



Пероральный винорелбин при метастатическом раке молочной железы: эффективная терапия в особых эпидемиологических условиях

И.А. Королева, М.В. Копп

Адрес для переписки: Ирина Альбертовна Королева, korolevaia_samara@mail.ru

Для цитирования: Королева И.А., Копп М.В. Пероральный винорелбин при метастатическом раке молочной железы: эффективная терапия в особых эпидемиологических условиях // Эффективная фармакотерапия. 2020. Т. 16. № 11. С. 22–30.

DOI 10.33978/2307-3586-2020-16-11-22-30

В статье представлены результаты применения перорального винорелбина при метастатическом раке молочной железы. Химиотерапия винорелбином характеризуется удовлетворительным профилем токсичности, может проводиться амбулаторно, требует минимального поддерживающего лечения, входит в клинические рекомендации. Полностью пероральный комбинированный режим винорелбина и капецитабина высокоэффективен при висцеральных метастазах и может проводиться амбулаторно.

Ключевые слова: метастатический рак молочной железы, пероральная химиотерапия, винорелбин, капецитабин

Введение

Рак молочной железы (РМЖ) является наиболее частой злокачественной опухолью, ежегодно поражая 2,1 млн женщин. С РМЖ связано наибольшее число смертей от рака среди женского населения. По оценкам Всемирной организации здравоохранения, в 2018 г. от РМЖ умерло 627 000 пациенток. Это примерно 15% всех случаев смерти от рака среди женщин [1]. В 2018 г. заболеваемость РМЖ в Российской Федерации составила 471,5 на 100 тыс. населения. Впервые на учет поставлено 64 533 больных РМЖ. Это злокачественное новообразование занимает первое место по заболеваемости раком среди женского населения России [2].

По данным Международного агентства по изучению рака (МАИР), РМЖ у женщин входит в топ-5 по смертности среди всех злокачественных опухолей [3].

Благодаря современным эффективным способам лечения РМЖ I–III стадий значительно увеличи-

лась выживаемость пациенток [4]. В большинстве случаев главной причиной летального исхода является развитие рецидива и отдаленных метастазов, ежегодно выявляемых в 30–40% наблюдений. Время наступления прогрессирования у конкретного больного практически непредсказуемо. В литературе приводятся усредненные сведения о существовании двух пиков прогрессирования РМЖ для больных, прошедших хирургическое лечение. Первый пик отмечается через 18–24 месяца после операции, второй – спустя 60 месяцев [5–7]. Средняя продолжительность жизни пациенток с момента выявления метастазов по-прежнему не превышает трех лет. При этом более пяти лет живут 25–30%, более десяти лет – 10% больных [8]. Рано или поздно, но после радикального лечения РМЖ опухоль скорее всего начнет прогрессировать, что, вероятно, приведет к летальному исходу. В настоящее время РМЖ на стадии клинической диссеминации остается неиз-

лечимым заболеванием. С появлением отдаленных метастазов цель лечения меняется с выздоровления на увеличение продолжительности жизни при сохранении удовлетворительного качества жизни [9]. Достиженные успехи лекарственной терапии позволяют сегодня рассматривать метастатический РМЖ (мРМЖ) как хроническую болезнь, протекающую с периодическими ухудшениями состояния, требующими лечения.

Несомненно, выбор оптимальной терапии мРМЖ представляет одну из наиболее сложных проблем клинической онкологии. Это обусловлено неоднородностью заболевания, умеренной чувствительностью опухоли к химио- и гормонотерапии, отсутствием абсолютных признаков чувствительности и резистентности к современным противоопухолевым препаратам. Половина пациенток с мРМЖ получают химиотерапию (в сочетании с лучевой терапией или без нее) [10]. При планировании химиотерапии предпочтение отдается препаратам, применение которых ассоциируется с максимальным количеством объективных лечебных эффектов (полный и частичный ответ). Среди препаратов с одинаковой эффективностью предпочтение отдается наименее токсичным [11].

В резолюции ASCO (American Society of Clinical Oncology – Американское общество клинической онкологии) 2014 г. указано на необходимость проведения



клинических исследований, результаты которых клинически значимы для пациентов. Речь идет о статистически значимом увеличении выживаемости и улучшения качества жизни [12].

