

Клинический случай применения перорального винорелбина в метрономном режиме при метастатическом гормонозависимом Her2-негативном раке молочной железы

М.А. Фролова✉, ORCID: 0000-0002-8149-0085, drfrolova@yandex.ru

Е.В. Глазкова, mdglazkiova@gmail.com

М.Б. Стенина, mstenina@mail.ru

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

Резюме

Современным стандартом первых линий лечения метастатического гормонозависимого рака молочной железы без гиперэкспрессии Her2 является назначение комбинации гормонотерапии с ингибиторами циклинзависимых киназ 4/6. После прогрессирования на нескольких линиях гормонотерапии согласно современным принципам назначаются последовательные линии химиотерапии в монорежиме. Предпочтение по возможности отдается малотоксичным препаратам с целью поддержания хорошего качества жизни. Особое место в этой связи могут занимать пероральные препараты, которые не требуют постоянных визитов в клинику для внутривенных введений химиотерапии. Эффективность винорелбина для перорального введения хорошо изучена, однако стандартный режим дозирования может сопровождаться значимой, в основном гематологической, токсичностью. Считается, что метрономный режим дозирования так же эффективен, как и стандартный, но обладает менее выраженной токсичностью. Кроме того, описаны антиангиогенные свойства метрономного режима. С учетом все более широкого использования комбинации гормонотерапии с ингибиторами циклинзависимых киназ 4/6 на первых этапах лечения чрезвычайно важным представляется изучение эффективности и переносимости различных режимов и препаратов после прогрессирования на комбинированной гормонотерапии. В данной статье приведен клинический пример использования перорального винорелбина в метрономном режиме у больной после прогрессирования на комбинации фулвестранта и палбоциклиба. Был продемонстрирован длительный контроль заболевания с удовлетворительным качеством жизни.

Ключевые слова: метастатический гормонозависимый рак молочной железы, пероральный винорелбин, метрономный режим химиотерапии, комбинированная гормонотерапия, ингибиторы циклинзависимых киназ 4/6

Для цитирования: Фролова М.А., Глазкова Е.В., Стенина М.Б. Клинический случай применения перорального винорелбина в метрономном режиме при метастатическом гормонозависимом Her2-негативном раке молочной железы.

Медицинский совет. 2021;(9):148–153. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-9-148-153>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Clinical case of the use of oral metronomic vinorelbine in patient with metastatic Her2 negative breast cancer

Mona A. Frolova✉, ORCID: 0000-0002-8149-0085, drfrolova@yandex.ru

Elena V. Glazkova, mdglazkiova@gmail.com

Marina B. Stenina, mstenina@mail.ru

Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoe Shosse, Moscow, 115478, Russia

Abstract

Endocrine therapy in combination with inhibitors of cyclin-dependent kinases 4/6 in first lines is the current standard of treatment of metastatic ER positive Her2 negative breast cancer. After progression on several lines of endocrine therapy according to current principles we apply sequential lines of monochemotherapy. If possible non-toxic agents are preferred in order to maintain high quality of life. The special role in this context may play oral agents, when regular visits in clinic and intravenous injection are not needed. The efficacy of oral vinorelbine is well explored, unfortunately the standard dosage regimen can have quite high especially hematologic toxicity. The metronomic dosing regimen is believed to be as effective as the standard, but is less toxic. In addition, the anti-angiogenic properties of the metronomic mode are described. Taking into account the increasing use of combination of endocrine therapy with CDK4/6 inhibitors in first treatment lines, it is extremely important to study the efficacy and tolerability of various regimens and drugs after progression on combined endocrine therapy. In this article, we represent a clinical case of the use of oral vinorelbine in the metronomic mode in the patient after progression on combination of fulvestrant and palbociclib. Long-term disease control with satisfactory quality of life has been demonstrated.

