

Применение пероральной формы винорелбина при метастатическом раке молочной железы – выбор в пользу качества жизни

Е. В. Лубенникова¹, М. В. Хорошилов¹, Н. Ц. Дробот¹, Е. В. Артамонова^{1,2,3}

¹ФГБУ «Российский онкологический научный центр имени Н. Н. Блохина» Минздрава России, Москва

²ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Минздрава России, Москва

³ФУВ ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М. Ф. Владимирского», Москва

РЕЗЮМЕ

Метастатический рак молочной железы (мРМЖ) на сегодняшний день является неизлечимой болезнью, основными целями лечения являются продление жизни, сохранение и повышение ее качества и контроль над симптомами. Современный арсенал противоопухолевых средств при выборе оптимального режима лечения позволяет руководствоваться не только показателями эффективности и безопасности, но и учитывать удобство применения препаратов. Так, пероральная форма винорелбина демонстрирует высокую противоопухолевую эффективность вне зависимости от подтипа мРМЖ и линии лечения, а также позволяет пациенту избежать серьезной токсичности и сохранять привычный образ жизни. В данном обзоре представлены результаты основных клинических исследований винорелбина, особое внимание уделено комбинациям для лечения HER2-положительного метастатического рака молочной железы. Представлен случай успешного лечения редкой патологии – метастатического HER2-позитивного рака молочной железы у мужчины.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: метастатический рак молочной железы, HER2-позитивный рак молочной железы, химиотерапия, пероральный винорелбин, качество жизни.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Use of peroral form of vinorelbine in metastatic breast cancer – choice in favor of quality of life

E. V. Lubennikova¹, M. V. Khoroshilov¹, N.C.-D. Drobot¹, E. V. Artamonova^{1,2,3}

¹Russian Oncological Scientific Centre n.a. N.N. Blokhin, Moscow, Russia

²Russian National Research Medical University n.a. N.I. Pirogov, Moscow, Russia

³Moscow Regional Research Clinical Institute n.a. M.F. Vladimirovsky, Moscow, Russia

SUMMARY

Metastatic breast cancer (MBC) is an incurable disease by now. The main goals of treatment are prolongation of life, control of symptoms and preservation/improvement of quality of life. The modern arsenal of antitumor agents when choosing the optimal treatment regimen allows to be guided not only by efficiency and safety values, but also to take into account the ease of using drugs. Thus, the oral form of vinorelbine demonstrates high antitumor efficacy regardless of the subtype of breast cancer and the line of treatment, and also allows the patient to avoid serious toxicity and lead a regular lifestyle. This overview presents the results of the main clinical studies of vinorelbine, with special attention to combinations for the treatment of HER2-positive metastatic breast cancer. A case of successful treatment of a rare pathology – metastatic HER2-positive breast cancer in a man is presented.

KEY WORDS: metastatic breast cancer, HER2-positive breast cancer, chemotherapy, oral vinorelbine, quality of life.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflict of interest.

Введение

Метастатический рак молочной железы (мРМЖ) в настоящее время остается неизлечимой болезнью, однако успехи современной лекарственной терапии (расширение арсенала лечебных опций и оптимизация их последовательного применения) в большом проценте случаев позволяют длительно контролировать процесс, переводя его в разряд хронических, и иногда годами сдерживать рост и прогрессирование опухоли. Поэтому основной целью лечения распространенной болезни сегодня является не только увеличение продолжительности жизни, но и сохранение и повышение ее качества. Важнейшую роль в обеспечении высокого качества жизни играют пероральные формы цитостатиков, одним из которых является винорелбин

в капсулах. Эта лекарственная форма, с одной стороны, сохраняет все противоопухолевые свойства препарата, доказавшего свою высокую эффективность в том числе при мРМЖ, а с другой – характеризуется безопасностью и низкой токсичностью, позволяя пациентке получать терапию амбулаторно и вести обычный образ жизни с минимальным числом визитов к онкологу. Препарат эффективен при различных молекулярно-генетических подтипах, включая HER2+ мРМЖ в комбинации с анти-HER2-терапией.

Гиперэкспрессия HER2 является уникальной биологической характеристикой и выделяет больных HER2-положительным раком в особую группу, требующую специфического подхода к лечению. Такие опухоли характери-

зуется агрессивным течением, низкой чувствительностью к эндокринотерапии и химиотерапевтическим агентам, что относит их к прогностически неблагоприятным. Однако разработка и внедрение в практику трастузумаба – первого таргетного препарата, нацеленного на блокаду рецептора HER2, а впоследствии и целого арсенала анти-HER – препаратов, кардинально изменили природное течение болезни.

Таргетная терапия прочно заняла лидирующие позиции в онкологии, однако химиотерапия остается основой лечения метастатического рака. Прогрессия болезни требует смены эндокринного / химиотерапевтического агента при сохранении анти-HER2 – терапии. И крайне важно выбрать эффективный и безопасный препарат для достижения основных целей лечения диссеминированного РМЖ.

Стандарты терапии HER2-положительного мРМЖ

Результаты исследования Slamon *et al.*, опубликованные в 2001 году, на долгие годы закрепили комбинацию таксанов с трастузумабом в качестве стандарта первой линии терапии метастатического HER2-положительного РМЖ, позволив добиться медианы общей выживаемости (ОВ) в 25 месяцев [1]. Улучшить результаты первой линии терапии удалось с появлением нового таргетного препарата – пертузумаба. Пертузумаб – первый в классе ингибитор димеризации HER2, блокирующий димеризацию HER2 с другими белками семейства HER. Регистрационным исследованием, подтвердившим высокую клиническую эффективность пертузумаба при метастатическом HER2-положительном РМЖ, стало рандомизированное исследование III фазы CLEOPATRA [2]. Добавление пертузумаба к стандартному режиму трастузумаб + доцетаксел позволило увеличить медиану выживаемости без прогрессирования (ВБП) до 18,5 месяца в сравнении с 12,4 месяца в контрольной группе (ОР = 0,62; 95 % ДИ: 0,51–0,75; $p < 0,001$). Главным результатом стало увеличение ОВ в группе экспериментальной терапии до рекордной медианы в 56,5 месяца, тогда как медиана ОВ в группе плацебо составила 40,8 месяца.

