lena *et al.* [32] было включено 56 пациентов (популяция для оценки эффективности — 49), которым проводили ХТ комбинацией цисплатина по 80 мг/м<sup>2</sup> день 1-й каждые 3 недели с пероральным винорелбином день 1-й и 8-й каждые 3 недели. Использовали стандартный режим дозирования винорелбина в капсулах: первые три приема по 60 мг/м<sup>2</sup> с оценкой переносимости и последующим решением вопроса о увеличении разовой дозы препарата до 80 мг/м<sup>2</sup>. При отсутствии прогрессирования после четырех циклов лечения пациенты переходили на поддерживающую моноХТ пероральным винорелбином. В целом частота объективного ответа (ЧОО) составила 26,5 %, контроль заболевания (КЗ), включающий объективные ответы и стабилизацию — 71,4 %, медиана ВБП — 4,2 месяца, медиана ОВ — 10 месяцев с однолетней выживаемостью 42,6 %. Режим отличался хорошей переносимостью: на этапе комбинированной ХТ нейтропения 3–4-й степени отмечена в 32,6 %, на этапе «поддержки» — в 20 %, фебрильная нейтропения — в 8,9 и 1,8 % соответственно; анемия 3–4-й степени — в 7,3 и 0 %, периферическая полинейропатия — в 1,8 % (только 3-й степени) и 0 %, утомляемость — в 12,5 и 4,0 % (только 3-й степени) соответственно, случаев диареи 3–4-й степени не наблюдали.

В РКИ III фазы GLOB 3 [33] сравнили комбинацию цисплатина с винорелбином и цисплатина с доцетакселом в 1-й линии терапии распространенного НМРЛ. Использовали стандартные режимы лечения:

- внутривенную инфузию цисплатина 80 мг/м<sup>2</sup> и винорелбина 30 мг/м<sup>2</sup> в 1-й день плюс пероральный винорелбин 80 мг/м<sup>2</sup> на 8-й день каждого 3-недельного цикла (первый цикл — винорелбин 25 мг/м<sup>2</sup> внутривенно в 1-й день плюс пероральный винорелбин 60 мг/м<sup>2</sup> на 8-й день с оценкой токсичности);
- цисплатин 75 мг/м<sup>2</sup> плюс доцетаксел 75 мг/м<sup>2</sup> каждые 3 недели.
- Всего проводили до шести циклов ХТ, эскалация дозы винорелбина выполнена у 71 % пациентов. Результаты исследования представлены в табл. 2, существенных различий в показателях ЧОО и выживаемости не отмечено, профиль токсичности различался: при использовании комбинаций винорелбина и доцетаксела нейтропения 3–4-й степени зарегистрирована в 52,7 и 56,6 % соответственно, диарея в 2,1 и 5,8 %, алоpecia в 35,3 и 58,1 %, нейропатия 1–2-й степени — в 10,5 и 15,7 % соответственно.

Для неплоскоклеточного НМРЛ одним из вариантов выбора ХТ является пеметрексед, который превосходит по эффективности гемцитабин при этом гистологическом подтипе. В рандомизированном исследовании II фазы NAVOTRIAL 1 сравнили пероральный винорелбин (в комбинации с цисплатином) и пеметрексед (также с цисплатином) в первой линии терапии распространенного неплоскоклеточного НМРЛ [34, 35]. Включено 153 пациента с IIIB/IV стадиями заболевания, использованы стандартные режимы дозирования: пеметрексед 500 мг/м<sup>2</sup> и цисплатин 75 мг/м<sup>2</sup> в 1-й день 3-недельного цикла (группа А, n = 51) или пероральный винорелбин 80 мг/м<sup>2</sup> в 1-й и 8-й дни (первый цикл 60 мг/м<sup>2</sup>) и цисплатин 80 мг/м<sup>2</sup> в 1-й день 3-недельного цикла (группа В, n = 102, рандомизация 2:1). После четырех циклов комбинированной ХТ пациенты без прогрессирования заболевания переводились на поддерживающее лечение одним препаратом (или пеметрекседом, или пероральным винорелбином). ЧОО