Keywords: metastatic ER positive Her2 negative breast cancer, oral vinorelbine, metronomic chemotherapy regimen, combined endocrine therapy, inhibitors of cyclin-dependent kinases 4/6

For citation: Frolova M.A., Glazkova E.V., Stenina M.B. Clinical case of the use of oral metronomic vinorelbine in patient with metastatic Her2 negative breast cancer. *Meditinskij sovet = Medical Council.* 2021;(9):148–153. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-9-148-153>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Метастатический рак молочной железы (мРМЖ) остается неизлечимым заболеванием с длительным рецидивирующим течением. Лечение является паллиативным и направлено на продление жизни и сохранение ее качества путем выбора оптимального баланса между эффективностью терапии и ее токсичностью [1, 2]. За последние годы достигнуты немалые успехи в лечении мРМЖ, в первую очередь это связано с внедрением в клиническую практику многочисленных препаратов анти-Her₂-направленного действия, которые коренным образом изменили прогноз больных ранним и метастатическим Her₂-позитивным раком. При метастатическом гормонозависимом Her₂-негативном раке стандартом терапии первых линий в отсутствие висцерального криза является назначение последовательных линий гормонотерапии [3], что может продлить жизнь больной на годы при практически полном отсутствии токсичности. Кроме того, в последние годы появились препараты «таргетного» действия: mTOR ингибитор (эверолимус), ингибиторы циклин-зависимых киназ 4/6 (палбоциклиб, рибоциклиб, абемациклиб), ингибитор PI3K (алпелисиб), которые при сочетании с гормонотерапией позволяют существенно увеличить время до прогрессирования. К сожалению, в ряде случаев опухоль оказывается не чувствительной к гормонотерапии либо при получении ответа на несколько линий гормонотерапии ее возможности исчерпываются и мы вынуждены переходить на химиотерапию.

В последние годы подходы к химиотерапии при мРМЖ существенно изменились. Длительный контроль болезни достигается путем последовательного назначения препаратов в монорежиме, что позволяет использовать их до прогрессирования, при этом поддерживая высокое качество жизни [3]. Традиционно препаратами выбора первых линий терапии мРМЖ являются антрациклины и таксаны. Поскольку все больше больных получают эти препараты в качестве нео- или адьювантной терапии, другие препараты, такие как винорелбин, капецитабин, эрибулин, могут быть использованы в качестве первых линий при прогрессировании на гормонотерапии. Кроме того, эти препараты могут быть предпочтительной опцией 1-й линии при незначительных проявлениях болезни с минимальными симптомами, а также при желании больной избежать алопеции. Поскольку стандартом лечения является назначение химиотерапии на длительный срок, часто до прогрессирования, все большее значение придается поддержанию высокого качества жизни. Это может быть достигнуто за счет использования, в том числе, эффективных и хорошо переносимых пероральных пре-

паратов, преимуществом которых является возможность приема препарата на дому и отсутствие необходимости постоянных внутривенных инфузий [4]. Исследования показали, что подавляющее большинство онкологических пациентов отдают предпочтение удобным в применении пероральным препаратам [5]. Однако в настоящее время имеется лишь ограниченное количество опций пероральной терапии. Наиболее широко используются такие препараты, как капецитабин и винорелбин.

Винорелбин – полусинтетический винкаалкалоид третьего поколения с модифицированным катарантиновым кольцом. Принцип его действия на молекулярном уровне заключается в воздействии на динамическое равновесие тубулина в аппарате микротрубочек клетки. Он ингибирует полимеризацию тубулина и связывается преимущественно с митотическими микротрубочками. Винорелбин блокирует митоз в стадии G2-M, вызывая смерть клетки в интерфазе или во время последующего митоза [6]. За последние десятилетия внутривенная форма винорелбина продемонстрировала высокий уровень активности с частотой объективного ответа (ЧОО) на лечение 41–50% и приемлемым уровнем токсичности [7, 8]. Пероральная форма винорелбина продемонстрировала эффективность с ЧОО 26–42% [9–12].