Также мы располагаем рекомендованным во второй линии препаратом T-DM1. Трастузумаб эмтанзин (T-DM1) является конъюгатом трастузумаба и DM1 (производное мейтанзина, ингибитор полимеризации тубулина), связанных между собой посредством стабильного тиоэфирного линкера MCC. В исследование EMILIA [3] группа терапии T-DM1 демонстрировала значимое увеличение медианы ВБП до 9,6 месяца против 6,4 месяца с более высокой частотой объективных ответов (ЧОО) – 43,6 % против 30,8 % по сравнению с контрольной группой, получавшей терапию лапатинибом + капецитабином.

Для пациентов с положительными гормональными рецепторами, не требующих быстрого ответа на химиотерапию, обосновано использование эндокринотерапии, но обязательно в сочетании с анти-HER2 – агентами. Гиперэкспрессия HER2 сопряжена с низкой чувствительностью к эндокринотерапии в монорежиме. Однако эффективность комбинированного применения ингибиторов ароматазы в сочетании с трастузумабом или лапатинибом была продемонстрирована рядом исследований как при метастатическом, так и при местнораспространенном HER2-положительном раке молочной железы [4–8].

В 2020 году опубликованы результаты исследования II фазы PERTAIN [9], продемонстрировавшие высокую эффективность комбинации трастузумаб + пертузумаб + ингибитор ароматазы в первой линии лечения люминального HER2-положительного мРМЖ. Медиана ВБП составила 27 месяцев, медиана ОВ достигла 65 месяцев.

Сегодня при прогрессировании болезни уже не ставится под сомнение необходимость продолжения анти-HER – терапии со сменой режима лечения, так как эта тактика позволяет значительно увеличить время до следующего прогрессирования и продолжительность жизни в целом [10]. При этом оправданными являются оба подхода: сохранение трастузумаба, как таргетного агента, в комбинации с другим цитостатиком или переход на другие анти-HER2 – агенты [11–15]. Таким образом, разработка и одобрение новых комбинаций цитостатиков с таргетными анти-HER – препаратами позволяет увеличить число возможных линий лечения и дает в руки врачу дополнительное оружие против опухоли. В качестве химиотерапевтического агента активно изучался препарат винорелбин, благодаря высокой эффективности и благоприятному профилю токсичности данная комбинация и сегодня сохраняет свою актуальность.

Винорелбин в лечении мРМЖ

Винорелбин – полусинтетический винко-алкалоид третьего поколения, обладающий антимицротрубочковой активностью, ингибирующий митоз опухолевых клеток в фазе G2/M [16]. Препарат продемонстрировал высокую эффективность как в монорежимах, так и в комбинации с другими противоопухолевыми препаратами вне зависимости от линии лечения метастатического РМЖ [15–18]. При использовании внутривенной формы препарата частота объективных ответов (ЧОО) достигает 41–50 % при удовлетворительной переносимости. При этом такое угрожающее нежелательное явление, как флебит в месте инъекции отмечался у 7 % больных, все случаи требовали дополнительного лечения [19, 20].

Винорелбин для перорального применения

Форма для приема внутрь удобна для амбулаторного использования, принимается раз в неделю. Стандартным режимом дозирования при монотерапии является прием 60 мг/м² первые 3 недели, после оценки переносимости предполагается эскалация дозы до 80 мг/м², также еженедельно. В клинических исследованиях изучались и другие дозовые режимы, в частности метронормный прием винорелбина в дозе 30–50 мг три раза в неделю, что может быть уместным в случае неудовлетворительной переносимости стандартного режима. Лечение может вызывать тошноту, рвоту, в связи с чем рекомендуется профилактический прием антиэметогенных средств за 30–60 минут до приема винорелбина (предпочтительно антагонисты 5НТ3).

Эффективность и безопасность монотерапии пероральным винорелбином в первой линии лечения мРМЖ были продемонстрированы пилотным исследованием G. Freyer и соавт. ЧОО составила 31 % с медианой продолжительности ответа 38 недель. Медиана ВБП – 17,4 недели, медиана ОВ – 24,0 месяца [21]. Наиболее частым нежелательным явлением была нейтропения, частота

фебрильных нейтропений не превысила 5 %. Тошнота и рвота III–IV степени также была на уровне 5 %, следует учесть, что профилактическая терапия антиэметиками не проводилась. Исследование также оценивало качество жизни пациентов и не зафиксировало негативного влияния терапии винорелбином на глобальные показатели.

Ряд исследований подтвердили эффективность пероральной формы винорелбина при различных подтипах РМЖ как в первой, так и в последующих линиях лечения. Описанная ЧОО варьировала от 26 до 42 %, медиана ВБП – от 5,0 до 8,2 месяца, вне зависимости от линии терапии [22–28].

Винорелбин + трастузумаб при HER2-позитивном мРМЖ

В доклинических испытаниях был отмечен высокий синергизм винорелбина с трастузумабом [29–31], что позже нашло отражение в результатах клинических исследований.

Комбинация трастузумаба с винорелбином для перорального приема доказала свою эффективность в ряде исследований. Впервые комбинация была оценена в исследовании II фазы, опубликованном в 2006 году [34]. 83 больным HER2-позитивным мРМЖ проводилась терапия первой линии трастузумабом с винорелбином внутривенно или перорально. Данный режим обеспечил достижение объективного ответа у 84 % больных с полной регрессией опухоли в 16 % наблюдений. Медиана времени до прогрессирования составила 12 месяцев, медиана ОВ – 31 месяц.