в группе А составила 31,4 % (95 % ДИ: 19,1–45,9), в группе В — 24,0 % (95 % ДИ: 16,0–33,6), контроль заболевания был одинаковым — 76,5 % (95 % ДИ: 62,5–87,2) и 75,0 % (95 % ДИ: 65,3–83,1), как и медианы ВВП — 4,3 месяца (95 % ДИ: 3,8–5,6) и 4,2 месяца (95 % ДИ: 3,6–4,7) и медианы ОВ — 10,8 месяца (95 % ДИ: 7,0–16,4) и 10,2 месяца (95 % ДИ: 7,8–11,9) для групп А (с пеметрекседом) и В (с пероральным винорелбином) соответственно, рис. 2. Основным видом гематологической токсичности 3–4-й степени была нейтропения, которая встречалась у 18,3 % пациентов в группе А и у 44,0 % пациентов в группе В, однако частота фебрильной нейтропении была одинаковой — по 2 % в каждой группе. Авторы делают вывод о том, что эффективность перорального винорелбина и цисплатина соответствует эффективности, достигнутой на стандартной комбинации пеметрекседа и цисплатина, и характеризуется приемлемым профилем безопасности. Необходимо отметить, что в поддерживающей фазе лекарственная форма винорелбина (капсулы) позволила полностью исключить необходимость проведения инфузий.

#### IV.2. Вторая линия терапии

Прогрессирование после первой линии терапии ставит онкологов перед трудным выбором в отношении определения оптимальной последующей тактики. Поэтому в рандомизированном исследовании II фазы сравнили эффективность и переносимость комбинаций паклитаксела с карбоплатином и винорелбина с карбоплатином у больных с НМРЛ, прогрессирующим после 1-й линии терапии с гемцитабином или доцетакселом [36]. В исследование было включено 153 пациента, которые были рандомизированы на две группы. Первая получала паклитаксел в дозе 140 мг/м<sup>2</sup> и карбоплатин АUC3, вторая — винорелбин в капсулах в дозе 45 мг/м<sup>2</sup> внутрь и карбоплатин АUC3; оба препарата вводили в 1-й и 15-й дни курса. Общая частота ответов в группе 1 составила 18,6 % (95 % ДИ: 9,85–27,49 %); включая одну

полную и 13 частичных регрессий опухоли, в группе 2—7,7 % (95 % ДИ: 1,78–13,61 %), включая одну полную и пять частичных регрессий. Показатели выживаемости не различались: медианы ВДП составили 3,5 и 3,07 месяца, медианы ОВ — 7,83 и 7,60 месяцев, годовичная выживаемость — 34,4 и 34,6 % для комбинации паклитаксела и винорелбина соответственно. Химиотерапия была хорошо переносимой, нейтропения 3–4-й степени чаще отмечалась в группе паклитаксела по сравнению с винорелбином (20,0 и 12,8 %;  $p = 0,277$ ), случаев фебрильной нейтропении не зарегистрировано, нейротоксичность была более выраженной при применении паклитаксела, частота ее 3–4-й степени составила 23,0 и 3,9 % соответственно;  $p = 0,001$ . Токсичных смертей не наблюдалось. Таким образом, комбинация перорального винорелбина с карбоплатином во 2-й линии лечения не уступает по эффективности паклитакселу с карбоплатином и имеет определенные преимущества по переносимости.

#### IV.3. Монотерапия, метрономные режимы дозирования

Определенная часть пациентов с распространенным НМРЛ не подходит для комбинированной терапии с препаратами платины. Вариантом выбора в этой клинической ситуации является монотерапия неплатиновым препаратом. Одним из таких цитостатиков является винорелбин, который имеет несомненные преимущества из-за возможности использования пероральной лекарственной формы, а также различных схем применения, включающих как стандартный ежедневный прием, так и разработанные в последнее время метрономные режимы дозирования.

В одноармном исследовании Gridelli *et al.* [37] 56 пациентов пожилого возраста (в среднем 74 года, от 70 до 82 лет) с распространенным НМРЛ получали монотерапию винорелбином по 60 мг/м<sup>2</sup> в неделю в течение первых трех недель, затем по 80 мг/м<sup>2</sup> в неделю до прогрессирования болезни. Контроль роста опухоли составил 55 %, включая 11 % частичных регрессий и 44 %

длительных стабилизаций болезни, медиана ОВ — 8,2 месяца. Отмечена хорошая переносимость лечения, нейтропения 3–4-й степени зарегистрирована у 20 и 30 % больных, однако случай фебрильной нейтропении был единственным (1 пациент — 2 %). Авторы делают вывод о том, что пероральный винорелбин является хорошей альтернативой внутривенному введению препарата как с точки зрения эффективности, так и переносимости.