Препарат Навельбин, капсулы (Pierre Fabre, Франция) зарегистрирован в России с показаниями к лечению РМЖ (включая метастатические формы). Стандартный режим монотерапии пероральной лекарственной формой препарата винорелбин, используемый при лечении мРМЖ, составляет 60 мг/м²/нед или 80 мг/м²/нед. Метрономный режим является относительно новым вариантом лечения препаратом винорелбин в капсулах, заключающимся в более частом приеме препарата в меньших дозировках по сравнению со стандартной схемой лечения пероральным винорелбином [13]. Основным преимуществом метрономного режима является существенное снижение частоты нежелательных явлений (НЯ), включая тяжелую нейтропению, и подавление ангиогенеза, которое достигается посредством ингибирования пролиферации эндотелиальных клеток и, следовательно, предотвращает неоваскуляризацию опухоли. Этот механизм ассоциируется с превалированием антиангииогенных факторов над проангииогенными – метрономный режим препарата винорелбин в капсулах индуцирует экспрессию тромbospondina-1 [14], известного ингибитора ангиогенеза. Кроме того, пероральный винорелбин, применяемый в метрономном режиме, оказывает влияние на иммунную систему, уменьшая популяцию регуляторов Т-клеток и миелоидных супрессоров, в то же время реализуя прямое цитотоксическое действие на опухолевые клетки и способствуя созреванию дендритных клеток [15].

Винорелбин в капсулах может использоваться для проведения как стандартного, так и метрономного режимов. Биодоступность винорелбина при применении в стандартных дозах составляет около 40%, характеризуется быстрой всасыванием (T_{max} составляет 1,5–3 ч) и длительным периодом полувыведения ($T_{1/2}$ составляет около 40 ч). Фармакокинетика винорелбина дозозависима и линейна в терапевтическом диапазоне. Равновесные концентрации винорелбина и его активного метаболита (4-O-диацетилвинорелбин) достигаются через 2 нед. от начала терапии и остаются стабильными в течение месяцев; данных, свидетельствующих о накоплении вещества, не получено. Фармакокинетические характеристики винорелбина позволяют предполагать, что метрономный режим обеспечит поддержание более низких и стабильных плазменных концентраций винорелбина на длительный период, сохраняя при этом цитотоксический и антиangiогенный эффекты препарата. Согласно данным по фармакокинетике и безопасности винорелбина, оптимальным способом применения вещества для использования в метрономном режиме является пероральный прием капсул в дозе 50 мг 3 р/нед [16].

Применение винорелбина в метрономном режиме изучалось в ряде клинических исследований [17–19]. Результаты исследований подтвердили, что использование винорелбина в метрономном режиме значительно снижает частоту развития тяжелой гематологической токсичности, в частности глубокой нейтропении (до 0–10% по сравнению с 40–50% в группе стандартного режима) без потери эффективности: ЧОО достигала 40%, что сопоставимо по эффективности со стандартным режимом дозирования. Таким образом, данные клинических исследований подтвердили сопоставимую эффективность и лучший профиль безопасности винорелбина, применяемого в метрономном режиме монотерапии у пациенток с мРМЖ.

Согласно данным клинических исследований и систематического обзора наиболее клинически оправданным является метрономный режим винорелбина при приеме 50 мг 3 р/нед (общая дозовая нагрузка 150 мг/нед), что эквивалентно стандартному режиму дозирования 80 мг/м²/нед, и 40 мг 3 р/нед (общая дозовая нагрузка 120 мг/нед), что эквивалентно стандартному режиму дозирования 60 мг/м²/нед. Таким образом, применение перорального метрономного режима терапии с использованием вышеуказанных доз винорелбина позволит придерживаться стратегии лечения, сопоставимой со стандартной, с возможностью редукции дозы в связи с развитием токсичности.