Впечатляющими выглядят результаты исследования III фазы HERNATA [32], сравнившего два режима терапии: винорелбин (30–35 мг/м² внутривенно в дни 1-, 8-, 21-дневного цикла) + трастузумаб и доцетаксел (100 мг/м², цикл – 21 день) + трастузумаб в качестве первой линии терапии HER2-позитивного мРМЖ. Оба режима показали высокую эффективность, статистически достоверных различий в медианах ВБП (ОР = 0,94; 95 % ДИ: 0,71–1,25; $p = 0,6700$) и ОВ (ОР = 1,01; 95 % ДИ: 0,71–1,42; $p = 0,9800$) не зафиксировано, однако в численном эквиваленте некоторое преимущество отмечено для группы терапии винорелбином. Так, медианы ВБП составили 15,3 против 12,4 месяца, медианы ОВ – 38,8 против 35,7 месяца в когортах с винорелбином и доцетакселом соответственно. В обеих группах отмечена высокая ЧОО в 59 %, однако медиана времени до неэффективности терапии была достоверно выше в группе винорелбина и составила 7,7 против 5,6 месяца на терапии доцетакселом (ОР = 0,50; 95 % ДИ: 0,38–0,64; $p < 0,0001$). Комбинация винорелбин + трастузумаб имела более благоприятный профиль токсичности, редукция дозы и отмена терапии требовались значительно реже, чем в группе с доцетакселом, в 7 и 20 % наблюдений соответственно.

Аналогичные результаты получены в другом исследовании III фазы – TRAVIOTA [33], в котором контрольная группа получала комбинацию трастузумаба с таксановым агентом по выбору врача (доцетакселом или паклитакселом). Комбинация винорелбин + трастузумаб также продемонстрировала более благоприятный профиль безопасности при сопоставимой эффективности. Медиана ВБП была численно выше в группе винорелбина: 8,5 против 6,0 месяца ($p = 0,0900$), однако различия не достигли статистической значимости.

Коллеги из Австрии в ходе наблюдательного исследования оценили комбинацию винорелбина капсулы с трастузумабом в первой и второй линиях терапии [35]. Полный ответ отмечен у 18 % включенных больных, частичная регрессия – у 21 % и длительная стабилизация, свыше 6 месяцев, – в 11 %. Медиана ВБП составила 9 месяцев.

Обобщая результаты других исследований данной комбинации [36, 37] важно отметить: показатели эффективности были схожи и несколько варьировали в зависимости от линии терапии, однако авторы неизменно отмечают низкую токсичность предлагаемого режима и сохранение высокого качества жизни пациентов.

Винорелбин + трастузумаб + пертузумаб при HER2-позитивном мРМЖ

Современный стандарт анти-HER – терапии первой линии предполагает использование комбинации трастузумаба с пертузумабом. Комбинация винорелбина с двойной анти-HER – блокадой изучалась в крупном исследовании II фазы VELVET [38, 39]. Все пациенты получали комбинацию винорелбина капсулы с двойной анти-HER – блокадой в стандартных дозах, когорты различались лишь способом введения таргетных препаратов, в когорте II таргетные препараты вводились конкурентно в одном инфузионном пакете. Тройная комбинация препаратов позволила достичь рекордной ЧОО в 85 %, при этом отмечена быстрая реализация эффекта, в среднем 2,1 месяца. Медиана ВБП составила 14,3 месяца, медиана ОВ не достигнута.

Добавление пертузумаба в схему лечения изменило профиль токсичности, увеличив частоту диарей различных степеней до 57,5 %, частота диарей III–IV степени составила 6,6 %. Также частота гематологических нежелательных явлений была несколько выше, чем репортировалось в исследованиях без пертузумаба.

В 2021 году опубликованы результаты ретроспективного исследования, проведенного группой ученых из Израиля [40]. В качестве первой линии терапии все пациенты получали комбинацию «трастузумаб + пертузумаб» с таксановым партнером (доцетаксел / паклитаксел / наб-паклитаксел – 87 пациентов) или винорелбином (внутривенно или внутрь – 65 пациентов). Первичный анализ показал преимущество таксановых режимов с медианой ВБП 32,9 месяца против 14,2 месяца в группе винорелбина (ОР = 0,56 [0,36–0,88]; $p = 0,01$). Однако при многофакторном анализе, учитывавшем возраст, статус по шкале ECOG, статус эстрогеновых рецепторов, характер метастазирования и болезнь *de novo*, различия утратили статистическую значимость (ОР = 0,68 [0,4–1,1]; $p = 0,11$).

Различия в ОВ статистической достоверности между группами не достигли, численно выигрывала когорта таксановых режимов: 56 месяцев против 41 месяца (ОР = 0,69 [0,39–1,23]; $p = 0,2$).

Практически в два раза чаще приходилось завершать терапию в связи с развившейся токсичностью у больных, получавших таксаны: 40 % против 22 % среди больных, получавших винорелбин ($p = 0,04$). Самым частым нежелательным явлением терапии винорелбином была нейтропения, однако в абсолютном большинстве случаев

редукция дозы позволяла продолжить терапию. Самой частой причиной отмены терапии таксанами стала периферическая нейропатия.

Авторы признают недостатки ретроспективного исследования, однако на основании полученных результатов делают вывод, что комбинация винорелбина с двойной анти-HER – блокадой эффективна в первой линии терапии метастатического РМЖ и требует дальнейшего изучения.

Клиническое наблюдение

В нашем отделении имеется опыт применения пероральной формы винорелбина при мРМЖ в различных клинических ситуациях. В настоящей публикации мы поделимся опытом лечения больного люминальным HER2-позитивным раком молочной железы.

Пациент N., 55 лет, соматически неотягощен, впервые обратил внимание на уплотнение в левой грудной железе в 2015 году, но за медицинской помощью не обращался. В 2020 году стал отмечать постепенный рост данного образования, деформацию железы, появление плотных узловых образований в левой подмышечной области.

Самостоятельно обратился в ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Н. Н. Блохина», и в марте 2020 года при комплексном обследовании был установлен и морфологически верифицирован диагноз рака левой грудной железы T4N3M0. Маммографическое исследование с УЗИ показало утолщение кожи всей железы, наличие опухолевого образования неправильной формы до 5,5 см, инфильтрирующего грудную мышцу. В левой аксиллярной области определялись множественные измененные лимфатические узлы до 2,4 см и конгломерат 4,0 × 3,0 см. В левой подключичной области слева – цепочка метастатически пораженных лимфоузлов до 1,2 см в диаметре. По данным комплексного обследования, отдаленных метастазов не выявлено. Мутаций в генах *BRCA1/2* не выявлено.

