

Г.М. ТЕЛЕТАЕВА¹, к.м.н., Т.Ю. СЕМИГЛАЗОВА^{1,2}, д.м.н., А.С. ЖАБИНА^{1,4}, к.м.н., Д.Х. ЛАТИПОВА¹, к.м.н., В.В. КЛИМЕНКО¹, к.м.н., З.С. КОТОВА¹, А.И. СЕМЕНОВА¹, к.м.н., С.А. ПРОЦЕНКО¹, д.м.н., В.В. СЕМИГЛАЗОВ^{1,3}, д.м.н., профессор

¹ Научно-исследовательский институт онкологии им. Н.Н. Петрова, Санкт-Петербург

² Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург

³ Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова

⁴ Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)

ПЕРОРАЛЬНЫЕ ФОРМЫ ЦИТОСТАТИКОВ В ЛЕЧЕНИИ МЕТАСТАТИЧЕСКОГО РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

РОЛЬ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Современные лечебные подходы позволяют достичь стойкого терапевтического эффекта, продления и максимально длительного сохранения качества жизни больных метастатическим раком молочной железы. Оптимальной последовательности применения цитостатических агентов в настоящее время не существует. Преимущество использования пероральных форм цитостатиков связано с легкостью их применения в клинической практике, отсутствием необходимости венопункции и уменьшением потребности в госпитализации, а также с возможностью более комфортного лечения в домашних условиях. Благодаря активному использованию пероральных форм винорелбина, фторпиримидинов, метотрексата, циклофосфамида, этопозида, у пациентов появилась возможность выбора: находиться в стационаре или лечиться амбулаторно в домашних условиях с минимальными изменениями образа жизни.

Ключевые слова: метастатический рак молочной железы, пероральные формы цитостатиков, винорелбин.

G.M. TELETAeva¹, PhD in medicine, T.Y. SEMIGLAZOva^{1,2}, MD, A.S. ZHABINA^{1,4}, PhD in medicine, D.H. LATIPOVA¹, PhD in medicine, V.V. KLIMENKO¹, PhD in medicine, Z.S. KOTOVA¹, A.I. SEMENOVA¹, PhD in medicine, S.A. PROTSENKO¹, MD, V.V. SEMIGLAZOV^{1,3}, MD, Prof.

¹ FSBI Petrov Scientific and Research Institute of Oncology of the Ministry of Health of Russia

² State Budgetary Educational Institution of Higher Professional Education Mechnikov North-Western State Medical University of the Ministry of Health of Russia

³ State Budgetary Educational Institution of Higher Professional Education Pavlov Saint-Petersburg State Medical University of the Ministry of Health of Russia

⁴ State Budgetary Healthcare Establishment Saint-Petersburg Clinical Scientific and Practical Center of Specialized Medical Aid Types (Oncologic)

PERORAL FORMS OF CYTOSTATIC DRUGS IN THERAPY OF METASTATIC MAMMARY GLAND CANCER: ROLE IN CLINICAL PRACTICE

Modern therapeutic approaches allow achieving stable therapeutic effect, extension and maximum long-term preservation of the quality of life of metastatic mammary gland cancer patients. Currently there is no optimal consequence of cytostatic agents use. The advantage of using cytostatic peroral forms is related to easiness of their use in clinical practice, no necessity in venopuncture and reduction of need in hospitalization, as well as with the possibility of a more convenient therapy domiciliary. Due to active use of peroral forms of vinorelbine, fluoropyrimidines, methotrexate, cyclophosphamide, etoposide, patients received a possibility to choose: to remain in the inpatient hospital or to undergo outpatient therapy domiciliary with minimum changes of the style of life.

Keywords: metastatic mammary gland cancer, peroral forms of cytostatics, vinorelbine.

ВВЕДЕНИЕ

На сегодняшний день метастатический/диссеминированный рак молочной железы (мРМЖ) остается неизлечимым заболеванием, однако современные лечебные подходы позволяют достичь стойкого терапевтического эффекта, продления и максимального длительного сохранения качества жизни больных [1, 2]. Рак молочной железы весьма чувствителен к химиотерапии, что позволяет последовательно и эффективно использовать несколько линий лекарственного лечения. Продолжение химиотерапии до развития прогрессирования заболевания, при отсутствии значимой токсичности, увеличивает период до появления клинических симптомов, приводящих к ухуд-

шению качества жизни (КЖ) больных. В сравнении с комбинированными режимами химиотерапии монотерапия обладает равной эффективностью и лучшей переносимостью [3]. Учитывая, что одной из основных задач при терапии мРМЖ является сохранение КЖ [4–6], то для большинства пациенток предпочтение должно отдаваться монокимиотерапии и режимам с наименьшей токсичностью [7, 8]. Перспективным терапевтическим подходом для части больных мРМЖ является и метронормный режим пероральных препаратов, обеспечивающий ингибирование прогрессии опухолевого роста за счет нескольких механизмов действия. В настоящее время продолжают клинические исследования по оценке эффективности и профиля токсичности метронормных режимов химио-

терапии мРМЖ. Пероральные формы цитостатиков, в т. ч. капецитабин и винорелбин, продемонстрировали выраженную эффективность в сочетании с низкой токсичностью при лечении мРМЖ. Преимущество использования пероральных форм препаратов связано с легкостью их применения в клинической практике, отсутствием необходимости венопункции и со снижением потребности в госпитализации, с возможностью более комфортного лечения в домашних условиях. До недавнего времени только представители класса алкилирующих агентов (циклофосфамид), ингибиторов топоизомеразы (этопозид) и антиметаболитов (метотрексат) выпускались для перорального применения, сегодня широко используются винкааллоиды (винорелбин) и пероральные фторпиримидины (капецитабин, тегафур) [9–12].

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ЛЕЧЕНИЕ мРМЖ: ВЫБОР, ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ И ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬ ТЕРАПИИ

Лечение мРМЖ является паллиативным и направлено на улучшение КЖ и увеличение ее продолжительности. Выбор препаратов для I, II, III линий терапии, лучшая последовательность и оптимальная продолжительность являются сложными задачами лечения мРМЖ. Особенности течения и возможности лечения РМЖ определяются, прежде всего, биологическими особенностями опухолевых клеток – содержанием рецепторов стероидных гормонов, HER2-статусом, степенью злокачественности опухоли, распространенностью процесса, возрастом, общим состоянием и овариальной функцией больной. Для трижды негативного РМЖ, в связи с отсутствием экспрессии рецепторов стероидных гормонов (ER/PR) и рецепторов эпидермального фактора роста 2-го типа (HER2), единственным и основным видом лечения является химиотерапия. Высокое содержание ER/PR (люминальные опухоли) является прогностически благоприятным признаком, в то время как наличие гиперэкспрессии HER2 свидетельствует об агрессивном течении опухолевого процесса. Больные HER2-положительным РМЖ должны получать анти-HER2-терапию в сочетании с химио- или гормонотерапией (при люминальных опухолях) [1, 13]. У больных гормонозависимым HER2-негативным мРМЖ, даже при наличии висцеральных метастазов, методом выбора терапии является последовательное применение нескольких линий эндокринной терапии как в монорежиме, так и в комбинации с таргетными препаратами: палбоциклибом [14], эверолимусом [15]. Однако неэффективность 3 последовательных линий гормонотерапии свидетельствует о развитии резистентности и необходимости перехода к химиотерапии.

Не решенной до конца является и проблема выбора между монотерапией и комбинацией 2 и более цитостатиков. Так, ряд исследователей свидетельствуют о преимуществах комбинированного режима химиотерапии, в то время как другие показывают увеличение ОВ при последовательном назначении химиопрепаратов в монорежиме [16]. Метаанализ и обзоры рандомизированных

клинических исследований демонстрируют сопоставимую эффективность, в т. ч. и с точки зрения показателей общей выживаемости (ОВ), для последовательной монотерапии в сравнении с комбинированными режимами химиотерапии [18, 19]. Преимуществом последовательной монокимиотерапии является меньшая токсичность и сохранение удовлетворительного КЖ, тогда как комбинированные режимы химиотерапии сопряжены с более выраженным и быстрым развитием объективного ответа. Достижение «эффекта скорой помощи» крайне необходимо для больных с агрессивными и быстрорастущими опухолями молочной железы, сопровождающимися «висцеральным кризом», т. е. клинически значимыми симптомами заболевания [3].