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ МОНОТЕРАПИИ ПЕРОРАЛЬНОЙ ФОРМОЙ ВИНОРЕЛБИНА У БОЛЬНЫХ МЕТАСТАТИЧЕСКИМ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

В рамках нескольких исследований II фазы изучались рекомендуемые на тот момент режимы применения перорального винорелбина, включающие в себя первые три приема препарата в дозе 60 мг/м²/нед с последую-

щим приемом препарата в дозе 80 мг/м²/нед. В pilotном международном исследовании пероральный винорелбин применялся в качестве 1-й линии терапии мРМЖ [9]. В исследование были включены 64 пациентки. Медиана возраста составила 63 года, 87,5% больных были в постменопаузе, 61% больных имели висцеральные метастазы и 73% больных – вовлечение в опухолевый процесс не менее двух органов. Около трети больных получали нео- или адьювантную химиотерапию с включением антрациклинов. ЧОО составила 31% с медианой длительности ответа 38 нед. Медиана выживаемости без прогрессирования составила 17,4 нед., медиана общей выживаемости – 24 мес. Наиболее частыми побочными явлениями были нейтропения (39% – 3–4-й степени), что редко ассоциировалось с лихорадкой (5%).

В другое исследование II фазы были включены 72 пациентки, 47,2% имели висцеральные метастазы и 56,9% – мультиорганное поражение [10]. Общая частота ответа составила 26,9%. Нейтропения 4-й степени развились у 28,6% больных. Наблюдалась гастроинтестинальная токсичность, однако частота явления 3–4-й степени была не высока (тошнота – 12,8%, рвота – 10%, диарея – 8,5%). Позитивные результаты вышеуказанных исследований привели к заключению, что пероральный винорелбин равнозначен внутривенному при применении в качестве 1-й линии терапии при мРМЖ.

В австрийском наблюдательном исследовании были представлены результаты лечения 100 пациенток [11]. Большинство из них имели гормонозависимые опухоли, которые были резистентны к антрациклином. 42% пациенток получали пероральный винорелбин в 1-й линии терапии, 36% – во 2-й линии и 22% – в 3-й. Часть больных имели Нег₂-позитивные опухоли, в связи с чем получали также трастузумаб. ЧОО составила 26%, включая 4% полных ответов. Медиана времени до прогрессирования составила 7 мес., медиана общей выживаемости – 17 мес. Как и ожидалось, авторы наблюдали более высокую активность при использовании винорелбина в качестве 1-й линии. Нейтропения (18%) и тошнота/рвота (9%) были единственными наблюдаемыми явлениями 3–4-й степени.

В мультицентровом испанском исследовании, изучавшем применение перорального винорелбина в 1 и 2-й линиях терапии, были получены следующие результаты [12]. Из 45 включенных пациенток 53% имели гормонозависимые опухоли и более 90% получали нео-/адьювантную химиотерапию. Медиана длительности терапии составила 13 нед. (2–53). ЧОО соответствовала ранее полученным результатам (29,5%). Профиль безопасности был управляемым с низкой частотой побочных явлений 3–4-й степени (7% – 3–4-я степени нейтропении) и практически полным отсутствием алопеции.

Еще одно исследование II фазы изучало пероральный винорелбин в качестве 1-й линии терапии у больных, которые получали антрациклины и/или таксаны [20]. Была показана высокая эффективность этого режима у больных с неблагоприятными прогностическими признаками (84% больных имели не менее 2 областей мета-

стазирования, 61% больных имели метастазы в печень, 58% – в легкие). ЧОО составила 29%, а контроль болезни был достигнут у 68%. Медиана времени до прогрессирования составила 3,7 мес.