Выполнена сог-биопсия образования молочной железы, верифицирован инфильтративный протоковый рак молочной железы G2, при тонкоигольной пункции подтверждено метастатическое поражение лимфоузлов. По данным ИГХ, РЭ – 8, РП – 7, Ki67 – 40 %, HER2/neu 2+ (необходима FISH-реакция).

Учитывая люминальный подтип опухоли с неопределенным статусом HER2, на время ожидания результатов FISH-исследования пациенту был назначен тамоксифен в дозе 20 мг один раз в сутки ежедневно. Лечение осложнилось гнойным маститом с формированием свища. Проведена антибактериальная терапия с эффектом. На момент получения результатов FISH-исследования после 6 недель терапии тамоксифеном отмечен выраженный клинический эффект. Выявлена амплификация HER2, однако, учитывая выраженную положительную динамику, люминальный подтип опухоли с высокой экспрессией гормональных рецепторов и желание пациента получать максимально щадящее лечение, на консилиуме принято решение продолжить гормонотерапию с добавлением двойной анти-HER2 – блокады в режиме пертузумаб + трастузумаб каждые 3 недели.

С апреля 2020 пациенту было проведено восемь курсов таргетной терапии трастузумабом 6 мг/кг (нагрузочная доза 8 мг/кг) и пертузумабом 420 мг (нагрузочная доза

840 мг) каждые 3 недели, продолжен прием тамоксифена. Лечение переносил удовлетворительно, с периодическими диареями в пределах II степени. Уже после четырех циклов терапии зафиксирована частичная регрессия опухоли: отек кожи уменьшился, размеры опухолевого узла сократились до 3,0 × 1,8 см, лимфатические узлы в подключичной области перестали определяться, в аксиллярной области сократились до 1,4 см, конгломерат перестал определяться. Достигнутый эффект сохранялся на протяжении лечения.

В октябре 2020 года выполнена радикальная мастэктомия слева с пластикой подмышечно-подключично-подлопаточной области композитным мышечным трансплантатом. При гистологическом исследовании: остаточная опухоль 3,5 × 3,0 × 2,5 см представлена инфильтративным раком неспецифического типа с признаками лечебного патоморфоза RCB-III (4.255). Клеточность опухоли – 96 %, отмечено врастание опухоли в кожу соска, признаки ангиолимфатической и периневральной инвазии. Стромальные TIL – 4 %. Лимфатических узлов с метастазами – 6 из 9. ИГХ-исследование: РЭ – 7, РП – 5, HER2/neu 2+, Ki-67 – 23 %.

С учетом распространенности онкологического процесса, морфологического и молекулярно-биологического типа опухоли, а также ранее проведенного лечения, решением консилиума рекомендовано проведение адъювантной химиотаргетной терапии по схеме: четыре курса АС (доксорубицин 60 мг/м² + циклофосфамид 600 мг/м²) каждые 3 недели; далее четыре курса по схеме: доцетаксел 75 мг/м² + трастузумаб 6 мг/кг + пертузумаб 420 мг каждые 3 недели. Первый блок терапии был проведен в запланированном режиме и осложнился астенией II степени, нейтропенией II степени, тошнотой I степени и гастроинтестинальной токсичностью II степени. Однако первый же цикл второго блока, несмотря на проводимую Г-КСФ профилактику, осложнился фебрильной нейтропенией, агранулоцитозом, мукозитом III степени, диареей II степени, астенией II степени, в связи с чем пациент был экстренно госпитализирован, проводилась антибактериальная, противогрибковая терапия, терапия октреатидом. В течение 5 дней нежелательные явления купированы.

Ввиду осложнившегося первого курса второго блока терапии второй курс проведен с редукцией дозы доцетаксела на 30 %. Несмотря на это, лечение осложнилось нейтропенией II степени, астенией II степени, стоматитом II степени, обострением мочекаменной болезни, по поводу чего потребовалась экстренная госпитализация в урологический стационар. Перерыв в лечении составил более 6 недель. От дальнейшего проведения химиотерапии пациент категорически отказался. Проведен курс адъювантной лучевой терапии на левую половину грудной стенки и зоны лимфоттока. Адъювантная терапия трастузумабом завершена в июне 2021 года. По данным ПЭТ-КТ от 06/2021, без признаков болезни (рис. 1), продолжена адъювантная эндокринотерапия тамоксифеном.

Через 6 месяцев, в ноябре 2021 года, при ПЭТ/КТ выявлено прогрессирование заболевания в виде появления увеличенного лимфоузла корня левого легкого размерами 22 × 20 мм с повышенным метаболизмом РП SUV_{max} = 5,75 – вторичной структуры (рис. 2).

Учитывая минимальную распространенность болезни, исходные ИГХ-характеристики опухоли, а также нежелание получать режимы терапии с высоким риском



Рисунок 1. ПЭТ-КТ 06/2021. Данных за наличие рецидивной опухоли, отдаленных метастазов нет.

осложнений, пациенту было предложено проведение эндокринотерапии ингибиторами ароматазы на фоне андрогенной депривации аналогами ЛГРГ (лютеинизирующего гормона релизинг гормона) и возобновление таргетной терапии. В качестве альтернативы предложено проведение стандартной терапии I линии HER2-позитивного мРМЖ в режиме доцетаксел + трастузумаб + пертузумаб. От предложенных вариантов пациент воздержался в связи с особенностями профиля токсичности и тяжелой переносимостью ранее проведенной адъювантной терапии.

