

Современные режимы применения винорелбина при метастатическом раке молочной железы: роль и место пероральной лекарственной формы, метрономная терапия, комбинации с анти-HER 2-препаратами



Е. В. Артамонова, д.м.н., зав. отделением химиотерапии¹, проф. кафедры²

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н. Н. Блохина» Минздрава России, г. Москва

²Кафедра онкологии и лучевой терапии ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Минздрава России, г. Москва

Current regimens for use of vinorelbine in metastatic breast cancer: role and place of oral dosage form, metronome therapy, combinations with anti-HER2 drugs

E. V. Artamonova

National Medical Research Centre of Oncology n.a. N. N. Blokhin, Russian National Research Medical University n.a. N. I. Pirogov; Moscow, Russia

Резюме

Основной целью лечения мРМЖ является не только увеличение продолжительности жизни, но и сохранение и улучшение ее качества, поэтому особое значение приобретает поиск режимов ХТ с наилучшим соотношением эффективности и переносимости. С этих позиций особое внимание клиницистов привлекают пероральные цитостатики, в частности винорелбин в капсулах, который характеризуется высокой эффективностью, благоприятным профилем токсичности, позволяет избежать внутривенных введений и может комфортно использоваться в амбулаторной практике у пациенток различных возрастных категорий. По мнению экспертов, винорелбин является возможным и эффективным вариантом выбора первой линии терапии мРМЖ наряду с антрациклинами и таксанами и предпочтительной опцией у больных, которые имеют сопутствующую патологию или желают избежать алопеции. Так как пролонгированная ХТ первой линии достоверно увеличивает ВБП и ОВ у больных мРМЖ, пероральные цитостатики, в том числе винорелбин в капсулах, приобретают значительные преимущества, потому что их прием может быть продолжен в течение значительно большего периода времени, чем введение антрациклинов или таксанов. Комбинация перорального винорелбина с трастузумабом является высокоактивным вариантом лечения HER2-позитивного подтипа заболевания. Кроме того, винорелбин является одним из вариантов выбора для антрациклин-таксан-резистентного мРМЖ. Новые метрономные режимы дозирования винорелбина в капсулах представляют серьезную альтернативу традиционной ХТ, предусматривающей назначение максимально переносимых доз цитостатиков. Таким образом, результаты применения перорального винорелбина как в монотерапии, так и в различных комбинациях (в зависимости от клинической ситуации), благоприятный профиль безопасности, а также возможность гибкого дозирования, включая и метрономные режимы, ставят препарат в ряд важнейших опций лечения мРМЖ.

Ключевые слова: метастатический рак молочной железы, химиотерапия, пероральный винорелбин.

Summary

The purpose of the treatment of metastatic breast cancer is overall survival improvement, thus the search for new effective regimes of chemotherapy with low toxicity is especially important. Therefore chemotherapy is one of the options for the treatment of metastatic breast cancer, for instance oral vinorelbine has shown consistent efficacy with a low toxicity profile. In this framework, an active and well tolerated oral CT option provides additional benefits for patients such as the possibility of intake of the treatment at home and allows avoiding an intravenous infusion and alopecia if that is a priority for the patients. According to experts' opinions vinorelbine is an efficient choice for first line of chemotherapy of metastatic breast cancer along with anthracyclines and taxanes. A meta-analysis of published trials concluded that longer first-line CT duration is associated with a marginally longer OS and a substantially longer PFS. In this context oral vinorelbine may be chosen as a preferable treatment since treatment with oral vinorelbine can go on substantially longer than treatment with many other drugs. Vinorelbine yielded equal or superior results to both paclitaxel and docetaxel, when combined with trastuzumab in the HER-2-positive ABC in the HERNATA and TRAVIOTA trials. And finally oral vinorelbine can be used in new metronomic regimens in which drugs are administered frequently or continuously. This kind of treatment maintains low, prolonged and pharmacologically active plasma concentrations of drugs to avoid toxicity associated with traditional chemotherapy regimens, while achieving tumor response. Thus vinorelbine can be used as one of the options of metastatic breast cancer treatment.

Key words: metastatic breast cancer, chemotherapy, oral vinorelbine.

Введение

За последние несколько лет основными направлениями исследований в области системной терапии мРМЖ были совершенствование подходов в области гормонотерапии HER2-негативного эстроген-рецептор-позитивного (ЭР+) подтипа заболевания, а также поиск новых видов терапии при HER2-позитивном и тройном негативном мРМЖ. Так, в арсенале клиницистов появились ингибиторы циклин-зависимых киназ (иCDK4/6), новая стратегия лечения

мРМЖ с мутациями PI3K, двойная блокада и конъюгат антитело-цитостатик при HER 2+ мРМЖ, а также первое показание для иммунотерапии ТН мРМЖ.

На этом фоне значительно реже обсуждались и анализировались исследования в области именно химиотерапии (ХТ) мРМЖ. Однако на самом деле значение ХТ продолжает оставаться неизменным, и она представляет собой неотъемлемую часть системного лечения не только трой-

ного негативного и HER2-положительного, но и ЭР+ HER2-подтипа болезни. Показаниями для назначения ХТ при ЭР+ мРМЖ традиционно считаются висцеральный криз, а также отсутствие эффекта от трех последовательных линий ГТ (то есть исчерпанность ГТ). Кроме того, в последние годы поводом для более раннего применения ХТ ряд экспертов считают и так называемый наступающий или ожидаемый висцеральный криз, то есть пограничное состояние, при котором висцеральный криз может развиться в ближайшее время; в этой ситуации необходимо достижение быстрого объективного ответа, так как если лечение окажется неэффективным, проведение следующей линии терапии будет вряд ли возможным. Таким образом, раньше или позже, но все пациентки с мРМЖ должны получить несколько линий химиотерапии.