Наиболее эффективными цитостатиками при мРМЖ признаны антрациклины и таксаны. В настоящее время большинство больных РМЖ получают таксаны и антрациклины на этапе адъювантной или неоадъювантной химиотерапии, поэтому при выявлении диссеминации и наличии показаний к химиотерапии онколог часто должен выбирать препараты, не являющиеся производными таксанов и антрациклина [13]. В большинстве случаев предпочтение отдается монотерапии [9].

В одних исследованиях показана эффективность комбинированного режима химиотерапии (преимущественно одновременное назначение двух препаратов), в других – увеличение общей выживаемости (ОВ) при последовательном назначении химиопрепаратов в монорежиме [14].

В клинических рекомендациях ESMO (European Society for Medical Oncology – Европейское общество медицинских онкологов) (Консенсус ABC4) сказано, что последовательная однокомпонентная терапия является предпочтительным вариантом при мРМЖ. Комбинированная химиотерапия должна быть отложена в случае резкого клинического прогрессирования, опасных для жизни висцеральных метастазов, а также если пациент нуждается в срочном контроле над симптомами и/или заболеванием [15].

Больным мРМЖ, получившим на этапе адъювантной терапии антрациклины и таксаны, чаще назначают винорелбин и капецитабин. Эффективность этих препаратов была показана в исследовании II фазы EORTC 10001. Пациентки получали капецитабин в дозе 1250 мг/м² перорально на 1–14-й дни либо винорелбин 30 мг/м² внутривенно на 1-й и 8-й дни. Продолжительность цикла составляла

21 день. Препараты продемонстрировали сравнимую противоопухолевую активность и разный профиль токсичности. В группе винорелбина чаще наблюдалась гематологическая токсичность, в группе капецитабина – диарея и ладонно-подошвенный синдром [16].

Пероральная химиотерапия мРМЖ

Из-за особенностей химического строения большинство цитостатических препаратов вводится только внутривенно. Несмотря на то что для каждого препарата существует оптимальная концентрация, в большинстве своем препараты негативно влияют на стенку периферической вены как за счет непосредственного воздействия, так и за счет рН. Химическое повреждение эндотелия внутренней оболочки вены приводит к развитию флебита, который не позволяет использовать травмированную периферическую вену для последующих введений. До тех пор пока пациенты могли получить только первую-вторую линию химиотерапии, данная проблема была менее заметна. С появлением новых химиопрепаратов, увеличением продолжительности жизни больных проблема, связанная со способом введения цитостатиков, стала весьма актуальной. Один способ – использование имплантированных систем венозного доступа, который при несомненном удобстве весьма затратен и требует обучения персонала, другой – использование пероральных химиопрепаратов. С одной стороны, пероральные химиопрепараты высокоэффективны, с другой – позволяют пациентам сохранить привычный стиль жизни. Одним из дополнительных положительных свойств пероральной терапии является возможность модификации доз препаратов. В арсенале химиотерапевта, к сожалению, имеется всего несколько пероральных форм препаратов для лечения мРМЖ, в том числе цитостатиков (винорелбин, капецитабин, циклофосфамид, эпозид). Форма введения химиопрепарата (внутривенная или пероральная)

до недавнего времени рассматривалась с точки зрения удобства пациента, возможности избежать внутривенного доступа, уменьшения степени алопеции. В исследованиях пациенты предпочитали пероральную форму препарата при равной эффективности пероральной и внутривенной форм [17, 18]. Пероральная химиотерапия по сравнению с внутривенной обеспечивает более высокое качество жизни в условиях стационара, позволяет больным вести привычный образ жизни, снижает прямые и косвенные затраты, связанные с госпитализацией, лишена рисков, связанных с установкой и ношением внутривенных катетеров и венозных портов. Конечно, пероральный прием цитостатиков требует дополнительного обучения пациентов, поскольку от них зависит комплаентность терапии. Несоблюдение предписаний врача (снижение дозы, нарушение кратности приема) отрицательно отражается не только на эффективности, но и на безопасности лечения. Нарушение условий хранения таблетированных лекарственных средств также способно снизить эффективность терапии [19]. Следует признать, что женщины, получающие пероральную химиотерапию, характеризуются высокой приверженностью лечению, они соблюдают назначенный режим в отношении дозы и времени приема.