В качестве компромиссного решения с приоритетным сохранением высокого качества жизни выбрана терапия в режиме винорелбин капсулы (60 мг/м² внутрь, раз в 7 дней первые 3 недели, после оценки переносимости – эскалация дозы до 80 мг/м² еженедельно) + таргетная терапия трастузумабом, пертузумаб не использован в связи с повышенным риском диареи. Лечение в данном режиме начато в декабре 2021 года. Значимых нежелательных явлений не зарегистрировано, периодически отмечалась небольшая слабость (I степени), доза винорелбина, согласно рекомендациям, эскалирована до 80 мг/м², нежелательных явлений не отмечено.

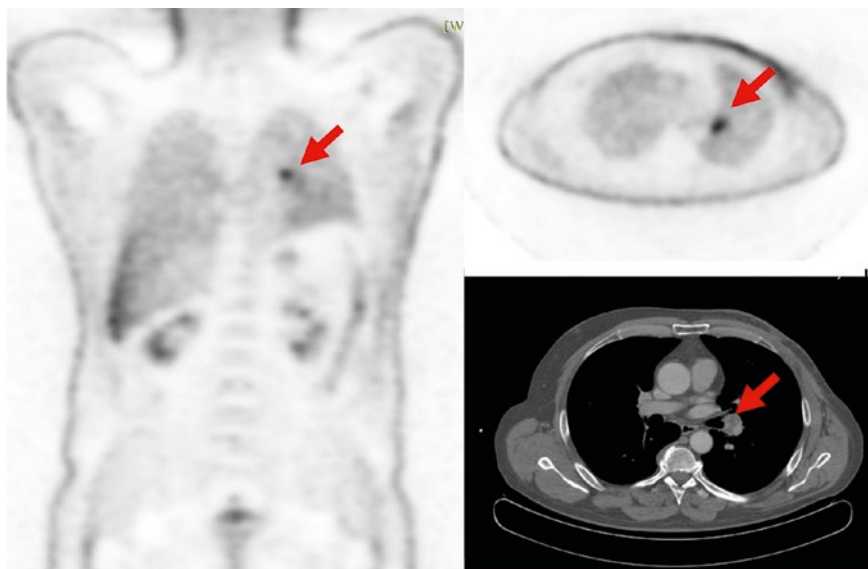


Рисунок 2. ПЭТ-КТ 11/2021. Прогрессия болезни. Метастаз в лимфоузле корня левого легкого 22 × 20 мм, с $SUV_{max} = 5,75$.

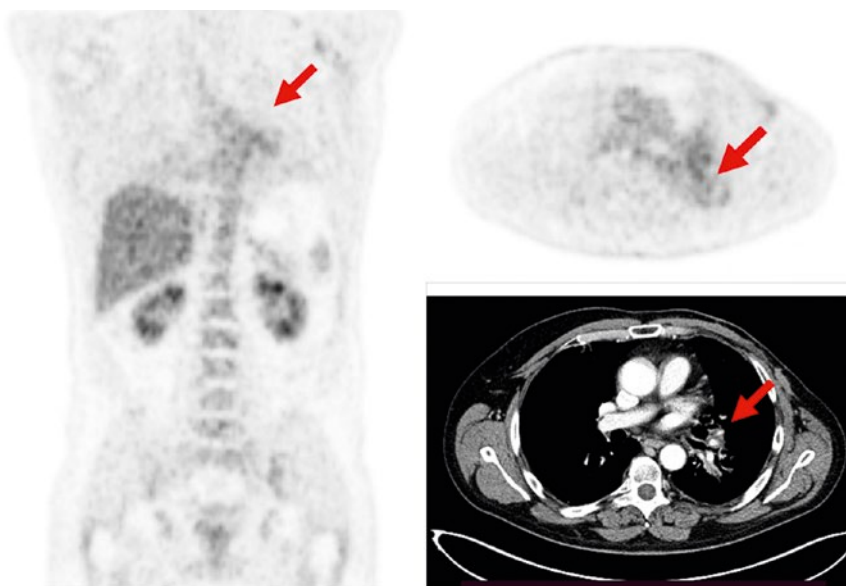


Рисунок 3. ПЭТ-КТ 04/2022. Контрольное обследование, 5 месяцев терапии. Ранее выявленный метастаз в лимфатическом узле корня левого легкого сократился в размерах до 14 × 9 мм, без признаков патологического накопления РФП. В паренхиме легких с двух сторон сохраняются поствоспалительные изменения в фазе неполной репарации, новых метастатических очагов не выявлено.

В январе-феврале 2022 года лечение было прервано на 4 недели в связи с инфекцией COVID-19 среднетяжелого течения с двусторонним поражением паренхимы легких до 40%. После стихания симптомов противоопухолевая системная терапия возобновлена в прежнем режиме. Несмотря на перерыв, при контрольном обследовании в апреле 2022 года (ПЭТ-КТ) ранее выявленный лимфатический узел корня левого легкого сократился в размерах до 14 × 9 мм без признаков патологического накопления РФП. В паренхиме легких с двух сторон сохраняются поствоспалительные изменения в фазе неполной репарации, новых метастатических очагов не выявлено (рис. 3).

На данный момент, после 6 месяцев терапии, клинических признаков прогрессии болезни не отмечено. В случае сохранения достигнутого эффекта при очередном контрольном обследовании, учитывая олигометастатический характер болезни, планируется обсуждение локального лучевого воздействия на лимфоузел корня левого легкого.

Пациент ведет активный образ жизни, продолжает занимать руководящую должность и помогать в воспитании внуков.

Обсуждение

Несмотря на признанные стандарты лечения, основанные на доказательной базе крупных исследований, реальная клиническая практика имеет множество нюансов, зачастую определяющих стратегию лечения конкретного пациента. В приведенном нами наблюдении таких особенностей было много.

Сам по себе рак грудной железы у мужчин – крайне редкое заболевание, на данную патологию приходится менее 1 % всех злокачественных опухолей мужской популяции [41]. Опухоли в абсолютном большинстве относятся к люминальному HER2-негативному подтипу с высоким уровнем экспрессии рецепторов эстрогенов и прогестерона. Экспрессия андрогеновых рецепторов, по разным данным, фиксируется в 39–95 % случаев. Амплификация HER2 отмечается несколько реже, чем при РМЖ у женщин, не превышает 15 % [42]. Ввиду редкости патологии такие пациенты ограниченно представлены в клинических исследованиях. Согласно имеющимся рекомендациям, HER2-позитивный РМЖ у мужчин лечится согласно тем же алгоритмам, что и у женщин.