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ МОНОТЕРАПИИ ПЕРОРАЛЬНОЙ ФОРМОЙ ВИНОРЕЛБИНА В МЕТРОНОМНОМ РЕЖИМЕ У БОЛЬНЫХ МЕТАСТАТИЧЕСКИМ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

В клиническом исследовании с участием 34 пожилых пациенток (медиана возраста 74 года) с мРМЖ пероральный винорелбин назначался в метрономном режиме в качестве 1-й линии терапии в дозе 70 мг/м², которая принималась в 1, 3, 5-й дни недели в течение 3 нед., затем 1 нед. перерыва [17]. Этот режим позволил добиться объективных ответов у 38% пациенток (в том числе полных ответов – у 6% больных), а частота контроля заболевания составила 68%. Медианы выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости составили 7,7 и 15,9 мес. соответственно. Активность данного режима сочеталась с хорошей переносимостью, отсутствием НЯ 4-й степени и небольшой частотой НЯ 3-й степени, наиболее распространенными из которых были нейтропения (9%), анемия (9%) и инфекции (6%).

В другом исследовании II фазы метрономная терапия пероральным винорелбином (в дозе 30 мг через день) у 32 пожилых пациенток с мРМЖ проводилась в качестве 1-й и последующих линий терапии [18]. ЧОО составила 68,7%, включая 18,8% полных ответов, а частота достижения контроля заболевания – 87,4%. Медиана выживаемости без прогрессирования составила 9,2 мес. Отмечалась превосходная переносимость с улучшением качества жизни после 6 мес. терапии в отсутствие НЯ 3–4-й степени.

В рандомизированном исследовании II фазы TempoBreast 01, продолжающемся в настоящее время, проводится сравнение перорального винорелбина в стандартных дозах с пероральным винорелбином в метрономном режиме (50 мг 3 р/нед) в качестве 1-й линии терапии у пациенток с мРМЖ с положительными гормональными рецепторами и отрицательным HER2. Результаты исследования ожидаются в ближайшее время [21].

В настоящей статье мы приводим результаты собственного клинического наблюдения применения перорального винорелбина в метрономном режиме у больной мРМЖ после прогрессирования на комбинированной гормонотерапии (фулвестрант + палбоциклиб).

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациентка У, 1953 года рождения. В марте 2013 г. был диагностирован рак левой молочной железы cT2N0M0. 25.04.2013 выполнена радикальная резекция левой молочной железы. При гистологическом исследовании послеоперационного материала – инвазивный рак неспецифического типа G2, в 11 удаленных лимфатиче-

ских узлах без признаков опухолевого роста. При ИГХ-исследовании: РЭ – 8 баллов, РП – 4 балла, HER2–0, Ki67 42%. В июне 2013 г. проведен курс ДЛТ на оставшуюся часть левой молочной железы в СОД 50 Гр. С мая 2013 г. получала адьювантную гормонотерапию анастрозолом в дозе 1 мг/сут, которая была завершена в мае 2018 г.

При контрольном обследовании в сентябре 2018 г. выявлено прогрессирование заболевания за счет метастатического поражения костей, печени, легких. С октября 2018 г. начата терапия 1-й линии фулвестрантом и палбоциклибом в стандартных дозах. Терапия продолжалась до января 2020 г., когда было отмечено увеличение размеров очагов в печени, легких. При исследовании операционного материала мутации в гене PIK3CA не обнаружено. С февраля 2020 г. начата терапия пероральным винорелбином 50 мг 3 р/нед. При контрольном обследовании в апреле 2020 г. зафиксирован частичный ответ (регрессия таргетных очагов на 35%). Побочных явлений отмечено не было. При контрольном обследовании от 19.10.2020: увеличение размеров метастазов в легких и печени. Таким образом, длительность терапии пероральным винорелбином в метрономном режиме у данной пациентки составила 8 мес. С ноября 2020 г. была начата терапия по схеме эксеместан 25 мг/сут + эверолимус 5 мг/сут. В январе 2021 г. было отмечено появление одышки, при рентгенографии ОГК –левосторонний плеврит, выполнен торакоцентез слева, при цитологическом исследовании плевральной жидкости – клетки adenокарциномы. С февраля 2021 г. получает терапию доцетакселом в монорежиме с явлениями нейтропении 3-й степени, астении 2-й степени.