По мнению профессиональных сообществ онкологов, сегодня в условиях самоизоляции из-за пандемии COVID-19 пероральная форма терапии стала для пациентов предпочтительной [20–22].

Капецитабин является пероральным фторпиримидином. Его высокая эффективность объясняется преимущественной активацией капецитабина в опухоли под влиянием фермента тимидинфосфорилазы (ТФ). Под воздействием ТФ капецитабин превращается в активный метаболит 5-фторурацил. Противоопухолевое действие капецитабина обусловлено более высокой активностью ТФ в опухоли по сравнению с нормальными тка-



ниями. Так, активность ТФ в опухоли молочной железы в 21 раз превышает таковую в нормальной ткани молочной железы [23].

Эффективность капецитабина в монорегиме оценивали в четырех независимых исследованиях с участием 500 больных, получавших ранее таксану [24–27]. Большинство из них ранее получали и антрациклины. Был достигнут общий ответ (ОО) от 15 до 28% при длительности ответа от трех до 4,6 месяца. В систематизированном обзоре клинических исследований капецитабина в первой линии терапии HER2-негативного мРМЖ показана его высокая эффективность [28].

Винорелбин – полусинтетический винкаалкалоид третьего поколения. Винорелбин (5-норангидровинбластин) блокирует образование митотических микротрубочек и микротрубочек, участвующих в поддержании формы, подвижности, адгезии клеток и их внутриклеточной целостности. Винорелбин блокирует митоз в стадии G2-M, вызывая смерть клетки в интерфазе или во время последующего митоза [29]. В отличие от других винкаалкалоидов сродство винорелбина с микротрубочками митотического веретена на несколько порядков выше, чем сродство с аксональными микротрубочками. Этим объясняется существенно меньшая нейротоксичность винорелбина. С практической точки зрения данное свойство препарата особенно важно при назначении терапии в короткие сроки после таксанов, когда у больных еще сохраняется нейропатия.

В систематизированном обзоре проанализированы результаты клинических исследований с участием пациенток с мРМЖ, предлеченных антрациклинами и таксанами и получавших монохимиотерапию капецитабином либо внутривенную форму винорелбина. Показана равная эффективность капецитабина и внутривенной формы винорелбина [30]. Практическое применение внутривенной формы винорелбина

ограничивалось высокой частотой развития лекарственного флебита. С появлением пероральной формы это нежелательное явление удалось преодолеть. Лекарственная форма винорелбина представляет собой капсулу, содержащую винорелбина тартрат, разведенный в растворе этанола, воды, глицерола и макрогола 400. Пероральная форма винорелбина всасывается за 1,5–3 часа, время полувыведения составляет около 40 часов. Винорелбин плохо связывается с белками плазмы (13%) и хорошо с тромбоцитами (78%), метаболизируется в печени, его абсолютная биодоступность составляет 40% (в связи с этим дозы внутривенной и пероральной формы различны). Прием пищи не влияет на фармакокинетический профиль пероральной формы винорелбина, а тошнота и рвота наблюдаются реже у тех больных, которые принимали препарат не натощак. Поэтому пероральную форму винорелбина рекомендуется совмещать с легким приемом пищи. Пероральная форма элиминируется в основном в неконъюгированной форме вместе с желчью. Важным с практической точки зрения является то, что абсорбция препарата у пациентов старшей возрастной группы не замедляется. Абсолютная биодоступность у больных старшей возрастной группы достигает 38% и статистически не отличается от таковой у молодых пациентов. В отличие от внутривенной пероральная форма демонстрирует линейную фармакокинетику с абсолютной биодоступностью ~40%. Соответствие доз пероральной и внутривенной форм следующее: 80 мг/м² пероральной формы эквивалентны 30 мг/м² внутривенной, а 60 мг/м² – 25 мг/м² [31].

Пероральный винорелбин в клинических исследованиях и клинических рекомендациях

В настоящее время в качестве первой линии лечения мРМЖ используется пероральный винорелбин в монорегиме 60 мг/м² в неделю в течение трех недель, далее

по 80 мг/м² один раз в неделю при условии приемлемого уровня токсичности [9].