Оптимальной последовательности применения цитостатических агентов I линии мРМЖ не существует. Выбор режима должен быть индивидуальным, основанным на факторах, характеризующих как опухоль, так и состояние организма больного, с учетом характера и эффективности предыдущего лекарственного лечения [16]. Лечение больных мРМЖ, как правило, начинают с монотерапии антрациклинами (доксорубицин; эпирубицин) или антрациклинсодержащих режимов (доксорубицин/эпирубицин + циклофосфамид + 5-фторурацил; доксорубицин + доцетаксел/паклитаксел). При этом многие пациентки уже получили антрациклиновые антибиотики ± таксаны в качестве адъювантной или неоадъювантной терапии, поэтому повторное применение антрациклинов сопряжено с риском развития кардиотоксичности и/или резистентности к химиопрепаратам. Неудивительно, что тенденцией последних лет стало изучение в качестве I линии терапии мРМЖ безантрациклиновых режимов.

Также не существует стандартных подходов к проведению II и последующих линий лечения. В настоящее время изучена эффективность и безопасность различных химиотерапевтических препаратов для лечения мРМЖ, таких как эрибулин, капецитабин, винорелбин, гемцитабин. Перечисленные цитостатические агенты привлекают внимание в связи с благоприятным профилем токсичности, позволяющим успешно решать одну из главных задач при лечении мРМЖ – сохранение КЖ. У 23–42% больных мРМЖ данные препараты в качестве монотерапии позволяют получить длительный интервал без прогрессирования болезни при использовании их даже в качестве II–III линии лечения [21].

Эрибулин (эрибулина мезилат) впервые подтвердил свою эффективность в 2 больших рандомизированных исследованиях, результатом которых явилось достоверное увеличение ОВ и сохранение КЖ больных мРМЖ с прогрессированием заболевания после терапии, включающей антрациклиновые антибиотики и таксаны, с явным преимуществом у больных с трижды негативным и люминальным HER2-негативным подтипом [22, 23].

По данным НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова, комбинация гемцитабина в дозе 600–750 мг/м² с цисплатином в низких дозах (30 мг/м²) в 1-й и 8-й дни 21-дневного цикла у больных мРМЖ (n = 131) после прогрессирования на терапии антрациклинами и таксанами приводит к клини-

чески значимому ответу в 71,7% случаев (особенно у больных с трижды негативным подтипом), снижая интенсивность болевого синдрома и улучшая общий статус больных. Медиана ОВ при использовании исследуемой комбинации была также выше во II линии по сравнению с III и \geq IV химиотерапии (23,4, 11,0 и 13,0 мес. соответственно) ($p < 0,05$). Умеренная миелодепрессия, тошнота, рвота и астения позволяют проводить лечение гемцитабина с цисплатином в низких дозах во II-IV и более линиях химиотерапии у больных мРМЖ в амбулаторных условиях [26].

Для трижды негативного РМЖ, в связи с отсутствием экспрессии рецепторов стероидных гормонов (ER/PR) и рецепторов эпидермального фактора роста 2-го типа (HER2), единственным и основным видом лечения является химиотерапия

Продолжительность курса химиотерапии остается предметом дискуссии среди клиницистов. По данным метаанализа [21], химиотерапия I линии, проводимая длительно до развития признаков прогрессирования заболевания или непереносимой токсичности, приводит к существенному увеличению выживаемости без прогрессирования (HR 0,64; $p < 0,001$) и ОВ (HR 0,91; $p = 0,046$) больных мРМЖ по сравнению с более коротким курсом, включающим 6–8 циклов химиотерапии (2 цикла обычно закрепляют достигнутый стойкий ответ после 4–6 циклов). Вероятно, выбор того или иного подхода должен не только базироваться на преимуществе показателей выживаемости, но и учитывать степень выраженности побочных эффектов и их влияние на КЖ [28, 29]. Важно помнить, что длительная стабилизация процесса при удовлетворительной переносимости расценивается как эффективная терапия и не является основанием для прекращения или смены терапии [3, 8, 19]. Таким образом, продолжительность лекарственного лечения решается индивидуально в каждом конкретном случае и может продолжаться до прогрессирования заболевания, доказанного инструментальными методами исследования, или до развития дозолимитирующей токсичности.

РОЛЬ ПЕРОРАЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ В ЛЕЧЕНИИ мРМЖ

Диссеминированный РМЖ является хроническим длительно протекающим заболеванием, поэтому крайне важен баланс между контролем над заболеванием и побочными эффектами, которые могут быть связаны с длительным применением химиотерапии при отсутствии влияния на показатели ОВ. Необходимо обсуждать с пациентами и весь возможный выбор лечебной тактики и оценивать соотношение преимущества терапии к риску, отражая влияние терапии как на продолжительность, так и на КЖ. Желание пациентки и личные предпочтения – важные факторы в выборе лечения и принятии терапевтического плана.

В настоящее время в области клинической онкологии активно разрабатывается новое практическое направле-

ние – развитие «стационарзамещающих технологий». Создание пероральных форм уже известных или новых противоопухолевых препаратов является основой реализации идеи «стационарзамещающих технологий».

В настоящее время доступен целый ряд пероральных форм препаратов для лечения мРМЖ, в т. ч. цитостатики (винорелбин, капецитабин, тегафур, циклофосфамид, метотрексат, этопозид). В сравнении со стандартной внутривенной (в/в) химиотерапией, пероральные формы цитостатиков обеспечивают пациенткам удобство приема и позволяют клиницистам вовремя и легко проводить модификацию доз препаратов, если в этом возникает необходимость. Кроме того, данный подход позволяет не только снижать потребность в госпитализации онкологических пациенток, но и проходить лечение в более комфортных условиях на дому. Проведенные анализы мнений самих пациентов убедительно демонстрируют, что большинство больных отдадут предпочтение пероральной терапии по сравнению с в/в введением препаратов, при условии абсолютной эквивалентности эффективности лечения [31]. Пероральные формы цитостатиков не лишены побочных эффектов, что требует объяснения больным возможного спектра токсических реакций и тактики лечения в случае их возникновения. Однако ошибки в дозировании препарата, например в количестве принятых таблеток на один прием или в длительности применения, могут отрицательно отразиться как на эффективности, так и на безопасности проводимого лечения. Нарушение условий хранения таблетированных лекарственных средств также может быть проблемой, ставя под угрозу эффективность лечения [33]. Постоянный контакт с пациенткой, проведение детального пояснения схемы лечения, возможных осложнений может помочь предотвратить возникновение данных проблем, достичь высокой эффективности терапии и сохранить КЖ.

Капецитабин – пероральный фторпиримидин, представляющий собой пролекарство, которое в процессе метаболизма под действием фермента тимидинфосфорилазы (ТФ) непосредственно в опухолевой клетке превращается в активный метаболит 5-фторурацил. Известно, что активность ТФ в клетках рака молочной железы значительно выше, чем в клетках большинства нормальных тканей организма.

Винорелбин – производное из группы винкаалкалоидов (алкалоид барвинка розового, получаемый полусинтетическим путем), блокирует митоз клеток на стадии метафазы G2-M, вызывая гибель клеток. Мишенью для винорелбина является аппарат микротрубочек опухолевой клетки.

Как капецитабин, так и винорелбин демонстрируют достаточную эффективность и низкую токсичность в качестве II-III линии терапии мРМЖ при прогрессировании после терапии антрациклинами и/или таксанами [34]. Обзор данных свыше 2 000 пациенток, предлеченных антрациклинами и таксанами, которые получали монохимиотерапию капецитабином в сравнении с в/в винорелбином, демонстрирует равную эффективность данных препаратов с частотой объективного ответа и длительной стабилизацией процесса примерно в 55 и 50% соответственно [35, 36].