И моно-, и полихимиотерапия являются возможными вариантами выбора при мРМЖ. Полихимиотерапия превосходит монокимиотерапию по частоте полных и частичных регрессий, однако сопровождается большей токсичностью и ухудшением качества жизни, не увеличивая ее продолжительность [1–5]. В целом эксперты рекомендуют последовательное назначение цитостатиков в монорежимах [6, 7].

Вопрос об оптимальной продолжительности лечения был решен по результатам мета-анализа A. Gennari, которая показала, что пролонгированная ХТ первой линии ассоциируется с достоверным увеличением ВБП и ОВ у больных мРМЖ [8]. Очевидно, что длительность проведения ХТ зависит и от самого препарата, так как прием некоторых лекарств, таких как капецитабин или пероральный винорелбин, может быть продолжен в течение значительно большего периода времени, чем введение, например, антрациклинов или таксанов.

Винорелбин в капсулах в терапии HER2-негативного мРМЖ – стандартный режим дозирования

Монотерапия винорелбином в капсулах

Пероральные лекарственные формы цитостатиков имеют существенные преимущества в отношении удобства их применения и возможности назначения в широкой амбулаторной практике. Исследования по сравнению фармакокинетики внутривенной и пероральной форм винорелбина показали полное соответствие фармакокинетических кривых для ежедневных доз 25 мг/м² внутривенно и 60 мг/м² *per os*, а также 30 мг/м² внутривенно и 80 мг/м² *per os*. Исходя из этих данных был разработан стандартный режим назначения винорелбина в капсулах – первые три приема по 60 мг/м² внутрь раз в неделю, затем при отсутствии гематологической токсичности решается вопрос о увеличении разовой дозы препарата до 80 мг/м² внутрь раз в неделю (или терапия продолжается в первоначальной разовой дозе).

Эффективность и переносимость перорального винорелбина в первой линии монотерапии мРМЖ оценили в международном исследовании G. Freyer с соавт. Включено 64 пациентки в возрасте от 35 до 79 лет (средний возраст – 63 года), 75% находились в постменопаузе, 73% имели два и более пораженных органа, 61% – висцеральные метастазы, треть ранее получали адъювантную или

неоадъювантную ХТ (большинство – антрациклины). Общая частота объективных ответов (ЧОО) составила 31% при медиане продолжительности ответа 38 недель. Медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП) составила 17,4 недели, медиана общей выживаемости (ОВ) – 24 месяца. Основным нежелательным явлением (НЯ) была нейтропения (39% – 3–4-й степени, 5% – фебрильная нейтропения). Несмотря на отсутствие первичной противорвотной терапии, тошнота и рвота 3–4-й степени отмечалась менее чем в 5% случаев. Анализ глобальных показателей качества жизни не выявил негативного влияния ХТ пероральным винорелбином, и в целом авторы исследования отметили хороший профиль переносимости препарата [9]. Другие международные исследования, проведенные в популяции пациенток с аналогичными характеристиками, дали такие же результаты [10, 11].

Высокая эффективность перорального винорелбина в первой линии ХТ после предшествующей гормонотерапии ЭР+ мРМЖ с метастазами в кости была продемонстрирована в клиническом исследовании II фазы NORBREAST-228 [12]. Включено 70 пациенток, которым проведено в среднем шесть циклов терапии (от 1 до 18). Большинство больных (73%) продолжали лечение до прогрессирования болезни. При медиане наблюдения 43 месяца медиана ВБП составила 8,2 месяца (95%-й доверительный интервал [ДИ]: 5,5–9,8 месяца), частота клинической пользы достигла 56% (95% ДИ: 43–68%). С учетом предшествующей гормонотерапии медиана ОВ на терапии пероральным винорелбином достигла впечатляющей цифры 35,2 месяца (95% ДИ: 26,8–47,1 месяца). Наиболее частым побочным эффектом 3–4-й степени была нейтропения (38%), однако случаев фебрильной нейтропении зарегистрировано не было, к нежелательным явлениям (НЯ) 1–2-й степени относились боли в костях, усталость и гастроинтестинальная токсичность, случаи алопеции были редкими.

В другие исследования винорелбина в капсулах включались смешанные популяции больных с различной степенью предлеченности. Так, в австрийском исследовании [13], отражавшем клинический опыт Венского медицинского университета (n = 100), 42% пациенток получали пероральный винорелбин в качестве первой линии, 36% – в качестве второй, и 22% – в качестве третьей или последующих линий терапии, причем все пациентки были антрациклин-резистентными. В большинстве случаев выявлена экспрессия ЭР, 24% больных имели HER2-положительный статус и поэтому также получали трастузумаб (прицельно комбинации перорального винорелбина с анти-HER2 препаратами будут рассмотрены ниже). ЧОО на всю когорту составила 26%, включая 4% полных ответов, медиана времени до прогрессирования (ВДП) – 7 месяцев при медиане ОВ 17 месяцев. Как и ожидалось, эффективность перорального винорелбина при использовании в первой линии была выше. Нейтропения (18%) и тошнота или рвота (9%) были единственными НЯ 3-й или 4-й степени тяжести. Еще в одном испанском многоцентровом исследовании [14] монотерапию пероральным винорелбином одна половина пациенток получала в качестве первой линии, а другая – в качестве второй линии лечения мРМЖ. Включено 45 пациенток, 53%