В исследовании II фазы MOVE [38] 43 пациента пожилого и старческого возраста ( $\geq 70$  лет, средний возраст 80 лет) с III–IV стадиями НМРЛ преимущественно плоскоклеточной гистологии получали винорелбин в капсулах в метрономном режиме — по 50 мг три раза в неделю. Контроль роста опухоли оказался высоким и достиг 58,1 %: ЧОО составила 18,6 %, включая одну полную регрессию опухоли, еще в 39,5 % случаев отмечались стабилизации продолжительностью более 12 недель. Отмечена хорошая переносимость метрономного режима, показатели качества жизни, оцененные по опросникам FACT-L v4, не снижались в процессе терапии.

В другом исследовании 82 пациента старше 70 лет с ECOG 0–3 получали метрономные режимы винорелбина в капсулах (или по 20–30 мг через день, или 50 мг три раза в неделю) в 1-й линии терапии распространенного НМРЛ (в анамнезе допускалась химиолучевая терапия) [39]. Медиана продолжительности лечения составила 15 недель (диапазон 1,3–144 недели), медиана ОВ — 27 недель (от 1,3 до 183 недель). Полиморфизмы гена *MDR1* 2677G>T и 3435C>T не влияли на эффективность препарата.

В заключение нашего обзора необходимо отметить, что химиотерапия продолжает играть важную роль в лечении больных с распространенным НМРЛ. Комбинации винорелбина с препаратами платины могут использоваться на различных этапах развития болезни и входят во все международные и отечественные рекомендации. Пероральная форма препарата характеризуется не меньшей эффективностью при значительно

более удобном применении. Разработанные метрономные режимы дозирования безопасны у пациентов пожилого и старческого возраста с прогрессирующим НМРЛ и могут обеспечить длительный контроль роста опухоли.