Медиана ВДП у больных мРМЖ при монотерапии капецитабином колеблется от 3,0 до 7,9 мес. (табл. 1). В настоящее время капецитабин самостоятельно применяется у пациенток с мРМЖ при резистентности к антрациклинам и таксанам (III линия лечения), причем даже в этой ситуации удается добиться эффекта у 29% больных, а длительность периода без прогрессирования составляет около 4,6 мес.

При сопоставлении эффективности капецитабина с паклитакселом во II линии лечения мРМЖ, резистентного к антрациклинам, было показано преимущество капецитабина в отношении непосредственной эффективности (36% и 26%) при сопоставимой длительности ремиссии (3 мес. и 3,1 мес.) и ОВ (7,6 мес. и 9,4 мес. соответственно). Следует отметить, что в группе капецитабина были достигнуты более благоприятный профиль токсичности и значимое улучшение КЖ больных в процессе лечения [27].

В НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова 80 больных мРМЖ получали терапию капецитабином в интермиттирующем режиме в дозе 2510 мг/м² в день внутрь, из них 49 с прогрессированием после антрациклинов и 31 после применения антрациклинов и доцетаксела. Медиана времени до прогрессирования, в качестве показателя стойкости общего лечебного ответа в представленных группах больных, статистически достоверно не отличалась – 6,5 мес. и 6,2 мес. соответственно, тогда как медиана ОВ в группе больных, подвергавшихся терапии капецитабином, при резистентности к антрациклинам составила 10,0 мес., а в случае прогрессирования после антрациклинов и доцетаксела – 8,1 мес. (p > 0,05) [9].

В предклинических исследованиях было показано, что доцетаксел повышает активность ТФ в опухолевых

клетках, следовательно, способен повышать эффективность капецитабина. В исследованиях II и III фазы было показано преимущество комбинации капецитабина с доцетакселом перед монотерапией доцетакселом во 2-й линии лечения в отношении как непосредственной эффективности (42% и 30% соответственно), так и медиан ВДП (6,1 мес. и 4,2 мес.; p = 0,0001) и ОВ (14,5 мес. и 11,5 мес.) [26].

В недавнем обзоре, включающем результаты 31 клинического исследования, было показано, что пероральная форма винорелбина более чем у 1 000 больных мРМЖ доказала высокую эффективность и хорошую переносимость как в монотерапии, так и в комбинации с капецитабином или таргетной терапией. Медиана ВДП у больных мРМЖ при монотерапии пероральным винорелбином колеблется от 4,0 до 8,2 мес. (табл. 2).

В настоящее время в качестве I линии лечения распространенного РМЖ у больных с преимущественным метастатическим поражением висцеральных органов рекомендовано использовать монокимиотерапию пероральным винорелбином в режиме 60 мг/м² в неделю в течение 3 недель, далее по 80 мг/м² один раз в неделю. Лечение проводили до появления признаков непереносимой токсичности или до развития признаков прогрессирования опухолевого процесса. Пероральная и внутривенная формы винорелбина одинаково эффективны в лечении мРМЖ, что было проверено и подтверждено в 2 клинических рандомизированных исследованиях [47]. Применение перорального винорелбина позволяет контролировать клиническое течение опухолевого процесса у 2/3 больных мРМЖ при медиане выживаемости около 2 лет. Следует отметить, что в значительном числе клинических исследо-

Таблица 1. Исследования капецитабина в монотерапии мРМЖ

Исследование	Режим капецитабина	N	Линия терапии	ОО, %	ВДП, мес.	ОВ, мес.
O'Shaughnessy et al. Ann Oncol 2001 [37]	1250 мг/м ² 2 раза в день d1-14 каждые 3 нед.	61	I	30	4,1	19,6
Stockler et al. J Clin Oncol 2011 [38]	1000 мг/м ² 2 раза в день d1-14 каждые 3 нед. или 650 мг/м ² постоянно	214	I	21	6,0	22
Kaufmann et al. Eur J Cancer 2010 [39]	1000 мг/м ² 2 раза в день d1-14 каждые 3 нед.	161	I	26,1	7,9	18,6
Robert et al. J Clin Oncol 2011 [40]	1000 мг/м ² 2 раза в день d1-14 каждые 3 нед.	206	I	23,6	5,7	-
Sparano et al. J Clin Oncol 2010 [41]	1250 мг/м ² 2 раза в день d1-14 каждые 3 нед.	612	I, II, III после антрациклинов, таксанов	28,8	4,4	15,6
Talbot et al. J Cancer 2002 [42]	1250 мг/м ² 2 раза в день d1-14 каждые 3 нед.	22	II	36	3,0	7,6
Brufsky et al. J Clin Oncol 2011 [43]	1000 мг/м ² 2 раза в день d1-14 каждые 3 нед.	47	II	15,4	4,1	-
Miller et al. J Clin Oncol 2005 [44]	1250 мг/м ² 2 раза в день d1-14 каждые 3 нед.	230	II, III антрациклинов, таксанов	9,1	4,17	14,5
Semiglazova T. et al. J Clin Oncol 2002 [11]	1250 мг/м ² 2 раза в день d1-14 каждые 3 нед.	49 29	II - антрациклинов, III - антрациклинов, таксанов	24,5 20,7	6,5 6,0	10,0 8,1
Reichardt et al. Ann Oncol 2003 [45]	1250 мг/м ² 2 раза в день d1-14 каждые 3 нед.	136	II и более антрациклинов, таксанов	15	3,5	10,1
Blum et al. J Cancer 2001 [46]	1250 мг/м ² 2 раза в день d1-14 каждые 3 нед.	75	II и более	26	3,2	12,2

ОО, % – частота объективного ответа; ВДП, мес. – выживаемость до прогрессирования; ОВ, мес. – общая выживаемость.

Таблица 2. Исследования винорелбина в монотерапии мРМЖ

Исследование	Режим винорелбина (per os)	N	Линия терапии	ОО, %	ВДП, мес.	ОВ, мес.
Freyer et al. J Clin Oncol 2003 [47]	80 мг/м ² еженедельно (после 3 введения – 60 мг/м ²)	58	I	31	4,2	-
Amadori et al. ECCO 2001 [48]	80 мг/м ² еженедельно (после 3 введения – 60 мг/м ²)	63	I	27	4,6	21
Bartsch et al. ESMO 2008 [49]	60 мг/м ² d1, 8 каждые 3 нед.	100	I – IV после антрациклинов	25	7	17
Blancas et al. ASCO 2010 [50]	60 мг/м ² еженедельно	45	I, II	29,5	4	-
Mansour et al. ICACT 2010 [51]	80 мг/м ² d1, 8 каждые 3 нед. (после 1 цикла – 60 мг/м ²)	26	I после антрациклинов, таксанов	42	5	-
Steger et al. ESMO 2014 [52]	80 мг/м ² еженедельно (после 4 введения – 60 мг/м ²)	70	I (метастазы в костях)	-	8,2	-

ОО, % – частота объективного ответа; ВДП, мес. – выживаемость до прогрессирования; ОВ, мес. – общая выживаемость.

ваний, посвященных оценке эффективности перорального винорелбина в монорежиме и в комбинированных режимах лечения злокачественных опухолей, подчеркивается эффективность препарата не только в I линии лечения, но также и во II–III линиях противоопухолевой терапии. Анализ результатов этих исследований показал, что при назначении винорелбина в I линии лечения мРМЖ частота объективных ответов, в т. ч. у пожилых больных, достигает 35–60%. Препарат демонстрирует противоопухолевую эффективность у больных, ранее получавших антрациклины и другие цитостатики, в случае развития химиорезистентности к ним. Больные РМЖ с распространенным опухолевым процессом и преобладанием висцеральных метастазов являются кандидатами для непрерывного лекарственного лечения, которое в большинстве случаев должно быть интенсивным и длительным. Возможность

продолжить лечение вне стационара онкологической клиники обеспечивают пероральные формы химиопрепаратов. Хорошая переносимость и легкость применения делают пероральную форму винорелбина препаратом выбора.