были положительные гормональные рецепторы, более 90% получили ХТ в адьюванте. Средняя длительность лечения составила 13 недель (от 2 до 53), а средняя относительная интенсивность дозы – 82%. ЧОО соответствовала сообщенным ранее результатам (29,5%), профиль безопасности был управляемым и характеризовался низкой частотой НЯ 3–4-й степени (7% нейтропении), алоpecia практически отсутствовала. В другом исследовании II фазы пациентам, ранее получавшим адьювантно антрациклины и (или) таксаны, проводили монотерапию пероральным винорелбином в первой линии лечения мРМЖ. В этой крайне неблагоприятной популяции (77% имели три и более зоны поражения, 81% – висцеральные метастазы) винорелбин в капсулах оказался особенно активным: ЧОО составила 42%, частота клинической пользы – 69%, медиана ВДП – 5 месяцев. Токсичность терапии была незначительной, у 12% пациентов отмечена лейкопения 3–4-й степени [15].

Комбинации винорелбина в капсулах с другими цитостатиками

Как мы уже отмечали выше, иногда клиническая ситуация требует назначения комбинированной ХТ, имеющей преимущества по ЧОО. Комбинированные режимы целесообразно выбирать при наличии угрожающих жизни висцеральных метастазов или если требуется достижение быстрого контроля симптомов заболевания (международные консенсусные рекомендации ESMO [ABC 4]). Кроме того, полихимиотерапия предпочтительнее при длительном безрецидивном периоде и ограниченном поражении, когда высока вероятность достижения полной ремиссии. Очевидно, что с учетом хорошей переносимости и низкой токсичности винорелбин является популярным партнером для использования в комбинации. Так, в международном исследовании II фазы [16] изучили комбинацию перорального винорелбина с капецитабином в первой линии терапии HER2-негативного мРМЖ с рецидивом в течение более 6 месяцев после завершения (нео)адьювантной ХТ. Использован следующий дозовый режим: винорелбин 80 мг/м² внутрь (первый цикл – 60 мг/м²) в 1-й и 8-й дни плюс капецитабин 1 000 мг/м² (750 мг/м² для возраста более 65 лет) дважды в день с 1-го по 14-й дни 3-недельного цикла. В исследование включено 55 пациенток, средний возраст составил 58,5 года (41% старше 65 лет); предшествующая (нео)адьювантная ХТ проводилась у 63% (из них антрациклины – 67%, антрациклин + таксан – 18%, CMF – 15%); висцеральные поражения выявлены у 78%; более двух пораженных органов и систем обнаружено у 46%. При медиане полученных циклов 7 (1–58) медиана относительной интенсивности дозы обоих препаратов составила 87%. ЧОО достигла 51%, медиана ВБП – 8,4 месяца, медиана ОВ – 29,2 месяца. Наиболее частыми НЯ 3–4-й степени были нейтропения (49%), рвота (9%), стоматит и астения (по 7%), а также фебрильная нейтропения, диарея и ладонно-подошвенный синдром (по 4%). Это многоцентровое исследование подтвердило полученные ранее результаты трех исследований II фазы, в каждом из которых ЧОО при применении комбинации перорального винорелбина и капецитабина превышала 50% [17, 18, 19].

Метромные режимы дозирования винорелбина в капсулах при HER2-негативном мРМЖ

Метромная терапия заключается в применении малых доз цитостатиков с минимальными интервалами во времени и является возможной опцией терапии мРМЖ в ситуации, когда быстрое достижение объективного ответа не требуется. Считается, что в результате метромного дозирования объектами воздействия становятся не только непосредственно опухолевые клетки, но и сосудистый эндотелий, а также строма опухоли, в результате чего при минимальных токсических проявлениях реализуются цитостатический, антиангиогенный и иммуномодулирующий эффекты [20, 21, 22]. Показано, что метромный винорелбин значительно снижает экспрессию проангиогенных факторов и ингибирует пролиферацию эндотелиальных клеток [23, 24], а также элиминирует иммуносупрессивные T-reg лимфоциты [25], восстанавливая пролиферацию и функциональную активность Т-клеток – эффекторов [26]. В ходе исследования I фазы была установлена рекомендуемая для метромного режима доза перорального винорелбина по 50 мг по три раза в неделю [27, 28].