ОБСУЖДЕНИЕ

В последние годы предпочтение в лечении метастатического гормонозависимого РМЖ отдается малотоксичным, удобным в применении режимам. Комбинация гормонотерапии с ингибиторами циклинзависимых киназ 4/6 позволила увеличить не только выживаемость без прогрессирования, но и общую продолжительность жизни и не уступает по ЧОО ни одному режиму химиотерапии [22, 23]. В связи с этим данная опция является стандартом первых линий терапии. Большой интерес представляет изучение эффективности различных режимов терапии после прогрессирования на комбинированной гормонотерапии. Есть ли у нас в арсенале эффективные и малотоксичные режимы? Недавний анализ показал, что в 35,6% случаев после прогрессирования на 1-й линии комбинации гормонотерапии и ингибиторов циклинзависимых киназ 4/6 в качестве следующей линии назначается химиотерапия [24]. Однако практически отсутствуют данные, говорящие об эффективности и переносимости тех или иных режимов и препаратов, особенно с учетом характерной для ингибиторов циклинзависимых киназ 4/6 нейтропении.

Ретроспективное наблюдательное исследование изучало эффективность эрибулина после прогрессирования на терапии ингибиторами циклинзависимых киназ 4/6.

В исследование были включены 220 больных, которых разделили на 4 когорты в зависимости от количества и варианта предшествующих линий терапии [25]. В когорте 1 (n = 121) изучалась эффективность эрибулина в качестве 2-й линии терапии после ингибиторов циклизависимых киназ 4/6. ЧОО составила 42,2%, медиана времени до прогрессирования – 9,7 мес. Частота развития нейтропении всех степеней составила 22,3%, из них нейтропения 3–4-й степени – 33,3%, фебрильная нейтропения – 2,5%. Частота других НЯ была невысока (периферическая нейропатия – 8,3%, диарея – 11,8%).

В описанном нами клиническом случае пациентка с вторичной эндокринорезистентностью (прогрессирование через 4 мес. после окончания адьювантной гормонотерапии ингибиторами ароматазы), с висцеральными метастазами получала в качестве 1-й линии терапии комбинацию фулвестранта и палбоциклиба в течение 15 мес. В качестве 2-й линии терапии был назначен пероральный винорелбин в метрономном режиме. Данная

терапия обеспечила длительный контроль заболевания (8 мес.) без каких-либо побочных эффектов. В дальнейшем пациентка получала комбинацию экзесмestана и эверолимуса в течение 3 мес., в настоящий момент получает доцетаксел в монорежиме.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Данный клинический случай демонстрирует возможность длительного контроля заболевания с помощью перорального винорелбина в метрономном режиме, обеспечившего не только достижение противоопухолевого эффекта, но и удовлетворительное качество жизни у больной с висцеральными метастазами после прогрессирования на комбинации фулвестранта с палбоциклибом.

Поступила/ Received 14.05.2021
Поступила после рецензирования/ Revised 05.06.2021
Принята в печать/ Accepted 11.06.2021