#### Список литературы

- Каприн А. Д., Старинский В. В., Петрова Г. В. / Злокачественные новообразования в России в 2016 году (Заболеваемость и смертность). // Москва 2018.
- Каприн А. Д., Старинский В. В., Петрова Г. В. / Состояние онкологической помощи населению России в 2017 году. // Москва 2018.
- [http://globocan.iarc.fr/Pages/fact\\_sheets\\_cancer.aspx](http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx).
- Горбунова В. А., Артамонова Е. В., Бредер В. В., Лактионов К. К., Моисеенко Ф. В., Реутова Е. В., Сакаева Д. Д. Практические рекомендации РУССКО по лекарственному лечению немелкоклеточного рака легкого. (НМРЛ) Версия 2017 // Злокачественные опухоли.— 2017. С. 22–36.
- Alator ML, Gold KA, Kim ES. / Evolving treatment paradigms in Non-Small Cell Lung Cancer // *Clinical Oncology* 2009; 12, N2: 29–43.
- Тюляндин С. А., Имянитов Е. Н., Моисеенко В. М. и др. Терапия больных немелкоклеточным раком легкого в российской Федерации: исследование EPICLIN-LUNG // Современная онкология.— 2016.— Т. 18.— № 4.— С. 27–33.
- Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for PD-L1-positive non-small-cell lung cancer. *N. Engl. J. Med.* 2016; 375 (19): 1823–1833.
- Brahmer JR, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, et al. Updated analysis of KEYNOTE-024: pembrolizumab versus platinum-based chemotherapy for advanced NSCLC with PD-L1 TS  $\geq 50\%$ . WCLC 2017, OA 17.06, presented 18.10.2017 r.
- Brahmer JR, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, et al. Progression after the next line of therapy (PFS2) and updated OS among patients with advanced NSCLC and PD-L1 TPS  $\geq 50\%$  enrolled in KEYNOTE-024. ASCO 2017, abstract 9000.
- The International Adjuvant Lung Cancer Trial Collaborative Group. Cisplatin-Based Adjuvant Chemotherapy in Patients with Completely Resected Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2004; 350: 351–60.
- Butts Ch A, Ding K, Seymour L, et al. Randomized phase III trial of vinorelbine plus cisplatin compared with observation in completely resected stage IB and II non-small-cell lung cancer: Updated survival analysis of JBR-10. *Journal of Clinical Oncology* Volume 28, Issue 1, 1 January 2010, Pages 29–34.
- Douillard J.Y, Rosell R, De Lena M, et al. Adjuvant vinorelbine plus cisplatin versus observation in patients with completely resected stage IB-IIIa non-small-cell lung cancer (ANITA): a randomized controlled trial. *Lancet Oncol.* 2006; 7: 719–727.
- Pignon JP, Tribodet H, Scagliotti GV, et al. Lung adjuvant cisplatin evaluation: a pooled analysis by the LACE Collaborative Group. *J Clin Oncol.* 2008 Jul 20; 26 (21): 3552–9.
- Douillard JY, Tribodet H, Aubert D, et al. Adjuvant cisplatin and vinorelbine for completely resected non-small cell lung cancer: subgroup analysis of the Lung Adjuvant Cisplatin Evaluation. *J Thorac Oncol.* 2010 Feb; 5(2):220–8.
- Arriagada R, Bergman B, Dunant A, et al. Cisplatin-based adjuvant chemotherapy in patients with completely resected non-small-cell lung cancer. *N. Engl. J. Med* 2004; 350: 351–360.
- Winton T, Livingston R, Johnson D, et al. Vinorelbine plus cisplatin vs observation in resected non-small-cell lung cancer. *N. Engl. J. Med* 2005; 352: 2589–2597.
- Scagliotti GV, Pastorino U, Vansteenkiste JF, et al. Randomized phase III study of surgery alone or surgery plus preoperative cisplatin and gemcitabine in stages IB to IIIA non-small-cell lung cancer. *J. Clin. Oncol.* 2012; 30: 172–178.
- Douillard JY, Rosell R, De Lena M, et al. Adjuvant vinorelbine plus cisplatin versus observation in patients with completely resected stage IB-IIIa non-small-cell lung cancer (Adjuvant Navelbine International Trialist Association (ANITA): a randomized controlled trial. *Lancet Oncol* 2006; 7: 719–727.
- Butts CA, Ding K, Seymour L, et al. Randomized phase III trial of vinorelbine plus cisplatin compared with observation in completely resected stage IB and II non-small-cell lung cancer: updated survival analysis of JBR-10. *JCO* 2010; 28 (1): 29–34.
- Pignon JP, Tribodet H, Scagliotti GV, et al. Lung adjuvant cisplatin evaluation: a pooled analysis by the LACE Collaborative Group. *J Clin Oncol* 2008; 26: 3552–3559.
- Kolek V et al. Oral vinorelbine in combination with carboplatin in adjuvant chemotherapy of non-small cell lung cancer: a prospective multicentre study of feasibility and tolerability. WCLC 2013.
- Engel-Riedel et al. Adjuvant treatment of completely resected stage IB-IIIa non-small-cell lung cancer — a retrospective study with cisplatin or carboplatin and oral vinorelbine. ESMO 2013, #3428.
- Kolek V, Grygarkova I, Koubkova L, et al. Carboplatin with intravenous and subsequent oral administration of vinorelbine in resected non-small-cell lung cancer in real-world set-up. *Plos One* July 21, 2017. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0181803>.
- Kolek V. Contemporary Trends of the Adjuvant Chemotherapy in Non-small Cell Lung Cancer [https://www.researchgate.net/publication/256073622\\_Contemporary\\_Trends\\_of\\_the\\_Adjuvant\\_Chemotherapy\\_in\\_Non-small\\_Cell\\_Lung\\_Cancer](https://www.researchgate.net/publication/256073622_Contemporary_Trends_of_the_Adjuvant_Chemotherapy_in_Non-small_Cell_Lung_Cancer).
- Postmus PE, Kerr KM, Oudkerk M, et al. Early-Stage and Locally Advanced (non-metastatic) Non-Small-Cell Lung Cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Annals Oncology* 2017, 28 (suppl 4): iv1–iv21.
- Vokes EE, Herndon JE II, Crawford J, et al. Randomized Phase II study of cisplatin with gemcitabine or paclitaxel or vinorelbine as induction chemotherapy followed by concomitant chemoradiotherapy for stage IIIB non-small cell lung cancer: cancer and Leukemia Group B study 9431. *J Clin Oncol* 2002; 20: 4191.
- Krzakowski MD, Mariano Provencio, MD, Beata Utracka-Hutka, et al. Oral Vinorelbine and Cisplatin as Induction Chemotherapy and Concomitant Chemo-Radiotherapy in Stage III Non-small Cell Lung Cancer Final Results of an International Phase II Trial. *Journal of Thoracic Oncology* 2008.— Volume 3, Number 9.— P. 994–1002.
- Vansteenkiste J, De Ruyscher D, Eberhardt WEE, et al. Early and Locally Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2013.— Volume 24, Issue suppl\_6, October 2013, Pages vi89–vi98.
- Isa D, De Las Penas R, Marse R, et al. Efficacy RENO Study Results of Oral Vinorelbine or Etoposide with Cisplatin & Chemo-Radiation in Stage III NSCLC. SLCG 10/02/2018. MA06709.— Abstr S373.
- Moro-Sibilot D, Smit E, de Castro Carpeno J, et al. Outcomes and resource use of non-small cell lung cancer (NSCLC) patients treated with first-line platinum-based chemotherapy across Europe: FRAME prospective observational study. *Lung Cancer* 20156 V 88 (Issue 2): 215–222.
- Chansky K, et al. IASLC WCLC 2009. Abstract B2.7.
- De Lena M, Ramlau R, Hansen O et al. Phase II trial of oral vinorelbine in combination with cisplatin followed by consolidation therapy with oral vinorelbine in advanced NSCLC. *Lung Cancer* 2005; 48: 129–135.
- Tan EH, Rolski J, Grodzki T, et al. Global Lung Oncology Branch trial 3 (GLOB3): final results of a randomised multinational phase III study alternating oral and i.v. vinorelbine plus cisplatin versus docetaxel plus cisplatin as first-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer. *Annals Oncology* 2009; 20: 1249–1256.
- Tan EH et al. Oral Vinorelbine and cisplatin or pemetrexed as first-line chemotherapy for non squamous metastatic or locally advanced non small cell lung cancer: Final results of a prospective randomised phase II trial (NAVOTrial). WCLC 2013.
- Bennoud J, Havel L, Krzakowski M, et al. Oral vinorelbine plus cisplatin as first-line chemotherapy in nonsquamous non-small-cell lung cancer: Final results of an international randomized phase II study (NAVOTrial 01). *Clinical Lung Cancer* 2014, Vol. 15, No. 4, 258–65.
- Pallis AG; Syrigos K; Kotsakis A; et al. Second-line paclitaxel/carboplatin versus vinorelbine/carboplatin in patients who have advanced non-small-cell lung cancer pretreated with non-platinum-based chemotherapy: a multicenter randomized phase II study. *Clin Lung Cancer.* 2011; 12(2):100–5 (ISSN: 1938–0690).
- Gridelli C, Manegold C, Mali P, et al. Oral vinorelbine given as monotherapy to advanced, elderly NSCLC patients: A multicentre phase II trial. *European Journal of Cancer* 2004, V 40 (Issue 16), P 2424–2431.
- Camerini A, Puccetti Ch, Donati S, et al. Metronomic oral vinorelbine as first-line treatment in elderly patients with advanced non-small cell lung cancer: results of a phase II trial (MOVE trial). *BMC Cancer* 2015; 15: 359.
- Gusella M, Pasini F, Caruso D, et al. Clinical outcomes of oral metronomic vinorelbine in advanced non-small cell lung cancer: correlations with pharmacokinetics and MDR1 polymorphisms. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*, 2019, Volume 83, Issue 3, pp 493–500.