В первую очередь малотоксичный метромный режим назначения винорелбина в капсулах был оценен в популяции пожилых пациенток. В итальянское многоцентровое исследование включались больные с мРМЖ старше 70 лет (n = 34, средний возраст – 74 года, диапазон от 70 до 84 лет) с серьезной сопутствующей патологией (гипертония, диабет и хронические бронхолегочные заболевания). Винорелбин в капсулах назначали метромно с приемом три раза в неделю в суммарной еженедельной дозе 70 мг/м² в качестве первой линии ХТ. ЧОО достигла 38%, включая 6% полных регрессий. Медианы ВБП и ОВ составили 7,7 месяца (95% ДИ: 6,9–9,05 месяца) и 15,9 месяца (95% ДИ: 13,1–15,91 месяца) соответственно [29, 30]. Отмечена очень хорошая переносимость лечения: случаев НЯ 4-й степени не зарегистрировано. Во второе исследование метромного перорального винорелбина у пожилых женщин включались в том числе предлеченные антрациклинами и таксанами пациентки. Несмотря на то что таких оказалось большинство (21 из 32) и, таким образом, лечение проводилось как в первой, так и во второй-третьей линиях ХТ мРМЖ, винорелбин, который назначали по 30 мг внутрь через день, продемонстрировал впечатляющие цифры: ЧОО – 68,7%, включая 18,6% полных и 50,0% частичных регрессий с медианой длительности объективных ответов 6,9 месяца. Общая частота контроля заболевания (ЧОО + стабилизация) достигла 87,4%, медиана ВБП – 9,2 месяца [31]. Отмечена отличная переносимость метромного режима с улучшением качества жизни через 6 месяцев терапии и отсутствием побочных явлений 3–4-й степени.

Комбинированные метромные режимы терапии люминального HER2-негативного мРМЖ изучались в рамках исследования VICTOR-1, где использовалась комбинация винорелбина в капсулах с капецитабином. Пациенткам в постменопаузе, получившим ранее антрациклины и таксаны, назначали винорелбин в дозе 40 мг три раза в неделю и капецитабин по 500 мг три раза в сутки. Частота контроля роста опухоли (полный ответ +

частичный ответ + стабилизация более 24 недель) составила практически 60% с медианой ВДП более 1,5 года при минимальной токсичности изученного режима. Отдельно в этом исследовании были проанализированы результаты лечения больных старшей возрастной группы с медианой возраста 76 лет. Частота клинического ответа среди них оказалась даже несколько выше и достигла 66,7%, нежелательные явления 3–4-й степени отмечены у 6%. К токсическим реакциям относились нейропатия, ладонно-подошвенный синдром и нейтропения [32].

Еще в одном исследовании II фазы [33] изучили сложный трехкомпонентный режим метрономной ХТ в первой или второй линии лечения мРМЖ (n = 43 и 65 по группам соответственно). Пероральный винорелбин назначали по 40 мг три раза в нед, циклофосфамид – по 50 мг в день и капецитабин по 500 мг два раза в день ежедневно. ЧОО составила 30,4%, частота клинической пользы – 78,3%. Медиана ВДП для первой линии достигла 25,1 месяца (то есть превысила 2 года!), для второй линии была 11,2 месяца. Наиболее частыми нежелательными явлениями второй степени были лейкопения и ладонно-подошвенный синдром. Авторы делают вывод о том, что пероральная метрономная комбинация циклофосфамида, капецитабина и винорелбина показала значительную активность и хорошую переносимость у больных ЭР+ мРМЖ [33].

В настоящее время исследования с метрономным режимом дозирования перорального винорелбина продолжаются. В международных консенсусных рекомендациях ESMO (ABC 4) по лечению мРМЖ метрономная терапия названа разумным вариантом выбора для пациенток, которые не нуждаются в быстром достижении объективного ответа [7].

Винорелбин в терапии HER2+ мРМЖ

Основой лечения HER2-позитивного мРМЖ, составляющего до 20–25% всех случаев заболевания, является анти-HER2-терапия. В двух РКИ III фазы было показано, что комбинация трастузумаба с таксаном достоверно превосходит одну ХТ по всем показателям эффективности, включая ЧОО и показатели выживаемости [34–37]. По результатам этих исследований комбинация трастузумаба с таксаном долгие годы считалась предпочтительным вариантом выбора при HER2-позитивном мРМЖ. На этом фоне несколько недооцененными оказались результаты еще одного РКИ III фазы HERNATA [38], в котором сравнили комбинации трастузумаба с винорелбином и трастузумаба с доцетакселом в первой линии лечения HER2-позитивного мРМЖ. Использовались достаточно высокие дозы цитостатиков: доцетаксел по 100 мг/м² раз в три недели, винорелбин по 30–35 мг/м² внутривенно капельно в 1-й и 8-й дни 3-недельного цикла. Винорелбин (с трастузумабом) продемонстрировал преимущества по эффективности с тенденцией к увеличению показателей выживаемости по сравнению с доцетакселом – медианы ВДП для доцетаксела и винорелбина составили 12,4 и 15,3 месяца соответственно (ОР = 0,94; 95% ДИ: 0,71–1,25; p = 0,6700), медианы ОВ – 35,7 и 38,8 месяца соответственно (ОР = 1,01; 95% ДИ: 0,71–1,42; p = 0,9800), среднее время до не-

эффективности терапии в группе винорелбина составило 7,7 месяца и было достоверно больше, чем в группе доцетаксела – 5,6 месяца (ОР = 0,50; 95% ДИ: 0,38–0,64; p < 0,0001). ЧОО была одинаковой, при этом миелотоксичность комбинации с винорелбином была значительно ниже, что привело к заметному уменьшению частоты и тяжести инфекционных осложнений. В результате достоверно меньшее число пациенток прекратили лечение досрочно из-за токсических проявлений [38]. Еще в одном РКИ III фазы TRAVIOTA также сравнили комбинации винорелбина с трастузумабом и таксана с трастузумабом (доцетаксела или паклитаксела по выбору исследователя) в первой линии терапии мРМЖ с гиперэкспрессией HER2 [39]. Планировалось включение 250 больных, однако из-за медленного набора исследование было закрыто при n = 81. В группе винорелбина отмечена тенденция к улучшению результатов по сравнению с таксаном: ЧОО составила 51 и 40% соответственно (p = 0,3700), медиана ВДП – 8,5 и 6,0 месяца (p = 0,0900). Винорелбин ассоциировался с анемией и нейтропенией, таксаны – с дерматологическими НЯ, миалгиями и задержкой жидкости [38].