В 4 клинических исследованиях эффективности лечения мРМЖ комбинацией перорального винорелбина в дозе 60 мг/м² в 1, 8 и 15-й дни лечения с капецитабином в дозе по 2000 мг/м² с 1-го по 14-й день каждые 3 недели доказана безопасность и возможность проведения данной терапии в амбулаторных условиях [48, 53, 54, 58, 57]. Медиана ВДП у больных мРМЖ при использовании комбинированного режима пероральных винорелбина и капецитабина колеблется от 3,4 до 10,5 мес., а частота объективного ответа составила 20,0–57,1% (табл. 3). Основываясь на полученных данных, пероральная монотерапия капецитабином или

Таблица 3. Исследования перорального винорелбина и капецитабина в терапии мРМЖ

Исследование	Режим химиотерапии	N	Линия терапии	ОО, %	ВДП, мес.	ОВ, мес.
Tubiana-Mathieu et al. BJC 2009 [53]	OV 80 мг/м ² d1, 8 каждые 3 нед. (после 1 цикла – 60 мг/м ²) CAP 2000 мг/м ² d1-14 каждые 3 нед.	55	I	51	8,4	29
Nole et al. Cancer Chemother Pharmacol 2009 [54]	OV 60 мг/м ² d1, 8, 15 CAP 2000 мг/м ² d1-14 каждые 3 нед.	52	I	44,2	8,4	25,8
Campane et al. Breast J 2013 [55]	OV 80 мг/м ² d1, 8 CAP 2000 мг/м ² d1-14 каждые 3 нед.	44	I после антрациклинов	31,8	7,2	22,2
Tawfik et al. Cancer Chemother Pharmacol 2013 [56]	OV 60 мг/м ² d1, 8 CAP 2000 мг/м ² d1-14 каждые 3 нед.	28	I после антрациклинов, таксанов	57,1	8,6	27,2
Finek et al. Anticancer Res 2009 [57]	OV 60 мг/м ² d1, 8 CAP 2000 мг/м ² d1-14 каждые 3 нед.	115	I, II после антрациклинов	56,5	10,5	17,5
Delcambre et al. SABCs 2005 [58]	OV 60 мг/м ² d1, 8 CAP 2500 мг/м ² d1-14 каждые 3 нед.	31	I, II	61	-	-
Jones et al. Cancer Chemother Pharmacol 2010 [59]	OV 60 мг/м ² d1, 8, 15 CAP 2000 мг/м ² d1-14 каждые 3 нед.	40	после антрациклинов, таксанов	20,0	3,4	11,3
Lorusso et al. Ann Oncol 2006 [60]	OV 60 мг/м ² d1, 8 CAP 2000 мг/м ² d1-14 каждые 3 нед.	38	после антрациклинов, таксанов	39,4	4,5	10,0

CAP – капецитабин; OV – пероральный винорелбин; ОО, % – частота объективного ответа; ВДП, мес. – выживаемость до прогрессирования; ОВ, мес. – общая выживаемость.

винорелбином с учетом предпочтений больных является возможной альтернативой парентеральных комбинированных режимов для пациенток, которые ранее получали терапию антрациклиновыми антибиотиками и таксанами.

У больных HER2-положительным мРМЖ как капецитабин, так и парентеральный винорелбин продемонстрировали эффективность и хорошую переносимость в комбинации с анти-HER2-препаратами. При прогрессировании на фоне I линии терапии, включающей трастузумаб, капецитабин эффективен в комбинации и с трастузумабом, и с лапатинибом при медиане ВДП 8,2 мес. и 6,2 мес. соответственно. Терапия комбинацией перорального винорелбина с трастузумабом у больных HER2-положительным мРМЖ продемонстрировала высокую эффективность и безопасность [47].

Преимуществом последовательной монокимиотерапии является меньшая токсичность и сохранение удовлетворительного КЖ, тогда как комбинированные режимы химиотерапии сопряжены с более выраженным и быстрым развитием объективного ответа

Внутривенный винорелбин в комбинации с трастузумабом в качестве I линии терапии HER2-положительного мРМЖ по сравнению с комбинацией таксанов и трастузумаба демонстрирует лучшие результаты с точки зрения как эффективности, так и влияния на показатели выживаемости (табл. 4).

МЕТРОНОМНЫЙ РЕЖИМ ХИМИОТЕРАПИИ ПРИ мРМЖ

Удовлетворительная переносимость и удобство дозирования пероральных форм цитостатиков делает их идеальной формой для метрономного режима химиотерапии.

Таблица 4. Исследования III фазы TRAVIOTA, HERNATA: винорелбин и трастузумаб в I линии терапии HER2-положительного мРМЖ

	TRAVIOTA			HERNATA		
	Taxane/Trast	Vnr IV/Trast	p	Docetaxel/Trast	Vnr IV/Trast	p
N	40	41		143	141	
ОО, %	40	51	0,37	59,3	59,3	1,0
ВДП, мес.	6,0	8,5	0,9	12,4	15,3	0,67
ОВ, мес.	-	-		35,7	38,8	0,98

Vnr IV – винорелбин в/в; Trast – трастузумаб
 ОО, % – частота объективного ответа;
 ВДП, мес. – выживаемость до прогрессирования; ОВ, мес. – общая выживаемость.

Метрономная химиотерапия представляет собой назначение классических цитостатиков в дозах, значительно меньших, чем необходимо для получения «прямого» противоопухолевого эффекта. При проведении метрономного режима химиотерапии реализуется прежде всего антиангиогенный, а не цитотоксический эффект лекарственных препаратов. Цитостатики в таких дозах практически не имеют токсичности, что позволяет использовать их непрерывно: ежедневно, еженедельно или несколько раз в неделю на протяжении длительного времени, не давая возможности для репарации поврежденных эндотелиоцитов [62, 65]. Такой подход предлагает несколько преимуществ, в т. ч. низкая стоимость и доступность лечения, пероральная форма препаратов, хорошая переносимость и эффективность, продемонстрированная в различных клинических исследованиях I-II-III фазы для лечения различных солидных опухолей, в т. ч. и РМЖ. Из известных цитостатиков в метрономном режиме терапии РМЖ используются: винорелбин, капецитабин, тегафур, циклофосамид, метотрексат и реже этопозид [67].

Немелкоклеточный Рак Легкого – Распространенный Рак Молочной Железы

КОНТРОЛЬ ЗАБОЛЕВАНИЯ^{1,5} • СОХРАНЕНИЕ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ^{1,6,7}



НАВЕЛЬБИН Капсулы
винорелбин

С ПЕРВОЙ ЛИНИИ ТЕРАПИИ

Контроль заболевания¹⁻⁵

Низкая кумулятивная токсичность¹⁻²

Качество жизни¹⁻⁷

Pierre Fabre
Medicament

Информация предназначена только для медицинских и фармацевтических работников

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

Навельбин капсулы 20 мг и 30 мг, номер регистрационного удостоверения ЛС-000704 от 07.02.2011

За полной информацией о препарате обращайтесь к инструкции по медицинскому применению

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

Таблица 5. Исследования пероральной метронормной химиотерапии в монорежиме мРМЖ

Исследование	Препарат и режим	N	Линия терапии	ОО, %	ВДП, мес.	ОВ, мес.
Stockler et al. J Clin Oncol 2011 [38]	CAP 650 мг/м ² 2 раза в день постоянно	107	I	20	6,0	-
Fedele et al. Eur J Cancer 2012 [69]	CAP 1500 мг/м ² в день постоянно	58	II	24	7,0	17
Martin et al. Oncologist 2015 [70]	CAP 800 мг/м ² 2 раза в день постоянно	97	I-III	32	6,8	23,3
Addeo et al. Clin Breast Can 2010 [71]	OV 70 мг/м ² еженедельно, разделяя на d1,3,5 3 нед., далее 1 нед. – отдых	34	I-III	38,0	7,7	15,9
De luliis et al. Tumori 2015 [72]	OV 30 мг в день через день постоянно	32	I-III	68,7	9,2	-

CAP – капецитабин; OV – пероральный винорелбин; ОО, % – частота объективного ответа; ВДП, мес. – выживаемость до прогрессирования; ОВ, мес. – общая выживаемость.