Список литературы / References

- Cardoso F., Costa A., Norton L., Senkus E., Aapro M., André F. et al. ESO-ESMO 2nd international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC2). *Ann Oncol.* 2014;25(10):1871–1888. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdu385>.
- Cardoso F., Costa A., Norton L., Senkus E., Aapro M., André F. et al. ESO-ESMO 2nd international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC2). *Breast.* 2014;23(5):489–502. <https://doi.org/10.1016/j.breast.2014.08.009>.
- Cardoso F., Paluch-Shimon S., Senkus E., Curigliano G., Aapro M.S., André F. et al. 5th ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 5). *Ann Oncol.* 2020;31(12):1623–1649. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.09.010>.
- Findlay M., Von Minckwitz G., Wardley A. Effective oral chemotherapy for breast cancer: pillars of strength. *Ann Oncol.* 2008;19(2):212–222. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdm285>.
- Liu G., Franssen E., Fitch M.I., Warner E. Patient preference for oral versus intravenous palliative chemotherapy. *J Clin Oncol.* 1997;15(1):110–115. <https://doi.org/10.1200/JCO.1997.15.1.110>.
- Хисамов А.А. Пероральная форма винорелбина в монотерапии распространенного рака молочной железы. Обзор литературы. *Злокачественные опухоли.* 2016;(2):43–48. <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2016-2-43-48> / Khisamov A.A. Oral vinorelbine as monotherapy in treatment of advanced breast cancer. Literature review. *Zlokachestvennye opukholi = Malignant Tumours.* 2016;(2):43–48. (In Russ.) <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2016-2-43-48>.
- Fumoleau P., Delgado D.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. <https://doi.org/10.1200/JCO.1993.11.7.1245>.
- García-Conde J., LLuch 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. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.annonc.a059019>.
- Freyer G., Delozier T., Lichinister M., Gedouin D., Bougnoux P., His P. et al. Phase II study of oral vinorelbine in first-line advanced breast cancer chemotherapy. *J Clin Oncol.* 2003;21(1):35–40. <https://doi.org/10.1200/jco.2003.09.057>.
- Amadori D., Koralewski P., Tekiela A., Ruiz Simon A., Llombart A., Sommer H. et al. Efficacy and safety of navelbine oral (NVBO) in first line metastatic breast cancer (MBC). *Eur J Cancer.* 2001;37(Suppl. 6):S195. [https://doi.org/10.1016/S0959-8049\(01\)81205-3](https://doi.org/10.1016/S0959-8049(01)81205-3).
- Pluschnig U., Bartsch R., Gampenrieder S., Wensel C., Altoraij G., Gnant M. et al. Oral vinorelbine in metastatic breast cancer: the Vienna experience. *Ann Oncol.* 2008;19(Suppl. 8). Available at: https://www.researchgate.net/publication/298343794_ORAL_VINORELBINE_IN_METASTATIC_BREAST_CANCER_THE_VIENNA_EXPERIENCE.
- Blancas I., Morales S., Diaz N., Barnadas A., Gonzalvez M.L., del Barco S. et al. Efficacy and safety of oral vinorelbine (NVBO) in first- or second-line metastatic breast cancer (MBC). *J Clin Oncol.* 2010;28(15S):1090. https://doi.org/10.1200/jco.2010.28.15_suppl1090.
- André N., Carré M., Pasquier E. Metronomics: towards personalized chemotherapy? *Nat Rev Clin Oncol.* 2014;11(7):413–431. <https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2014.89>.
- Bocci G., Francia G., Man S., Lawler J., Kerbel R.S. Thrombospondin 1, a mediator of the antiangiogenic effects of low-dose metronomic chemotherapy. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2003;100:12917–12922. <https://doi.org/10.1073/pnas.2135406100>.
- Cazzaniga M.E., Camerini A., Addeo R., Nolè F., Munzone E., Collovà E. et al. Metronomic oral vinorelbine in advanced breast cancer and non-small-cell lung cancer: current status and future development. *Future Oncol.* 2016;12(3):373–387. <https://doi.org/10.2217/fon.15.306>.
- Briasoulis E., Aravantinos G., Kouvatseas G., Pappas P., Biziota E., Sainis I. et al. Dose selection trial of metronomic oral vinorelbine monotherapy in patients with metastatic cancer: a hellenic cooperative oncology group clinical translational study. *BMC Cancer.* 2013;13:263. <https://doi.org/10.1186/1471-2407-13-263>.
- Addeo R., Sgambato A., Cennamo G., Montella L., Faïola V., Abbruzzese A. et al. Low-dose metronomic oral administration of vinorelbine in the 1st-line treatment of elderly patients with metastatic breast cancer. *Clin Breast Cancer.* 2010;10(4):301–306. <https://doi.org/10.3816/CBC.2010.n.039>.
- De Iuliis 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(1):30–35. <https://doi.org/10.5301/tj.5000207>.
- Munzone E., Colleoni M. Clinical overview of metronomic chemotherapy in breast cancer. *Nat Rev Clin Oncol.* 2015;12(11):631–644. <https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2015.131>.
- Mansouri M., Mourad C. Phase II Study of Single Agent Oral Vinorelbine (OV) as First-Line Chemotherapy (CT) in Patients (PTS) with HER-2 Negative Metastatic Breast Cancer (MBC): A Single Center Experience. *Ann Oncol.* 2012; 23(Suppl. 9):ix138. [https://doi.org/10.1016/S0923-7534\(20\)32958-6](https://doi.org/10.1016/S0923-7534(20)32958-6).
- Cardoso F., Colleoni M., Di Leo A., Francia G., Gennari A., Gligorov J., Llombart A. Oral chemotherapy in advanced breast cancer: expert perspectives on its role in clinical practice. *Cancer Treatment Communications.* 2016;6(Suppl. 1):S1–S10. [https://doi.org/10.1016/S2213-0896\(16\)06001-1](https://doi.org/10.1016/S2213-0896(16)06001-1).
- Wang L., Gao S., Li D., Ran X., Sheng Z., Wu Z., Yang X. CDK4/6 inhibitors plus endocrine therapy improve overall survival in advanced HR+/HER2+breast cancer: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Breast J.* 2020;26(7):1439–1443. <https://doi.org/10.1111/tbj.13703>.
- Giuliano M., Schettini F., Rognoni C., Milani M., Jerusalem G., Bachetel T. et al. Endocrine treatment versus chemotherapy in postmenopausal