Высокая эффективность пероральной лекарственной формы винорелбина в комбинации с трастузумабом при мРМЖ с гиперэкспрессией HER2 была подтверждена в шести одорукавных исследованиях, включающих от 18 до 50 пациенток. При назначении винорелбина в капсулах с трастузумабом в первой линии лечения ЧОО была стабильно высокой и колебалась от 61 до 85%, во второй составила 40%. Медиана ВВП для первой линии терапии колебалась от 12,0 до 12,8 месяца, для смешанной когорты (включалась пациентки со второй линией терапии) составила 9 месяцев. В двух из этих шести публикаций была доложена медиана ОВ, которая составила 31,0 и 35,6 месяца при применении комбинации в первой линии лечения [40–45].

A. Stravodimou и соавт. [46] провели ретроспективный анализ эффективности внутривенного или перорального винорелбина при мРМЖ в рутинной клинической практике, при HER2-позитивном подтипе заболевания препарат назначался в комбинации с трастузумабом. Авторы подтвердили, что винорелбин в монорежиме (n = 62) или в комбинации с трастузумабом (n = 25) является хорошим вариантом выбора терапии первой линии или возможной опцией терапии спасения в тех клинических ситуациях, когда предпочтительным является назначение цитостатика в монорежиме. Многофакторный анализ показал, что эффективность винорелбина не зависела от рецепторного статуса опухоли и локализации метастазов. Тем не менее, как и другие цитотоксические агенты, препарат оказался менее эффективен у предлеченных пациенток: ЧОО при назначении винорелбина в первой линии достигла 44,4% по сравнению с 12,5% во второй и последующих линиях; p = 0,0010. Интересно, что пациентки с HER2-позитивным мРМЖ, получавшие комбинацию винорелбина с трастузумабом, имели существенные преимущества в эффективности по сравнению с результатами лечения подгруппы HER2-отрицательного мРМЖ. В целом комбинация винорелбина с трастузумабом оказалась

высокоэффективной в любой линии терапии, однако цифры, полученные в первой линии, были особенно впечатляющими: получено 63,6% объективных ответов и 91,0% контроля роста опухоли [46].

Современная стратегия терапии HER2-позитивного мРМЖ предусматривает проведение двойной блокады рецептора и назначение сразу двух МКА – трастузумаба и пертузумаба в комбинации с цитостатиком (впечатляющие преимущества добавления пертузумаба к комбинации трастузумаба с доцетакселом в первой линии терапии были показаны в РКИ III фазы CLEOPATRA [47, 48]). С учетом высокой эффективности комбинации винорелбина с трастузумабом в рамках однокортного исследования протестировали идею применения триплета – пертузумаба, трастузумаба и винорелбина в терапии местнораспространенного или метастатического HER2-позитивного РМЖ [49]. В исследование включено 106 пациенток, которые получали пертузумаб, трастузумаб и винорелбин в первой линии. ЧОО для тройной комбинации во всей популяции составила 74,2% (95% ДИ: 63,8–82,9), в подгруппе с измеряемыми очагами достигла впечатляющей цифры 84,0% (89/106), медиана ВВП составила 14,3 месяца (95% ДИ: 11,2–17,5). Лечение хорошо переносилось, наиболее распространенными НЯ выше 3-й степени были нейтропения (31,1%) и лейкопения (13,2%). Авторы делают вывод о том, что винорелбин с пертузумабом и трастузумабом может рассматриваться в качестве альтернативы стандартному подходу в отношении пациенток, которые не могут получать доцетаксел. В международных консенсусных рекомендациях комбинация винорелбина с анти-HER2-антителами названа одним из вариантов выбора терапии HER2-позитивного мРМЖ [7].

В завершение обсуждения необходимо привести результаты систематического обзора 31 исследования по применению перорального винорелбина у более чем тысячи пациенток с мРМЖ [50]. Проведенный углубленный анализ показал, что винорелбин в капсулах является важной опцией лечения местнораспространенного и метастатического РМЖ, так как демонстрирует высокую эффективность и хорошую переносимость как в монотерапии, так и в комбинации с капецитабином или таргетной терапией. В монорежиме пероральный винорелбин обеспечил до 85% объективных ответов (в первой линии), а полностью пероральная комбинация винорелбина и капецитабина показала сопоставимую эффективность с комбинацией на основе таксана в рандомизированном исследовании II фазы. Для HER2-позитивного подтипа заболевания пероральный винорелбин с анти-HER2 антителами является одним из наиболее активных вариантов лечения. Препарат характеризуется предсказуемым и управляемым профилем токсичности, нейтропения является наиболее распространенным побочным явлением, а алопеция наблюдается крайне редко. В совокупности эти данные указывают на то, что пероральный винорелбин является высокоэффективным и хорошо переносимым агентом, который может быть использован в первой или последующих линиях терапии различных подтипов мРМЖ. Кроме того,

применение винорелбина в капсулах дает специфические преимущества, свойственные пероральной химиотерапии, включая более редкие и короткие визиты к врачу, отсроченное использование устройств центрального венозного доступа, возможность длительного сохранения привычного образа жизни с поддержанием социальной активности, что, несомненно, в итоге повышает качество жизни пациенток. Все эти данные являются весомым основанием для рекомендаций по широкому назначению винорелбина в капсулах в реальной клинической практике.