Метронормная химиотерапия может также усилить противоопухолевый иммунный ответ через ряд сложных механизмов. В основе антиангиогенного эффекта метронормной химиотерапии возможно следующее:

- 1) прямое действие – супрессия циркулирующих эндотелиальных стволовых клеток и антипролиферативный эффект на эндотелиоциты;
- 2) косвенное действие – повышение уровня эндогенного тромбоспондина I, что приводит к апоптозу CD36-позитивных эндотелиальных клеток, а также уменьшает мобилизацию стволовых эндотелиальных клеток, блокирует VEGF [65, 66, 68, 69].

Интересен и тот факт, что при развитии резистентности опухоли к метронормному режиму цитостатика (например, циклофосфамида) к стандартным дозам препарата опухолевые клетки сохраняют чувствительность [65, 68]. Это важно, так как дает возможность использовать один и тот же препарат, пользуясь альтернативными режимами дозирования. Многочисленные клинические исследования II фазы продемонстрировали эффективность ряда пероральных цитостатиков в качестве монотерапии мРМЖ (табл. 5).

Применение капецитабина в I линии мРМЖ, рекомендованного в стандартных дозах или метронормно, способствовало увеличению показателей ОВ (22 vs 18 мес.;

HR 0,72; $p = 0,02$) и лучшей переносимости по сравнению с классическим режимом CMF (циклофосфамид, метотрексат и 5-фторурацил) в группе ослабленных пациенток [38].

Другое исследование II фазы по изучению эффективности и безопасности метронормного режима капецитабина (по 1 500 мг раз в день) продемонстрировало клиническое преимущество в 62%, включая интенсивно предлеченных больных и тех, кто ранее получил капецитабин в стандартной дозировке [69]. Метронормный режим капецитабина характеризуется хорошей переносимостью с минимальной частотой развития токсичности 3-й степени и отсутствием осложнений 4-й степени, тогда как в исследовании II фазы по изучению эффективности капецитабина с точки зрения времени до прогрессирования доложенные [70] не выявили преимуществ метронормного режима капецитабина (800 мг/м² 2 раза в день, постоянно) по сравнению со стандартным режимом (1 250 мг/м² 2 раза в Д 1–14 каждый 21 день).

Метронормный режим перорального винорелбина демонстрирует многообещающие результаты в отношении эффективности и безопасности в качестве монотерапии. Исследование I фазы установило рекомендованную дозу для метронормного режима перорального винорелбина по 50 мг 3 раза в неделю в течение 3 недель, далее

Таблица 6. Исследования комбинированной пероральной метронормной химиотерапии при мРМЖ

Исследование	Препарат и режим	N	Линия терапии	ОО, %	ВДП, мес.	ОВ, мес.
Colleoni et al. Ann Oncol 2002 [76]	Cyclophosphamide 50 мг в день постоянно methotrexate 2,5 мг 2 раза в день d1,2 еженедельно	63	I и более	19,0	2,8	-
Colleoni et al. Ann Oncol 2006 [77]	Cyclophosphamide 50 мг в день постоянно methotrexate 2,5 мг 2 раза в день d1,4 еженедельно	90	I и более	20,9	3,8	18,2
VICTOR-1 Cazzaniga et al. Int J Breast Cancer 2014 [79]	CAP 500 мг 3 раза в день постоянно OV 20–40 мг в день d1,3,5 еженедельно	31	I и более	16,1	-	-
VICTOR-2 Cazzaniga et al. ABC3 2015 [80]	CAP 500 мг 3 раза в день постоянно OV 40 мг в день d1,3,5 еженедельно	85	I и более	23,1	-	-
VEX trial Montagna et al. Eur J Cancer 2015 [81]	Cyclophosphamide 50 мг в день и CAP 500 мг 3 раза в день постоянно OV 40 мг в день d1,3,5 еженедельно	69	I и более	30,4	22 для I линии терапии и 14 для II, III линий	-

CAP – капецитабин; OV – пероральный винорелбин; ОО, % – частота объективного ответа; ВДП, мес. – выживаемость до прогрессирования; ОВ, мес. – общая выживаемость.

1 неделя перерыва. В исследовании приняло участие 34 возрастные пациентки мРМЖ, которые получали в I линии терапии метрономный режим перорального винорелбина в дозе 70 мг/м², частота объективного ответа достигла 38% [71]. Показатели ВДП и ОВ составили 7,7 мес. и 15,9 мес. соответственно. Данный режим характеризуется благоприятным профилем безопасности: осложнений 4-й степени не отмечено, среди осложнений 3-й степени отмечено развитие нейтропении (9%), анемии (9%).

В обзоре, включающем результаты 31 клинического исследования, показано, что пероральная форма винорелбина более чем у 1 000 больных мРМЖ доказала высокую эффективность и хорошую переносимость как в монотерапии, так и в комбинации с капецитабином или таргетной терапией

Другое исследование II фазы по изучению эффективности и безопасности метрономного режима перорального винорелбина (по 30 мг в день, через день) у пожилых больных мРМЖ продемонстрировало превосходные результаты: частота ОО достигла 68,7%, а медиана ВДП более 9,0 мес. [72]. В результате исследования доложено о благоприятном профиле безопасности: осложнений 3–4-й степени не было зарегистрировано, а также отмечено улучшение качества жизни пациенток в течение 6,0 мес. от начала терапии.

В настоящее время продолжается клиническое исследование II фазы по сравнению стандартных доз и метрономного режима перорального винорелбина в качестве I линии терапии у больных с люминальным подтипом РМЖ [75]. Первые результаты ожидаются в 2017 г.

Комбинированные метрономные режимы с включением двух препаратов также продемонстрировали эффективность и минимальную токсичность у больных мРМЖ (табл. 6). Так, при проведении комбинированного метрономного режима химиотерапии, включающего 2–3 цитостатика, частота объективного ответа достигает 16,1 – 30,4%, а медиана времени до прогрессирования 2,8–22,0 мес.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Лечение метастатического РМЖ направлено на улучшение качества жизни и увеличение ее продолжительности.

Выбор лекарственного лечения (химиотерапии, гормонотерапии и/или таргетной терапии) больным диссеминированным РМЖ базируется на текущих рекомендациях лечения с учетом биологического подтипа опухоли, общего состояния, клинических данных и, что, очень важно, пожеланий и предпочтений больного.

Последовательная монокимиотерапия более предпочтительна для большинства больных, которые нуждаются в проведении цитостатической терапии. Комбинированные режимы химиотерапии сопряжены с более выраженным и быстрым развитием объективного ответа, поэтому их применение рекомендовано для больных агрессивными и быстрорастущими опухолями молочной железы, сопровождающимися «висцеральным кризом», то есть клинически значимыми симптомами заболевания.

Химиотерапия проводится длительно до развития признаков прогрессирования заболевания или непереносимой токсичности, так как данный подход позволяет контролировать симптомы заболевания максимально долго. Длительная стабилизация процесса при удовлетворительной переносимости расценивается как эффективная терапия и не является основанием для прекращения или смены терапии.

Оптимальной последовательности применения препаратов в настоящее время не существует. Пероральные препараты одновременно обеспечивают не только достижение клинического эффекта и сохранение качества жизни онкологических больных, но и позволяют снизить затраты на стационарное пребывание пациентов.

Благодаря активному использованию пероральных форм хорошо изученных цитостатиков, таких как винорелбин и/или капецитабин, у пациентов появилась возможность выбора: находиться в стационаре или лечиться амбулаторно в домашних условиях с минимальными изменениями привычного образа жизни.