В ранних исследованиях терапию начинали с дозы 80 мг/м², что приводило к ранней гематологической токсичности [32, 33]. Для преодоления гематологической токсичности был разработан режим, при котором первый цикл проводится в дозе 60 мг/м² еженедельно и лишь со второго цикла доза повышается до 80 мг/м² в неделю.

В рандомизированном исследовании II фазы (n = 64) продемонстрирована эффективность пероральной формы винорелбина в еженедельном режиме при мРМЖ. Большинство включенных в исследование пациенток имели метастатическое поражение легких, печени или мультиорганное поражение. ОО на терапию составил 31% (95%-ный доверительный интервал (ДИ) 19–41), выживаемость без прогрессирования (ВБП) – 4,6 месяца, ОВ – 21 месяц. Наиболее частым нежелательным явлением была нейтропения. При этом нейтропения 4-й степени выявлена у 17,2% пациенток. Значимая тошнота и рвота были достаточно редким осложнением – 3,1 и 4,6% соответственно. Только в одном случае развилась нейротоксичность. Качество жизни оценивали с помощью опросника С30 до лечения, спустя восемь и 16 недель от его начала. Уровень качества жизни на фоне такой терапии соответствовал уровню в начале лечения [34].

М. Mansour и С. Mourad в исследовании II фазы (n = 31) провели терапию более молодым пациенткам с висцеральными метастазами РМЖ, средний возраст больных составил 42 года. Контроль заболевания (ОО + стабилизация) достигнут у 68% больных, медиана времени до прогрессирования составила 5,2 месяца (95% ДИ 2,8–7,5), медиана ОВ – 16 месяцев (95% ДИ 11,3–20,7). Нейтропения 3–4-й степени наблюдалась у 10% больных [35].

В последние годы парадигма терапии гормонозависимого мета-



статического РМЖ изменилась, и сегодня клиницистам необходим эффективный и безопасный цитостатик, который можно назначать пожилым больным гормонозависимым мРМЖ при выявлении гормонорезистентности или развитии висцерального криза. В исследовании II фазы NorBreast-228 участвовало 70 больных гормонозависимым мРМЖ с костными метастазами. При этом 59% больных ранее получали антрациклины, 24% – таксаны. Всем пациенткам в данном исследовании ранее назначали эндокринную терапию (в среднем две линии). Важный момент: медиана возраста пациенток составила 60,6 года, возраст 34% больных – 65 лет и старше. Пероральная форма винорелбина позволила добиться частоты клинического ответа (объективный ответ + стабилизация не менее 24 недель) у 56% больных, его длительность составила 10,9 месяца (95% ДИ 8,6–14,7), ВВП – 8,2 месяца (95% ДИ 5,5–9,8), ОВ – 35,2 месяца (95% ДИ 26,8–47,1) [36]. В исследовании NorBreast-228 продемонстрирована возможность длительной терапии пероральным винорелбином. 73% больных продолжали терапию до прогрессирования заболевания, 44% получили шесть и более циклов, 36% – девять и более циклов терапии. Медиана интенсивности относительной дозы винорелбина составила 83%. При этом 79% больных дозу перорального винорелбина увеличили до 80 мг/м² (табл. 1) [36].

Несомненный клинический интерес представляют результаты исследования NorBreast-231. В данном исследовании выполнено прямое сравнение эффективности и безопасности перорального винорелбина и еженедельного режима паклитаксела в первой линии химиотерапии. В исследовании участвовали больные гормоно-позитивным HER2-негативным мРМЖ, которые ранее получали эндокринотерапию. Пациенткам назначали либо пероральный винорелбин 60 мг/м²/нед в течение трех недель, далее по 80 мг/м² один раз в неделю при условии отсут-