Список литературы

1. Fossati R., Confalonieri C., Torri V. et al. Cytotoxic and hormonal treatment of metastatic breast cancer: A systematic review of published randomized trials involving 31,510 women. // *J Clin Oncol*. 1998; 16: 3439–3460.
2. Cardoso F., Bedard Ph. L., Winer E. P. et al. International Guidelines for Management of Metastatic Breast Cancer: Combination vs Sequential Single-Agent Chemotherapy. // *J Natl Cancer Inst*. 2009; 101: 1174–1181.
3. O'Shaughnessy J., Miles D., Vukelja S. et al. Superior Survival With Capecitabine Plus Docetaxel Combination Therapy in Anthracycline-Pretreated Patients With Advanced Breast Cancer: Phase III Trial Results. // *J Clin Oncol* 2002; 15: 2812–2823.
4. Albain K. S., Nag S., Calderillo-Ruiz G. et al. Global phase III study of gemcitabine plus paclitaxel (GT) vs. paclitaxel (T) as frontline therapy for metastatic breast cancer (MBC): First report of overall survival (abstract 510). // *Proc. ASCO*. 2004; 23: 5 (abstract 510).
5. Martin M., Ruiz A., Munoz M. et al. Gemcitabine plus vinorelbine versus vinorelbine monotherapy in patients with metastatic breast cancer previously treated with anthracyclines and taxanes: final results of the phase III Spanish Breast Cancer Research Group (GELCAM) trial. // *Lancet Oncol*. 2007; 8 (3): 219–225.
6. Goldhirsch A., Wood W. C., Coates A. S. et al. Strategies for subtypes-dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the primary therapy of early breast cancer 2011. // *Ann Oncol*. 2011; 22: 1736–1747.
7. Cardoso F. et al. 4th ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC4) // *Annals of Oncology*. – 2018. – Т. 29. – № 8. – С. 1634–1657.
8. Gennari A. et al. Duration of Chemotherapy for Metastatic Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. // *J Clin Oncol* 2011; 29: 2144–2149.
9. Freyer G, Delozier T, Lichinister M, et al. Phase II study of oral vinorelbine in first-line advanced breast cancer chemotherapy. // *J Clin Oncol* 2003; 21: 35–40.
10. Amadori D, Koralewski P, Tekiel A, et al. Efficacy and safety of oral vinorelbine in first-line metastatic breast cancer. // *Eur J Cancer* 2001; 37 (Suppl. 6) (abstract 713).
11. Trillet Lenoir V, Sommer H, Delozier T, et al. Oral vinorelbine in metastatic breast cancer: long-term results of 2 phase II studies. // *Eur J Cancer Supplements* 2004; 2: 3 (abstract 279).
12. Steger G. G. et al. Single-agent oral vinorelbine as first-line chemotherapy for endocrine-pretreated breast cancer with bone metastases and no visceral involvement: NORBREAST-228 Phase II Study // *Clinical breast cancer*. – 2018. – Т. 18. – № 1. – С. e41–e47.
13. Pluschnig U, Bartsch R, Gampenrieder S, et al. Oral vinorelbine in metastatic breast cancer: the Vienna experience. *Ann Oncol* 2008; 19 (Suppl 8), abstr 160.
14. Blancas I, Morales S, Diaz N, et al. Efficacy and safety of oral vinorelbine as first or second-line metastatic breast cancer. // *J Clin Oncol* 2010; 28: 15S (abstr 1090).
15. Mansour M, Haddad N. Phase II study of single agent oral vinorelbine as first line chemotherapy for metastatic breast cancer patients previously treated with adjuvant anthracycline and/or taxanes. *Proc 21st International Congress on Anti-Cancer Treatment*, 2010 (abstr 627).
16. Tubiana Mathieu N, Bournoux P, Becquart D, et al. All-oral combination of vinorelbine and capecitabine as first-line chemotherapy in HER2-negative metastatic breast cancer: an international phase II trial. *Brit J Cancer* 2009; 101: 232–7.
17. Nalio F, Crivellari D, Mattioli R, et al. Phase II study of an all-oral combination of vinorelbine with capecitabine in patients with metastatic breast cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 2009; 64: 673–80.
18. Finek J, Holubec Jr L, Svoboda T, et al. A phase II trial of oral vinorelbine and capecitabine in anthracycline pretreated patients with metastatic breast cancer. *Anticancer Res* 2009; 29: 667–70.
19. Delcambre C, Veyret C, Levy C, et al. A phase III/II study of capecitabine combined with oral vinorelbine as first or second line therapy in locally advanced or metastatic breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2005; 94: S67 (abstract 1081).
20. Kerbel RS. Development and Evolution of the Concept of Metronomic Chemotherapy: A Personal Perspective. Под ред. G. Bocsi и G. Francia. *Metronomic Chemotherapy: Pharmacology and Clinical Applications*. Berlin: Springer-Verlag; 2014: 3–21.
21. Kerbel RS, Kamen BA. // *Nat Rev Cancer* 2004; 4: 423–36.
22. Cazzaniga ME, et al. // *Future Oncol* 2016; 12 (3): 373–87.
23. Biziota E, et al. // *Anticancer Drugs*. – 2016. – 27 (3). – 216–24.
24. Mavroidis L, et al. // *J Clin Oncol* 2015; 47 (2): 455–64.
25. Alizadeh D, Larmonier N. // *Cancer Res* 2014. – 74 (10). – 2663–8.