ЛИТЕРАТУРА

1. Семиглазов В.Ф., Палтуев Р.М., Семиглазова Т.Ю. и др. Опухоли репродуктивной системы. М.: Рекламно-издательская группа МераПро, 2013./ Semiglazov V.F., Paltuev R.M., Semiglazova T.Y. et al. Tumors of reproductive system. M.: Advertising and Publishing Group MegaPro, 2013.
2. Переводчикова Н.И., Портной С.М., Стенина М.Б. Лекарственная терапия рака молочной железы. М.: Издательство Практика, 2014./ Perevodchikova N.I., Portnoy S.M., Stenina M.B. Drug therapy of mammary gland cancer. M.: Publishing House Praktika, 2014.
3. Cardoso F et al. Locally recurrent or metastatic breast cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*, 2015, 22: vi25-vi30.
4. Ионова Т.И., Новик А.А., Сухонов Ю.А. Понятие качества жизни больных онкологического профиля. *Онкология*, 2000, 2 (1–2): 25–8./ Ionova T.I., Novik A.A., Sukhonov Y.A. Notion of quality of life of oncologic profile patients. *Onkologia*, 2000, 2 (1–2): 25–8.
5. Семиглазова Т.Ю., Семиглазов В.В., Филатова Л.В. и др. Качество жизни – важный критерий эффективности таргетной терапии метастатического поражения скелета при раке молочной железы. *Опухоли женской репродуктивной системы*, 2013, 1-2: 17–22./ Semiglazova T.Y., Semiglazov V.V., Filatova L.V. et al. Quality of life is an important criteria of effectiveness of metastatic skeleton lesion at mammary gland cancer. *Opukholi zhenskoy reproduktivnoy sistemy*, 2013, 1-2: 17–22.
6. Семиглазова Т.Ю., Жабина А.С., Осипов М.А. и др. Качество жизни – принципиальный критерий эффективности таргетной терапии метастатического HER2-положительного рака молочной железы. *Современная онкология*, 2015, 17 (1): 19–24./ Semiglazova T.Y., Zhabina A.S., Osipov M.A. et al. Quality of life – principal criterion of effectiveness of target therapy of metastatic HER2-positive mammary gland cancer. *Sovremennaya Onkologia*, 2015, 17 (1): 19–24.
7. Телетаева Г.М. Основные принципы системной терапии при люминальном раке молочной железы (предоперационная, адъювантная и паллиативная). *Практическая онкология*, 2010, 11(4): 228–238./ Teletaeva G.M. Major principles of systemic treatment at luminal mammary gland cancer (pre-operation, adjuvant and palliative). *Prakticheskaya onkologia*, 2010, 11 (4): 228–238.
8. Partridge AH, Rumble RB, Carey LA, Come SE, Davidson NE, Di Leo A, et al. Chemotherapy and targeted therapy for women with human epidermal growth factor receptor 2 negative (or unknown) advanced breast cancer: American

- Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol*, 2014, 32: 3307-29.
9. Семиглазова Т.Ю., Гершанович М.Л. Пероральные фторпиримидины в химиотерапии злокачественных опухолей. *Вопр онкологии*, 2001, 47(4): 388-394./Semiglazova T.Y., Gershanovich M.L. Peroral fluoropyrimidines in chemical therapy of malignant tumours. *Vopr onkologii*, 2001, 47 (4): 388-394.
 10. Семиглазова Т.Ю., Гершанович М.Л. Кселода (капецитабин) в лечении диссеминированного рака молочной железы после исчерпанного эффекта антрациклинов и таксанов. *Вопр онкологии*, 2001, 47(3): 298-302./Semiglazova T.Y., Gershanovich M.L. Xeloda (capecitabine) in therapy of disseminated mammary gland cancer after the exhausted effect of anthracyclines and taxanes. *Vopr onkologii*, 2001, 47 (3): 298-302.
 11. Semiglazova T, Gershanovich M. The efficacy of Capecitabine (Xeloda) in Antracyclin-refractory and Antracyclin and Docetaxel-refractory metastatic breast cancer (MBC). *Proc Am Soc Clin Oncol*, 2002, 21: abstract 2061. P. 164.
 12. Манзюк Л.В., Артамонова Е.В., Сатинова Е.Ф. Оригинальная комбинация Фторафур + Винорельбин в лечении рака молочной железы: первые результаты. *Современная онкология*, 2010, 1(12): 56-59./Manzyuk L.V., Artamonova E.V., Satirova E.F. Original combination Phthorafurum + Vinorelvin in therapy of mammary gland cancer: first results. *Sovremennaya Onkologia*, 2010, 1 (12): 56-59.
 13. Giordano SH, Temin S, Kirshner JJ, Chandarlapaty S, Crews JR, Davidson NE, et al; American Society of Clinical Oncology. Systemic therapy for patients with advanced human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. *J Clin Oncol*, 2014, 32: 2078-99.
 14. Finn RS, Crown JP, Lang I, Boer K, Bondarenko IM, Kulyk SO, et al. The cyclindependent kinase 4/6 inhibitor palbociclib in combination with letrozole versus letrozole alone as first-line treatment of oestrogen receptor-positive, HER2-negative, advanced breast cancer (PALOMA-1/TRIO-18): A randomised phase 2 study. *Lancet Oncol*, 2015, 16: 25-35.
 15. Baselga J, Campone M, Piccart M et al. Everolimus in Postmenopausal Hormone-Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med*, 2012, 366(6 Suppl): 520.
 16. Seah DS, Luis IV, Macrae E, Sohl J, Litsas G, Winer EP, et al. Use and duration of chemotherapy in patients with metastatic breast cancer according to tumor subtype and line of therapy. *J Natl Compr Canc Netw*, 2014, 12: 71-80.
 17. Dufresne A, Pivot X, Tournigand C, Facchini T, Alweeg T, Chaigneau L, et al. Impact of chemotherapy beyond the first line in patients with metastatic breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*, 2008, 107: 275-9.
 18. Dear RF, McGeechan K, Jenkins MC, Barratt A, Tattersall MH, Wilcken N. Combination versus sequential single agent chemotherapy for metastatic breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev*, 2013, 12: CD008792.
 19. Cardoso F, Bedard PL, Winer EP, Paganì O, Senkus-Konefka E, Fallowfield LJ, et al; ESO-MBC Task Force. International guidelines for management of metastatic breast cancer: Combination vs sequential single-agent chemotherapy. *J Natl Cancer Inst*, 2009, 101: 1174-81.
 20. Tutt A, Ellis P, Kilburn L, Gilett C, Pinder S, Abraham K et al. The TNT trial: A randomized phase III trial of carboplatin (C) compared with docetaxel (D) for patients with metastatic or recurrent locally advanced triple negative or *BRCA1/2* breast cancer (CRUK/07/012). Presented at: 2014 San Antonio Breast Cancer Symposium; December 9-13, 2014. San Antonio, Texas. Abstract S3-01.
 21. Gennari A, Stockler M, Puntoni M, Sormani M, Nanni O, Amadori D, et al. Duration of chemotherapy for metastatic breast cancer: A systematic review and metaanalysis of randomized clinical trials. *J Clin Oncol*, 2011, 29: 2144-9.
 22. Cortes J, O'Shaughnessy J, Loesch D, Blum JL, Vahdat LT, Petrakova K, et al; EMBRACE (Eisai Metastatic Breast Cancer Study Assessing Physician's Choice Versus E7389) investigators. Eribulin monotherapy versus treatment of physician's choice in patients with metastatic breast cancer (EMBRACE): A phase 3 open-label randomised study. *Lancet*, 2011, 377: 914-23.
 23. Kaufman PA, Awada A, Twelves C, Yelle L, Perez EA, Velikova G, et al. Phase III open-label randomized study of eribulin mesylate versus capecitabine in patients with locally advanced or metastatic breast cancer previously treated with an anthracycline and taxane. *J Clin Oncol*, 2015, 33: 594-601.
 24. Семиглазова Т.Ю., Филатова Л.В., Гершанович М.Л. Комбинированная химиотерапия гемцитабин (Гемзаром) и цисплатином при диссеминированном раке молочной железы, прогрессирующем после лечения антрациклинами, доцетакселом и капецитабином. *Вопросы онкологии*, 2005, 51(1): 66-70./Semiglazova T.Y., Filatova L.V. Gershanovich M.L. Combined chemical therapy by gemcitabine (Gemzar) and cisplatin at disseminated mammary gland cancer progressing after therapy by anthracyclines, docetaxel and capecitabine. *Voprosy Onkologii*, 2005, 51 (1): 66-70.
 25. Semiglazova T, Filatova L. Phase II study cisplatin plus gemcitabine (Gemzar) in antracycline, docetaxel and capecitabine-refractory metastatic breast cancer. *Annals of Oncology*. Abstract Book of the 29th ESMO Congress. Vienna, 2004. Vol.15. Suppl. 3. P. 43.
 26. Семиглазова Т.Ю., Гершанович М.Л., Латипова Д.Х., Филатова Л.В., Чубенко В.А., Семиглазов В.В., Мацко Е.Д., Клименко В.В. Эффективность низких доз гемцитабина в комбинации с цисплатином в лечении диссеминированного рака молочной железы с прогрессированием после применения антрациклинов, таксанов и капецитабина. *Фарматека*, 2012, 8: 61-66./Semiglazova T.Y., Gershanovich M.L., Latipova D.H., Filatova L.V., Chubenko V.A., Semiglazov V.V., Matsko E.D., Klimenko V.V. Effectiveness of low gencitabine dosages in combination with cisplatin in therapy of disseminated mammary gland cancer progressing after therapy by anthracyclines, docetaxel and capecitabine. *Farmateka*, 2012, 8: 61-66.
 27. Malik PS, Raina V, Andre N. Metronomics as maintenance treatment in oncology: Time for chemo-switch. *Front Oncol*, 2014, 4: 76.
 28. Gligorov J, Doval D, Bines J, Alba E, Cortes P, Pierga JY, et al. Maintenance capecitabine and bevacizumab versus bevacizumab alone after initial first-line bevacizumab and docetaxel for patients with HER2-negative metastatic breast cancer (IMELDA): A randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 2014, 15: 1351-60.
 29. von Minckwitz G, Puglisi F, Cortes J, Vrdoljak E, Marschner N, Zielinski C, et al. Bevacizumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone as second-line treatment for patients with HER2-negative locally recurrent or metastatic breast cancer after first-line treatment with bevacizumab plus chemotherapy (TANIA): An open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 2014, 15: 1269-78.
 30. Montagna E, Canello G, Dellapasqua S, Munzone E, Colleoni M. Metronomic therapy and breast cancer: A systematic review. *Cancer Treat Rev*, 2014, 40: 942-50.
 31. Schott S, Schneeweiss A, Reinhardt J, Bruckner T, Domschke C, Sohn C, et al. Acceptance of oral chemotherapy in breast cancer patients – a survey study. *BMC Cancer*, 2011, 11: 129.
 32. Ruddy K, Mayer E, Partridge A. Patient adherence and persistence with oral anticancer treatment. *CA Cancer J Clin*, 2009, 59: 56-66.
 33. Goodin S, Griffith N, Chen B, Chuk K, Daouphars M, Doreau C, et al. Safe handling of oral chemotherapeutic agents in clinical practice: Recommendations from an international pharmacy panel. *J Oncol Pract*, 2011, 7: 7-12.
 34. Blum JL, Barrios CH, Feldman N, Verma S, McKenna EF, Lee LF, et al. Pooled analysis of individual patient data from capecitabine monotherapy clinical trials in locally advanced or metastatic breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*, 2012, 136: 777-88.
 35. Oostendorp LJ, Stalmeier PF, Donders AR, van der Graaf WT, Loeferer PB. Efficacy and safety of palliative chemotherapy for patients with advanced breast cancer pretreated with anthracyclines and taxanes: A systematic review. *Lancet Oncol*, 2011, 12: 1053-61.
 36. O'Shaughnessy JA, Kaufmann M, Siedentopf F, Dalivout P, Debléd M, Robert NJ, et al. Capecitabine monotherapy: Review of studies in first-line HER-2-negative metastatic breast cancer. *Oncologist*, 2012, 17: 476-84.
 37. O'Shaughnessy JA, Blum J, Moiseyenko V, Jones SE, Miles D, Bell D, et al. Randomized, open-label, phase II trial of oral capecitabine (Xeloda) vs. a reference arm of intravenous CMF (cyclophosphamide, methotrexate and 5-fluorouracil) as first-line therapy for advanced/metastatic breast cancer. *Ann Oncol*, 2001, 12: 1247-54.
 38. Stockler MR, Harvey VJ, Francis PA, Byrne MJ, Ackland SP, Fitzharris B, et al. Capecitabine versus classical cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil as first-line chemotherapy for advanced breast cancer. *J Clin Oncol*, 2011, 29: 4498-504.
 39. Kaufmann M, Maass N, Costa SD, Schneeweiss A, Loibl S, Sutterlin MW, et al; GBG-39 Trialists. First-line therapy with moderate dose capecitabine in metastatic breast cancer is safe and active: Results of the MONICA trial. *Eur J Cancer*, 2010, 46: 3184-91.
 40. Robert NJ, Dieras V, Glaspy J, Brufsky AM, Bondarenko I, Lipatov ON, et al. RIBBON-1: Randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial of chemotherapy with or without bevacizumab for first-line treatment of human epidermal growth factor receptor 2-negative, locally recurrent or metastatic breast cancer. *J Clin Oncol*, 2011, 29: 1252-60.
 41. Sparano JA, Vrdoljak E, Rixe O, Xu B, Manikhas A, Medina C, et al. Randomized phase III trial of ixabepilone plus capecitabine versus capecitabine in patients with metastatic breast cancer previously treated with an anthracycline and a taxane. *J Clin Oncol*, 2010, 28: 3256-63.
 42. Talbot DC, Moiseyenko V, Van Belle S, O'Reilly SM, Alba Conejo E, Ackland S, et al. Randomised, phase II trial comparing oral capecitabine (Xeloda) with paclitaxel in patients with metastatic/advanced breast cancer pretreated with anthracyclines. *Br J Cancer*, 2002, 86: 1367-72.
 43. Brufsky AM, Hurvitz S, Perez E, Swamy R, Valero V, O'Neill V, et al. RIBBON-2: A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial evaluating the efficacy and safety of