Для нашего пациента был реализован нестандартный подход в выборе неоадьювантного режима, тем не менее проводимая эндокринотерапия тамоксифеном на фоне двойной анти-HER2 – блокады позволила достичь частичной регрессии опухоли и выполнить радикальную операцию. Проведение адьювантной терапии в стандартном режиме осложнилось значимой токсичностью, не позволившей завершить весь запланированный объем. Нежелательные явления отразились на привычном образе жизни и значимо понизили ее качество.

Метастатический рак молочной железы на сегодняшний день является неизлечимой болезнью. К основным целям терапии относят продление жизни пациента, контроль над симптомами болезни, сохранение и повышение качества жизни. Важно оценивать и учитывать реальные мотивы и приоритеты больного относительно целей лечения. Так, в случае с нашим пациентом негативный опыт проведения химиотерапии впоследствии сказался на тактике лечения диссеминированной болезни. Пациент отказывался от проведения химиотерапии таксанами, от использования пертузумаба и андрогенной депривации, что заведомо снижает эффективность терапии ингибиторами ароматазы. Оптимальным выбором в такой ситуации представляется пероральная химиотерапия. По данным использованных в рамках клинических исследований опросников по качеству жизни [43, 44], капсульные формы позволяют пациентам чувствовать контроль над проводимой терапией, снижать дискомфорт, связанный с посещением лечебного учреждения и использованием венозного доступа. Более того, широкое использование пероральных форм снижает нагрузку на медицинский персонал [45, 46].

Располагая данными о высокой эффективности и умеренной токсичности комбинации винорелбин + трастузумаб пациенту было предложено данное лечение. Наш пациент в течение 6 месяцев получает эффективную терапию, достигнут полный метаболический регресс

метастатического очага, при этом нежелательных явлений не отмечено. Режим терапии не отражается на привычном образе жизни пациента и не снижает ее качество.

В ситуациях, когда быстрого достижения объективного ответа не требуется, помимо стандартного режима приема цитостатиков, может рассматриваться опция с метрономным режимом дозирования, заключающаяся в применении малых доз цитостатиков с минимальными интервалами во времени с целью минимизировать токсичность. Метрономный режим применения винорелбина изучался преимущественно у пожилых пациентов с наличием сопутствующей патологии [47–50]. Применение мелких доз в режимах 30 мг через день или три дозы в неделю суммарно до 70 мг/м² позволило достичь клинической эффективности вне зависимости от предлеченности больных, медиана ВВП варьировала от 7,7 до 9,2 месяца с ЧОО от 38,0 до 68,7 %. Но, пожалуй, самым важным результатом метрономного применения винорелбина стоит назвать отсутствие нежелательных явлений III–IV степени и значимое улучшение качества жизни в период продолжения лечения [51].

Заключение

Современные режимы химиотерапии с использованием капсульных форм препаратов, в частности винорелбина, позволяют сделать лечение метастатического РМЖ комфортным для пациента без потери противоопухолевой активности.

Представленное в публикации клиническое наблюдение демонстрирует высокую эффективность и безопасность пероральной формы винорелбина в комбинации с трастузумабом в качестве первой линии терапии у мужчины с ранним рецидивом люминального HER2-позитивного мРМЖ.

Список литературы / References

1. 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; 344: 783–792.
2. 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.
3. Diéras V., Miles D., Verma S., Pegram M., Welslau M., Baselga J., ... & Gianni L. (2017). Trastuzumab emtansine versus capecitabine plus lapatinib in patients with previously treated HER2-positive advanced breast cancer (EMILIA): a descriptive analysis of final overall survival results from a randomised, open-label, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*, 2018; 6: 732–742.
4. Weigel M. T., Ghazoui Z., Dunbier A. et al. Preclinical and clinical studies of estrogen deprivation support the PDGF/Abl pathway as a novel therapeutic target for overcoming endocrine resistance in breast cancer. *Breast Cancer Research.* 2012; 14 (3): P. 78.
5. Ross J. S., Slodkowska E. A., Symmans W. F. et al. The HER-2 receptor and breast cancer: ten years of targeted anti-HER-2 therapy and personalized medicine. *Oncologist.* 2009; 14 (4): 320–68.
6. Opdam F. L., Guchelaar H. J., Beijnen J. H., Schellens J. H. Lapatinib for advanced or metastatic breast cancer. *The oncologist.* 2012; 17 (4): 536–542.
7. Fleeman N., Bagust A., Boland A., Dickson R., Dundar Y., Mooney, et al. Lapatinib and trastuzumab in combination with an aromatase inhibitor for the first-line treatment of metastatic hormone receptor-positive breast cancer which over-expresses human epidermal growth factor 2 (HER2): a systematic review and economic analysis. *NIHR Health Technology Assessment programme: Executive Summaries.* 2011.
8. Gradishar W. J., Hegg R., Im S. A., Park I. H., Tjulandin S., Kenny S., et al. Phase III study of lapatinib (L) plus trastuzumab (T) and aromatase inhibitor (AI) vs T+ AI vs L+ AI in postmenopausal women (PMW) with HER2+, HR+ metastatic breast cancer (MBC): ALTERNATIVE. 2017.
9. Arpino G., Haba-Rodriguez J., Ferrero J.-M., De Placido S., Klingbiel D., Revelant V. et al. Final analysis of PERTAIN: A randomized, two-arm, open-label, multicenter phase II trial assessing the efficacy and safety of first-line pertuzumab given in combination with trastuzumab plus an aromatase inhibitor in patients with HER2-positive and hormone receptor-positive metastatic or locally advanced breast cancer [abstract]. In: *Proceedings of the 2020 San Antonio Breast Cancer Virtual Symposium*; 2020 Dec 8–11; San Antonio, TX, Philadelphia (PA): AACR; Cancer Res 2021; 81 (4 Suppl): Abstract Nr PD3-02.