26. Ghiringhelli F, et al. // *Cancer Immunol Immunother* 2007. – 56 (5). – 641–8.
27. Briasoulis E, Pappas P, Puozzo C, Tolls C, Fountzilias G, Dafni U, et al. Dose-ranging study of metronomic oral vinorelbine in patients with advanced refractory cancer. // *Clin Cancer Res* 2009; 15: 6454–61.
28. Rajdev L, Negassa A, Dai Q, Goldberg G, Miller K, Sparano JA. Phase I trial of metronomic oral vinorelbine in patients with advanced cancer. // *Cancer Chemother Pharmacol* 2011; 68: 1119–24.
29. Addeo R, Faiola V, Montella L, et al. A novel metronomic schedule of oral vinorelbine for treatment of metastatic breast cancer in elderly patients: a phase II trial. // *J Clin Oncol* 2009; 27: 15S (abstr 1085).
30. Addeo R, Faiola V, Montella L, et al. Low-dose metronomic administration of vinorelbine in the first-line treatment of elderly patients with metastatic breast cancer. // *Clinical breast cancer*. – 2010; 10, N4. – С. 301–306.
31. De Iulius F, Salerno G, Taglieri L, Lanza R, Scarpa S. On and off metronomic oral vinorelbine in elderly women with advanced breast cancer. // *Tumori* 2015; 101: 30–5.
32. Cazzaniga ME, Torri V, Villa F, Giuntini N, Riva F, Zeppellini A, et al. Efficacy and safety of the all-oral schedule of metronomic vinorelbine and capecitabine in locally advanced or metastatic breast cancer patients: The phase I-II VICTOR-1 study. // *Int J Breast Cancer* 2014; 2014: 769–90.
33. Montagna E, Palazzo A, Maisonneuve P, Cancelli G, Iorfida M, Sciandivasci A, Esposito A, Cardillo A, Mazza M, Munzone E, Lai A, Goldhirsch A, Colleoni M. Safety and efficacy study of metronomic vinorelbine, cyclophosphamide plus capecitabine in metastatic breast cancer: A phase II trial. *Cancer Lett*. 2017; Jan 26. doi.org/10.1016/j.canlet.2017.01.027.
34. Slamon D. J., Leyland-Jones B., Shak S. et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med*. 2001; 334: 783–792.
35. Extra J. M. et al. Trastuzumab (Herceptin) plus docetaxel versus docetaxel alone as first line treatment of HER2-positive metastatic breast cancer (MBC): results of a randomised multicentre trial. *Eur J Cancer*. 2004; 2 (suppl 3): 125 (Abstract 239).
36. Gelmon K. A., Boyle F., Kaufman B. et al. Open-label phase III randomized controlled trial comparing taxane-based chemotherapy (Tax) with lapatinib (L) or trastuzumab (T) as first-line therapy for women with HER2+ metastatic breast cancer: Interim analysis (IA) of NCIC CTG MA.31/GSK EGF 108919. ASCO 2012. ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition). *Journal of Clinical Oncology*. 2012; 30 (18) (June 20 Supplement): LBA671.
37. Cortazar P., Johnson J. R., Justice R., Pazdur R. Metastatic breast cancer (MBC): FDA approval overview. *Proc. ASCO* 2008. *J Clin Oncol*. 2008; 26 (15S) (abstr. 1013).
38. Andersson M. et al. Phase III randomized study comparing docetaxel plus trastuzumab with vinorelbine plus trastuzumab as first-line therapy of metastatic or locally advanced human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: the HERNATA study // *Journal of Clinical Oncology*. – 2011. – Т. 29. – № 3. – С. 264–271.
39. Burstein HJ, Keshaviah A, Baron AD, Hart RD, Lambert-Falls R, Marcom PK, et al. Trastuzumab plus vinorelbine or taxane chemotherapy for HER2-overexpressing metastatic breast cancer: The trastuzumab and vinorelbine or taxane study. // *Cancer* 2007; 110: 965–72.
40. Bernardo G, Palumbo R, Bernardo A, et al. Trastuzumab plus intravenous or oral vinorelbine in chemo-naïve patients with HER2-overexpressing metastatic breast cancer: final results of an extended phase II trial. // *Eur J Cancer Supplements* 2006; 6: 7 (abstract 168).
41. Bartsch R, Wenzel C, Altorjai G, et al. Results from an observational trial with oral vinorelbine and trastuzumab in advanced breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2007; 102 (3): 375–81.
42. Heinemann V, Di Gioia D, Vehling-Kaiser U, et al. A prospective, multicenter phase II study of oral and intravenous vinorelbine plus trastuzumab as first-line therapy in HER2-overexpressing metastatic breast cancer. *Ann Oncol* 2010. DOI: 10.1093/annonc/mdq409.
43. Illarramendi J, Blancas I, Bueso P, et al. Oral vinorelbine in combination with trastuzumab in metastatic breast cancer: data on efficacy, safety when administered in first or second line setting. *J Clin Oncol* 2010; 28: 15S (abstract e11508).
44. Petruzelka L, Ganju V, Becquart D, et al. Phase II study of the combination of oral vinorelbine, capecitabine and trastuzumab in HER2-positive metastatic breast cancer: recent analysis of the results with a median follow-up of 44 months. *J Clin Oncol* 2010; 28: 15S (abstract 1077).
45. Palumbo R, Bernardo A, Strada M, et al. Triple combination of 3-weekly trastuzumab plus oral vinorelbine and capecitabine as first-line treatment in HER2-positive metastatic breast cancer: an active and well-tolerated regimen that allows patient compliance. *Eur J Cancer Supplements* 2009; 7 (2) (abstract 5081).
46. Stravodimou A., Zaman K., Voutsadakis I. A. Vinorelbine with or without trastuzumab in metastatic breast cancer: A retrospective single institution series // *ISRN Oncology*. – 2014. – Т. 2014: 289836.
47. Swain S., Kim S., Cortes J. et al. // *ESMO* 2014, abstr 3500_PR, oral presentation 28.09.14.
48. Swain S., Baselga J., Kim S. et al. Pertuzumab, Trastuzumab, and Docetaxel in HER2-Positive Metastatic Breast Cancer. // *N Engl J Med*. 2015; 372: 724–734.
49. Perez E. A. et al. Safety and efficacy of vinorelbine in combination with pertuzumab and trastuzumab for first-line treatment of patients with HER2-positive locally advanced or metastatic breast cancer: VELVET Cohort 1 final results // *Breast Cancer Research*. – 2016. – Т. 18. – № 1. – С. 126.
50. Aapro M, Finek J. Oral vinorelbine in metastatic breast cancer: A review of current clinical trial results. // *Cancer Treatment Rev* 2012. – 38. – 120–6.