- bevacizumab in combination with chemotherapy for second-line treatment of human epidermal growth factor receptor 2-negative metastatic breast cancer. *J Clin Oncol*, 2011, 29: 4286-93.
44. Miller KD, Chap LI, Holmes FA, Cobleigh MA, Marcom PK, Fehrenbacher L, et al. Randomized phase III trial of capecitabine compared with bevacizumab plus capecitabine in patients with previously treated metastatic breast cancer. *J Clin Oncol*, 2005, 23: 792-9.
 45. Reichardt P, Von Minckwitz G, Thuss-Patience PC, Jonat W, Kolbl H, Janicke F, et al. Multicenter phase II study of oral capecitabine (XelodaR) in patients with metastatic breast cancer relapsing after treatment with a taxane-containing therapy. *Ann Oncol*, 2003, 14: 1227-33.
 46. Blum JL, Dieras V, Lo Russo PM, Horton J, Rutman O, Buzdar A, et al. Multicenter, Phase II study of capecitabine in taxane-pretreated metastatic breast carcinoma patients. *Cancer*, 2001, 92: 1759-68.
 47. 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: 35-40.
 48. Amadori D, Koralewski P, Tekiel A, Ruiz Simon A, Llombart A, Sommer H, et al. Efficacy and safety of navelbine oral (NBVO) in first line metastatic breast cancer. *Eur J Cancer*, 2001, 37(Suppl 6): Abstract 715.
 49. Bartsch R, Pluschnig U, Wenzel C, Gampnerieder S, Altorjai G, Gnant M, et al. Oral vinorelbine in metastatic breast cancer: The Vienna experience. *Ann Oncol*, 2008, 19(Suppl 8): Abstract 160.
 50. Blancas I, Morales S, Diaz N, Barnadas A, Gonzalez ML, del Barco S, et al. Efficacy and safety of oral vinorelbine in first or second-line metastatic breast cancer. *J Clin Oncol*, 2010, 28(15S): Abstract 1090.
 51. 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.
 52. Steger GG, Dominguez A, Switsers O, Dobrovolskaya N, Giotta F, Glogowska I, et al. Phase II study evaluating oral vinorelbine as a single-agent as first-line chemotherapy for metastatic breast cancer patients with bone metastases (NORBREAST-228 Trial): First efficacy results. *Ann Oncol*, 2014, 25(Suppl 4): Abstract 403P.
 53. Tubiana-Mathieu N, Bougnoux P, Becquart D, Chan A, Conte PF, Majois F, et al. Alloral-combination of oral vinorelbine and capecitabine as first-line chemotherapy in HER2-negative metastatic breast cancer: An International Phase II Trial. *Br J Cancer*, 2009, 101: 232-7.
 54. Nole F, Crivellari D, Mattioli R, Pinotti G, Foa P, Verri E, 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.
 55. Campone M, Dobrovolskaya N, Tjulandin S, Chen SC, Fourie S, Mefti F, et al. A three-arm randomized phase II study of oral vinorelbine plus capecitabine versus oral vinorelbine and capecitabine in sequence versus docetaxel plus capecitabine in patients with metastatic breast cancer previously treated with anthracyclines. *Breast J*, 2013, 19: 240-9.
 56. Tawfik H, Rostom Y, Elghazaly H. All-oral combination of vinorelbine and capecitabine as first-line treatment in HER2/Neu-negative metastatic breast cancer. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2013, 71: 913-9.
 57. Finek J, Holubec L Jr, Svoboda T, Sefrhansova L, Pavlikova I, Votavova M, 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.
 58. Delcambre C, Veyret C, Levy C, et al. A phase I/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).
 59. Jones A, O'Brien M, Sommer H, Nowara E, Welt A, Pienkowski T, et al. Phase II study of oral vinorelbine in combination with capecitabine as second line chemotherapy in metastatic breast cancer patients previously treated with anthracyclines and taxanes. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2010, 65: 755-63.
 60. Lorusso V, Spada M, Giampaglia M, Misino A, Calabrese R, Latorre A, et al; Gruppo Oncologico dell'Italia Meridionale. Oral vinorelbine plus capecitabine (oral vincap) combination in patients with advanced breast cancer (ABC). A phase II study of the GOIM (Gruppo Oncologico dell'Italia Meridionale). *Ann Oncol*, 2006, 17: vii15-7.
 61. 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.
 62. Andersson M, Lidbrink E, Bjerre K, Wist E, Enevoldsen K, Jensen AB, 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: 264-71.
 63. Bergen E, Berghoff AS, Rudas M, Dubsy P, De Vries C, Sattlberger C, et al. Taxanes plus trastuzumab compared to oral vinorelbine plus trastuzumab in HER2-overexpressing metastatic breast cancer. *Breast Care (Basel)*, 2014, 9: 344-8.
 64. Andersson M, Lopez-Vega JM, Petit T, Zamagni C, Freudensprung U, Robb S, et al. Interim safety and efficacy of pertuzumab, trastuzumab and vinorelbine for first-line (1L) treatment of patients (pts) with HER2-positive locally advanced or metastatic breast cancer (MBC). *Ann Oncol*, 2014, 25(suppl 4): Abstract 361PD.
 65. Andre N, Carre M, Pasquier E. Metronomics: towards personalized chemotherapy? *Nat Rev Clin Oncol*, 2014, 11: 413-31.
 66. Bocci G, Francia G, Man S, Lawler J, Kerbel RS. Thrombospondin 1, a mediator of the antiangiogenic effects of low-dose metronomic chemotherapy. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2003, 100: 12917-22.
 67. Kerbel RS, Guerin E, Francia G, Xu P, Lee CR, Ebos JM, et al. Preclinical recapitulation of antiangiogenic drug clinical efficacies using models of early or late stage breast cancer metastasis. *Breast*, 2013, 22(suppl 2): S57-S65.
 68. Emmenegger U, Francia G, Chow A, Shaked Y, Kouri A, Man S, et al. Tumors that acquire resistance to low-dose metronomic cyclophosphamide retain sensitivity to maximum tolerated dose cyclophosphamide. *Neoplasia*, 2011, 13: 40-8.
 69. Fedele P, Marino A, Orlando L, Schiavone P, Nacci A, Sponsiello F, et al. Efficacy and safety of low-dose metronomic chemotherapy with capecitabine in heavily pretreated patients with metastatic breast cancer. *Eur J Cancer*, 2012, 48: 24-9.
 70. Martin M, Martinez N, Ramos M, Calvo L, Lluich A, Zamora P, et al. Standard versus continuous administration of capecitabine in metastatic breast cancer (GEICAM/2009-05): a randomized, noninferiority phase II trial with a pharmacogenetic analysis. *Oncologist*, 2015, 20: 111-2.
 71. Addeo R, Sgambato A, Cennamo G, Montella L, Faiola V, Abbruzzese A, et al. Low-dose metronomic oral administration of vinorelbine in the first-line treatment of elderly patients with metastatic breast cancer. *Clin Breast Cancer*, 2010, 10: 301-6.
 72. 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.
 73. Briasoulis E, Pappas P, Puozzo C, Tolis C, Fountzilas 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.
 74. 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.
 75. De la Haba J, Cazzaniga M, Freyer G, Costa L, Petru E, Bartsch R, et al. Randomised phase II study evaluating, as first-line chemotherapy, single-agent oral vinorelbine administered with two different schedules in patients with hormone receptor positive, HER2-negative advanced breast cancer (TempoBreast-1 trial). Presented at: 2015 San Antonio Breast Cancer Symposium, December 8-12, 2015; San Antonio, Texas. Abstract OT3-02-04.
 76. Colleoni M, Rocca A, Sandri MT, Zorzino L, Masci G, Nole F, et al. Low-dose oral methotrexate and cyclophosphamide in metastatic breast cancer: Antitumor activity and correlation with vascular endothelial growth factor levels. *Ann Oncol*, 2002, 13: 73-80.
 77. Colleoni M, Orlando L, Sanna G, Rocca A, Maisonneuve P, Peruzzotti G, et al. Metronomic low-dose oral cyclophosphamide and methotrexate plus or minus thalidomide in metastatic breast cancer: antitumor activity and biological effects. *Ann Oncol*, 2006, 17: 232-8.
 78. Gebbia V, Boussen H, Valerio MR. Oral metronomic cyclophosphamide with and without methotrexate as palliative treatment for patients with metastatic breast carcinoma. *Anticancer Res*, 2012, 32: 529-36.
 79. 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.
 80. Cazzaniga ME. Metronomic chemotherapy (CHT) combination of vinorelbine (VRL) and capecitabine (CAPE) in HER2-advanced breast cancer (ABC) patients (pts) does not impair Global QoL. First results of the VICTOR-2 study. Presented at: ABC3, November 5-7, 2015: Lisbon, Portugal. Abstract PO64.
 81. Montagna E, Lai A, Palazzo A, Bagnardi V, Cancellato G, Iorfida M, et al. A phase II study of metronomic oral chemotherapy for metastatic breast cancer patients: Safety and efficacy results of vinorelbine, cyclophosphamide plus capecitabine (VEX) combination. *Eur J Cancer*, 2015, 51(Suppl 3): Abstract 1876.