ствия нейтропении > 3-й степени, либо паклитаксел 80 мг/м²/нед. Всего в исследование была включена 131 пациентка. Ранее больные получили в среднем две линии эндокринотерапии, свыше 70% больных прошли адъювантную или неоадъювантную химиотерапию. У 79% пациентов на момент включения в исследование имели место висцеральные метастазы. Первичной конечной точкой была выбрана частота контроля заболевания (полный или частичный ответ либо стабилизация в течение шести и более недель). Частота контроля заболевания составила 75,8% (95% ДИ 63,6–85,5) на фоне применения винорелбина и 75,4% (95% ДИ 63,1–85,2%) при использовании паклитаксела. Наиболее частыми побочными явлениями 3–4-й степени при использовании винорелбина были нейтропения (52%), утомляемость (11%) и рвота (5%), при использовании паклитаксела – нейтропения (17%), одышка (6%), артериальная гипертензия (6%) и периферическая сенсорная невропатия (5%). Алопеция 2-й степени наблюдалась у 2% пациенток, получавших винорелбин, и 34% пациенток, принимавших паклитаксел. В обеих группах терапия не вызвала значимых негативных изменений состояния здоровья пациенток. Исследователи сделали вывод о равнозначной эффективности двух режимов [37]. Внутривенную форму винорелбина в сочетании с трастузумабом

анализировали в двух рандомизированных исследованиях. Показана сопоставимая активность внутривенного введения винорелбина и таксанов у HER2-позитивных больных РМЖ, получавших химиотерапию плюс трастузумаб в первой линии [38, 39].

В исследовании TRAVIOTA (n = 81) частота объективного ответа составила 51% в группе винорелбина/трастузумаба и 40% в группе таксана/трастузумаба, медиана ВВП – 8,5 и шесть месяцев соответственно [38].

В исследовании HERNATA (n = 284) пациентки получали либо доцетаксел 100 мг/м² в 1-й день, либо винорелбин 30–35 мг/м² в 1-й и 8-й дни в сочетании с трастузумабом каждые три недели. Первичной конечной точкой было время до прогрессирования. Медиана времени до прогрессирования для доцетаксела и винорелбина составила 12,4 и 15,3 месяца соответственно (отношение рисков (ОР) 0,94; 95% ДИ 0,71–1,25; p = 0,67), медиана ОВ – 35,7 и 38,8 месяца (ОР 1,01; 95% ДИ 0,71–1,42; p = 0,98), годовая выживаемость – 88% в обеих группах. Медиана времени до отказа от лечения при проведении исследуемой химиотерапии составила 5,6 месяца в группе доцетаксела и 7,7 месяца в группе винорелбина (ОР 0,50; 95% ДИ 0,38–0,64; p < 0,0001). Частота ОО была одинаковой в обеих группах – 59,3%. Значимо большее число пациентов в группе доцетаксела

Таблица 1. Длительность терапии пероральным винорелбином в первой линии при мРМЖ с предшествующей эндокринной терапией в исследовании II фазы NORBREAST-228

Показатель	Значение
Медиана длительности терапии (мес.) (диапазон)	5,8 (0,9–18,4)
Медиана числа циклов (диапазон)	6 (1–18)
Количество больных, получивших не менее шести циклов (%)	69
Количество пациентов, получивших более шести циклов (%)	44
Количество пациентов, получивших не менее девяти циклов (%)	36
Медиана числа приемов винорелбина внутрь (диапазон)	24 (1–72)
Винорелбин пероральный: медиана интенсивности дозы (мг/м ² /нед)	60
Винорелбин пероральный: медиана интенсивности относительной дозы (%)	79
Винорелбин пероральный: повышение дозы до 80 мг/м ² (%)	79



прекратили терапию из-за токсичности ($p < 0,001$) [39].

Благодаря появлению пероральной формы винорелбина с доказанной эквивалентностью доз арсенал клиницистов пополнился удобной и высокоэффективной комбинацией для терапии HER2-позитивного метастатического РМЖ [40, 41].

В исследовании II фазы было включено 42 пациентки с HER2-позитивным мРМЖ. Больные в 1-й день получали внутривенный винорелбин 25 мг/м^2 , а на 8-й и 15-й – пероральный в дозе 60 мг/м^2 . Одновременно назначался трастузумаб каждый 21-й день. Частота ОО составила 70,3% (95% ДИ 53,0–84,1). Уровень контроля заболевания достиг 91,9% (95% ДИ 78,1–98,3). Медиана ВВП составила 9,3 месяца, в то время как медиана ОВ – 35,6 месяца. Частота развития нейтропении 3–4-й степени составила 38%. Кардиотоксичность не достигла уровня клинической значимости [42].