Для цитирования: Артамонова Е.В. Современные режимы применения винорелбина при метастатическом раке молочной железы: роль и место пероральной лекарственной формы, метрономная терапия, комбинации с анти-HER2-препаратами. *Медицинский алфавит*. 2020;(8):6–11. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-8-6-11>

For citation: Artamonova E. V. Current regimens for use of vinorelbine in metastatic breast cancer: role and place of oral dosage form, metronome therapy, combinations with anti-HER2 drugs. *Medical alphabet*. 2020;(8):6–11 <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-8-6-11>

Хирурги Ростовского онкоцентра первыми в России удалили опухоль ребенку при помощи новой технологии

Врачи ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России (НМИЦ онкологии) применили новый подход для удаления опухоли крестцово-копчиковой области у ребенка. Для этого абдоминальные хирурги Ростовского онкоцентра использовали навигационное оборудование нейрохирургической операционной.

Пациентом НМИЦ онкологии стал маленький житель Ростовской области – мальчик в возрасте двух с половиной лет. В крестцово-копчиковой области у ребенка была обнаружена крупная герминогенная опухоль диаметром 11 × 7 см. Злокачественное новообразование исходило из копчика внутрь таза, сдвигало прямую кишку, передавливало мочеиспускательный канал и мочевой пузырь. Мальчик находился в тяжелом состоянии.

В отделении детской онкологии Ростовского онкоцентра ребенку провели восемь курсов химиотерапии, что позволило значительно сократить размер опухоли и перевести ее в резектабельное состояние.

Новообразования такого типа встречаются нечасто, они составляют 3–5% от всех онкологических заболеваний у детей. После хирургического лечения пациентов с герминогенными опухолями крестцово-копчиковой области довольно часто возникают рецидивы. Это обусловлено трудностями дифференцировки здоровых и пораженных опухолью тканей во время операции.

Ростовские онкологи приняли решение удалить злокачественное новообразование, применив технологию флуоресцентной микроскопии для контроля радикальности линии резекции опухоли. Подобную технологию регулярно используют нейрохирурги онкоцентра при операциях на головном мозге. Хирургическое вмешательство выполняла абдоминальных и детских хирургов во главе с руководителем НМИЦ онкологии, онкохирургом Олегом Китом.

– За два часа до операции малышу был введен специальный препарат, окрашивающий опухолевые клетки. Для контроля линии резекции опухоли мы использовали операционный микроскоп с блоком флуоресцентной навигации. После удаления новообразования по отсутствию окрашенных клеток в операционной ране мы убедились, что опухоль удалена радикально и не грозит рецидивом. Я считаю, методика подтвердила свою эффективность, – объяснил генеральный директор НМИЦ онкологии, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, онкохирург Олег Кит.

Операция прошла успешно, малыш готовится к выписке. В ближайшее время за его

состоянием будут наблюдать специалисты НМИЦ онкологии в Ростове-на-Дону.

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России – один из крупнейших онкоцентров страны, главная клиническая, научная и образовательная база онкологической службы юга России. Пациентами онкоцентра являются жители Южного и Северо-Кавказского федеральных округов с населением свыше 26 миллионов человек, а также жители других регионов России. Клиническая база составляет 744 койки. Ежегодно за медицинской помощью в медцентр обращаются до 130 тысяч пациентов, свыше 20 тысяч из них получают лечение. В НМИЦ онкологии 17 клинических и 9 диагностических отделений, а также 5 научно-экспериментальных лабораторий. В онкоцентре трудятся 140 кандидатов наук, 40 докторов наук, 3 доцента, 29 профессоров, 1 профессор РАН, 1 член-корреспондент РАН и 1 академик РАН. В числе специалистов центра 22 заслуженных врача РФ, 3 заслуженных работника здравоохранения РФ, 1 заслуженный экономист РФ и 1 заслуженный деятель науки России.