10. Petrelli F., Barni S. A pooled analysis of 2618 patients treated with trastuzumab beyond progression for advanced breast cancer. *Clinical Breast Cancer*. 2013; 2: 81–87.
11. Esteve F.J., Yu D., Hung M.C. et al. Molecular predictors of response to trastuzumab and lapatinib in breast cancer. *Nature reviews Clinical oncology*. 2010; 7 (2): 98–107.
12. von Minckwitz G., Schwedler K., Schmidt M., Barinoff J., Mundhenke C., Cufer T. Trastuzumab beyond progression: overall survival analysis of the GBG 26/BIG 3-05 phase III study in HER2-positive breast cancer. *European journal of cancer*. 2011; 47 (15): 2273–2281.
13. Palle J., Tougeron D., Pozef A., Soularue E., Artur P., Leroy F., et al. Trastuzumab beyond progression in patients with HER2-positive advanced gastric adenocarcinoma: a multicenter AGO study. *Oncotarget*. 2017; 8 (60): 101383.
14. Makiyama A., Sukawa Y., Kashiwada T., Kawada J., Hosokawa A., Horie Y., et al. Randomized, phase II study of trastuzumab beyond progression in patients with HER2-positive advanced gastric or gastroesophageal junction cancer: WJOG7112G (T-ACT Study). *Journal of Clinical Oncology*. 2020; 38 (17): 1919–1927.
15. Metro G., Baglivo S., Moretti R., Bellezza G., Sidoni A., Roila F. Is There a Role for Multiple Lines of Anti-HER2 Therapies Administered Beyond Progression in HER2-Mutated Non-Small Cell Lung Cancer? A Case Report and Literature Review. *Oncology and therapy*. 2020; 8 (2): 341–3.
16. Heinemann V., Di Gioia D., Vehling-Kaiser U., Harich H.D., Heinrich B., Welt A., et al. A prospective multicenter phase II study of oral and i.v. vinorelbine plus trastuzumab as first-line therapy in HER2-overexpressing metastatic breast cancer. *Ann Oncol*. 2011; 22 (3): 603–608.
17. Fumoleau P., Delgado F.M., Delozier T., Monnier A., Gil Delgado M.A., Kerbrat P., et al. Phase II trial of weekly intravenous vinorelbine in first-line advanced breast cancer chemotherapy. *J Clin Oncol*. 1993; 11 (7): 1245–1252.
18. Martin M., Ruiz A., Balli A., Garcia-Mata J., Calvo L., Carrasco E., et al. Spanish Breast Cancer Research Group (GECAM) trial. 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 (GECAM) trial. *Lancet Oncol*. 2007; 8 (3): 219–225.
19. Fumoleau P., Delgado F.M., Delozier T., Monnier A., Gil Delgado M.A., Kerbrat P., et al. Phase II trial of weekly intravenous vinorelbine in first line advanced breast cancer chemotherapy. *J Clin Oncol*. 1993; 11 (7): 1245–1252.
20. Garcia-Conde J., Iluch A., Martin M., Casado A., Gervasio H., De Oliveira C., et al. Phase II trial of weekly IV vinorelbine in first-line advanced breast cancer chemotherapy. *Ann Oncol*. 1994; 5 (9): 854–857.
21. Frey G., Delozier T., Lichinster M., et al. Phase II study of oral vinorelbine in first-line advanced breast cancer chemotherapy. *J Clin Oncol*. 2003; 21: 35–40.
22. Amadori D., Koralewski P., Tekela A., et al. Efficacy and safety of oral vinorelbine in first-line metastatic breast cancer. *Eur J Cancer*. 2001; 37 (Suppl. 6) (abstract 713).
23. 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).
24. Pluschnig U., Bartsch R., Gampenrieder S., et al. Oral vinorelbine in metastatic breast cancer: the Vienna experience. *Ann Oncol*. 2008; 19 (Suppl. 8) (abstract 160).
25. Blancas L., Morales S., Diaz N., et al. Efficacy and safety of oral vinorelbine in first or second-line metastatic breast cancer. *J Clin Oncol*. 2010; 28: 155 (abstract 10090).
26. Mansour M., Haddad N. Phase II study of single agent oral vinorelbine as a first line chemotherapy for metastatic breast cancer patients previously treated with adjuvant anthracyclines and/or taxanes. *Proc 21st International Congress on Anti-Cancer Treatment*. 2010 (abstract 627).
27. Addeo R., Faiola V., Montella L., et al. A novel metronomic schedule of oral vinorelbine for the treatment of metastatic breast cancer in elderly patients: a phase II trial. *J Clin Oncol*. 2009; 27: 155 (abstract 1085).
28. 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; 1: e41–e47.
29. Pegram M., Hsu S., Lewis G., Pietras R., Beryt M., Sliwowski M., et al. Inhibitory effects of combinations of HER-2/neu antibody and chemotherapeutic agents used for treatment of human breast cancers. *Oncogene*. 1999; 18: 2241–2251.
30. Pegram M.D., Konecny G.E., O'Callaghan C., Beryt M., Pietras R., Slamon D.J. Rational combinations of trastuzumab with chemotherapeutic drugs used in the treatment of breast cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2004; 96: 739–749.
31. Lee Y.R., Huh S.J., Lee D.H., Yoon H.H., Seol Y.M., Choi Y.J., et al. Phase II study of vinorelbine plus trastuzumab in HER2 overexpressing metastatic breast cancer pretreated with anthracyclines and taxanes. *J Breast Cancer*. 2011; 14 (2): 140–146. DOI: 10.4048/jbc.2011.14.2.14
32. Andersson M., Lidbrink E., Bjerre K. 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. *J Clin Oncol*. 2011; 29: 264–271. <https://doi.org/10.1200/JCO.2010.30.821>
33. Burstein H.J., Keshaviah A., Baron A.D., Hart R.D., Lambert-Falls R., Marcom P.K., 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.
34. Bernardo G., Palumbo R., Bernardo A., et al. Trastuzumab plus intravenous or oral vinorelbine in chemonaive patients with HER-2 overexpressing metastatic breast cancer: final results of an extended phase II trial. *Eur J Cancer Supplements*. 2006; 6: 7 (abstract 168).
35. Bartsch R., Wenzel C., Altaraj 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.
36. 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.
37. Illaramendi J., Blancas L., 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: 155 (abstract 1508).
38. Perez E.A., Lopez-Vega J.M., Petit T. 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 Res*. 2016; 18: 126. <https://doi.org/10.1186/s13058-016-0773-6>
39. Andersson M., Lopez-Vega J.M., Petit T. et al. Efficacy and safety of pertuzumab and trastuzumab administered in a single infusion bag, followed by vinorelbine: VELVET cohort 2 final results. *Oncologist*. 2017; 22: 1160–1168. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2017-0079>
40. Reinhorn D., Kuchuk I., Shochat T., Nisenbaum B., Sulkes A., Hendler D., ... & Yerushalmi R. Taxane versus vinorelbine in combination with trastuzumab and pertuzumab for first-line treatment of metastatic HER2-positive breast cancer: a retrospective two-center study. *Breast Cancer Research and Treatment*. 2021; 188 (2): 379–387.
41. Weiss J.R., Moysich K.B., Swede H. Cancer incidence in five continents. *IARC Sci Publ. Epidemiology of male breast cancer. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2005; 14: 20–26.
42. Fentiman I.S., Fourquet A., Hortobagyi G.N. Male breast cancer. *Lancet*. 2006; 367: 595–604. 44.
43. Bomer M., Scheithauer W., Twelves C., Maroun J., Wilke H. Answering patients' needs: oral alternatives to intravenous therapy. *Oncologist*. 2001; 6 (Suppl 4): 12–16.
44. Liu G., Franssen E., Filch M., et al. Patient preferences for oral versus intravenous palliative chemotherapy. *J Clin Oncol*. 1997; 15: 110–5.
45. Findlay M., Von Minckwitz G., Wardley A. Effective oral chemotherapy for breast cancer: pillars of strength. *Ann Oncol*. 2008; 19: 212–22.
46. James R., Barni S., Fischer von Weikerstahl L., et al. Improving chemotherapy capacity by switching from intravenous to oral vinorelbine: TAMINO, an international time and motion audit. *Eur J Cancer Supplements*. 2009; 7: 2 (abstract 3612).
47. Bernardo G., Palumbo R., Bernardo A., Teragni C., Poggi G., Delmonte A., et al. Trastuzumab plus intravenous or oral vinorelbine in chemonaive patients with HER-2 overexpressing metastatic breast cancer: final results of an extended phase II trial. *Eur J Cancer Suppl*. 2008; 6 (7): 175.
48. 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: 155 (abstract 1085).
49. 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 (4): 301–306.
50. 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.