- women with hormone receptor-positive, HER2-negative, metastatic breast cancer: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Oncol.* 2019;20(10):1360–1369. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(19\)30420-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30420-6).
24. Princic N., Aizer A., Tang D.H., Smith D.M., Johnson W., Bardia A. Predictors of systemic therapy sequences following a CDK 4/6 inhibitor-based regimen in post-menopausal women with hormone receptor positive, HER2-2 negative metastatic breast cancer. *Curr Med Res Opin.* 2019;35(1):73–80. <https://doi.org/10.1080/03007995.2018.1519500>.
25. Moughalian S.S., Feinberg B.A., Wang E., Alexis K., Chatterjee D., Knotch R.S. et al. Observational study of clinical outcomes of eribulin mesylate in metastatic breast cancer after cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitor therapy. *Future Oncol.* 2019;15(34):3935–3944. <https://doi.org/10.2217/fon-2019-0537>.

Информация об авторах:

Фролова Мона Александровна, д.м.н., старший научный сотрудник онкологического отделения лекарственных методов лечения (химиотерапевтического) №1, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; drfrolova@yandex.ru

Глазкова Елена Владимировна, врач-онколог онкологического отделения лекарственных методов лечения (химиотерапевтического) №1, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; mdglazkiova@gmail.com

Стенина Марина Борисовна, д.м.н., ведущий научный сотрудник онкологического отделения лекарственных методов лечения (химиотерапевтического) №1, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; mstenina@mail.ru

Information about the authors:

Mona A. Frolova, Dr. Sci. (Med.), Senior Researcher, Oncology Department of Medicinal Methods of Treatment (Chemotherapy) No. 1, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoe Shosse, Moscow, 115478, Russia; drfrolova@yandex.ru

Elena V. Glazkova, Oncologist of the Oncology Department of Medicinal Methods of Treatment (chemotherapy) No. 1, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoe Shosse, Moscow, 115478, Russia; mdglazkiova@gmail.com

Marina B. Stenina, Dr. Sci. (Med.), Leading Researcher, Oncology Department of Medicinal Methods of Treatment (Chemotherapy) No. 1, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoe Shosse, Moscow, 115478, Russia; mstenina@mail.ru