**Для цитирования.** Артамонова Е. В. Пероральный винорелбин в терапии немелкоклеточного рака легкого // Медицинский алфавит. Серия «Диагностика и онкотерапия». — 2019. — Т. 1. — 10 (385). — С. 41–46.





# КОНТРОЛЬ ЗАБОЛЕВАНИЯ<sup>1-5</sup> СОХРАНЕНИЕ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ<sup>1,6,7</sup>



**НАВЕЛЬБИН Капсулы**  
винорелбин

С ПЕРВОЙ ЛИНИИ ТЕРАПИИ

**Контроль заболевания<sup>1-5</sup>**  
**Низкая кумулятивная токсичность<sup>1-2</sup>**  
**Качество жизни<sup>1-7</sup>**

Информация предназначена только для медицинских и фармацевтических работников.

1. Petrelli F *et al.* European J Clin Med Oncol. 2011;3:32-41. 2. Aapro M & Finek J. Cancer Treat Rev. 2012;38:120-6. 3. Bennouna J *et al.* Clin Lung Cancer. 2014;15:258-65. 4. Freyer G *et al.* J Clin Oncol. 2003;21:35-40. 5. Campone M *et al.* Breast J. 2013;19:240-9. 6. Strada MR *et al.* Clin Breast Cancer. 2012;12:30-9. 7. Jensen LH *et al.* Lung Cancer. 2008;62:85-91.

Навельбин капсулы 20 мг и 30 мг, номер регистрационного удостоверения ЛС-000704 от 07.02.2011  
За полной информацией о препарате обращайтесь к инструкции по медицинскому применению

За более подробной информацией о препарате обращайтесь по адресу:  
ООО «Пьер Фабр», 119435, Москва, Саввинская наб., 15  
Тел.: +7 495 789 9533, факс.: +7 495 789 9534, [www.pierre-fabre-russia.ru](http://www.pierre-fabre-russia.ru), e-mail: [info.pfrussia@pierre-fabre.com](mailto:info.pfrussia@pierre-fabre.com)



**Pierre Fabre**  
Médicament