Статья поступила / Received: 01.06.22
Получена после рецензирования / Revised: 14.06.22
Принята в печать / Accepted: 20.06.22

Сведения об авторах

Лубенникова Елена Владимировна, к.м.н., с.н.с. химиотерапевтического отделения № 1¹. E-mail: lubennikova@yandex.ru. ORCID: 0000-0001-5289-7866

Хорошилов Максим Викторович, врач-онколог химиотерапевтического отделения № 1¹. E-mail: maximkhoroshilov@gmail.com. ORCID: 0000-0002-3770-5173

Дробот Наталья Цырен-Дондоковна, к.м.н., врач-рентгенолог рентгенодиагностического отделения. E-mail: natsym@yandex.ru. ORCID: 0000-0001-6566-8085

Артамонова Елена Владимировна, д.м.н., зав. химиотерапевтическим отделением № 1¹, проф. кафедры онкологии и лучевой терапии², зав. кафедрой онкологии и торакальной хирургии³. E-mail: artamonova@mail.ru. ORCID: 0000-0001-7728-9533

¹ФГБУ «Российский онкологический научный центр имени Н. Н. Блохина» Минздрава России, Москва

²ФГАУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Минздрава России, Москва

³ФУВ ФБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М. Ф. Владимирского», Москва

Автор для переписки: Елена Владимировна Лубенникова. E-mail: lubennikova@yandex.ru

About authors

Lubennikova Elena V., PhD Med, senior researcher at Chemotherapy Dept No. 1¹. E-mail: lubennikova@yandex.ru. ORCID: 0000-0001-5289-7866

Khoroshilov Maxim V., oncologist at Chemotherapy Dept No. 1¹. E-mail: maximkhoroshilov@gmail.com. ORCID: 0000-0002-3770-5173

Drobot Natalya C.-D., PhD Med, radiologist of Radiodiagnostic Dept. E-mail: natsym@yandex.ru. ORCID: 0000-0001-6566-8085

Artamonova Elena V., DM Sci (habil.), head of Chemotherapy Dept No. 1¹, professor at Dept of Oncology and Radiation Therapy², head of Dept of Oncology and Thoracic Surgery³. E-mail: artamonova@mail.ru. ORCID: 0000-0001-7728-9533

¹Russian Oncological Scientific Centre n.a. N.N. Blokhin, Moscow, Russia

²Russian National Research Medical University n.a. N.I. Pirogov, Moscow, Russia

³Moscow Regional Research Clinical Institute n.a. M.F. Vladimirovsky, Moscow, Russia

Corresponding author: Lubennikova Elena V. E-mail: lubennikova@yandex.ru

Для цитирования: Лубенникова Е.В., Хорошилов М.В., Дробот Н.Ц., Артамонова Е.В. Применение пероральной формы винорелбина при метастатическом раке молочной железы – выбор в пользу качества жизни. *Медицинский алфавит*. 2022; (13): 7–13. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-13-7-13>

For citation: Lubennikova E.V., Khoroshilov M.V., Drobot N.C.-D., Artamonova E.V. Use of peroral form of vinorelbine in metastatic breast cancer – choice in favor of quality of life. *Medical alphabet*. 2022; (13): 7–13. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-13-7-13>