В ретроспективном исследовании ($n = 76$) больные HER2-позитивным мРМЖ получали трастузумаб в сочетании либо с таксаном, либо с пероральным винорелбином 60 мг/м^2 еженедельно. Медиана ВВП составила 7 и 9 месяцев соответственно (различие несущественно), медиана ОВ – 49 и 59 месяцев соответственно ($p = 0,033$). Частота возникновения метастазов в головном мозге достоверно не различалась между группами лечения, в то время как выживаемость без метастазов в головном мозге была достоверно выше у пациентов, получавших пероральный винорелбин [43]. Перспективной с точки зрения безопасности и эффективности представляется комбинация подкожной формы трастузумаба с пероральным винорелбином.

В сочетании с двойной блокадой пертузумабом и трастузумабом была изучена только внутривенная форма винорелбина [44]. С учетом подтвержденной эквивалентности пероральной и внутривенной форм винорелбина

используется также комбинация с пероральной формой.

Результаты клинических исследований винорелбина послужили основанием для его включения во все основные клинические рекомендации по терапии метастатического РМЖ. Режим назначения перорального винорелбина: 60 мг/м^2 внутрь в 1-й, 8-й, 15-й дни, 80 мг/м^2 один раз в неделю – с 22-го дня. В Российской Федерации винорелбин рекомендован в монорежиме для терапии рецидивного и метастатического HER2-негативного РМЖ и рецидивного и метастатического HER2-позитивного РМЖ в сочетании с трастузумабом (табл. 2) [9, 45, 46].

В клинических рекомендациях Европейской ассоциации медицинских онкологов (4th ESO–ESMO International Consensus Guidelines) указано, что в отсутствие медицинских противопоказаний или пожеланий больного в первой линии терапии HER2-негативного мРМЖ предпочтительна монотерапия антрациклинами или таксанами, если эти препараты не назначались в качестве адъювантной/неоадъювантной химиотерапии. Другой эффективной опцией признаны капецитабин, винорелбин, особенно если алоpecia приоритетна для больного [15].

Для первой линии терапии HER2-позитивного мРМЖ рекомендован трастузумаб в сочетании с винорелбином или таксаном. Для более поздних линий терапии трастузумаб рекомендовано сочетать с химиопрепаратами, такими как винорелбин (если он не вводится в первой линии), таксаны (если не вводятся в первой линии), капецитабин, эрибулин, липосомальные антрациклины, препараты платины, гемцитабин или метрономный СМ (циклофосфамид + метотрексат).

В сочетании с двойной блокадой трастузумабом и пертузумабом рекомендованы в первую очередь доцетаксел или паклитаксел. Могут также назначаться винорелбин, наб-паклитаксел, капецитабин [15].

Существует ли место пероральной комбинированной химиотерапии при мРМЖ?

В последние годы создано впечатление, что последовательная однокомпонентная химиотерапия мРМЖ стала основным подходом и полностью вытеснила комбинированную терапию. Тем не менее ни одна из клинических рекомендаций не отрицает, что комбинированная терапия может назначаться прежде всего больным с резким клиническим прогрессированием, опасным висцеральными метастазами, или пациенткам, нуждающимся в срочном контроле над симптомами и/или заболеванием [9, 15, 26, 45, 47, 48]. Говоря о комбинированной терапии, имеют в виду в первую очередь больных с симптомными висцеральными метастазами. Комбинации на основе таксанов, антрациклинов, широко применяемые при мРМЖ, входят в клинические рекомендации. Полностью пероральная комбинация винорелбина и капецитабина изучалась как в первой, так и во второй линии терапии мРМЖ.

В исследовании II фазы, проведенном N. Tubiana-Mathieu, пациенткам с HER2-негативным мРМЖ в первой линии назначался пероральный винорелбин 80 мг/м^2 в 1-й и 8-й дни и капецитабин 1000 мг/м^2 (750 мг/м^2 для пациентов > 65 лет) два раза в день в 1–14-й дни, продолжительность цикла – 21 день. Начиная со второго цикла доза винорелбина была снижена до 60 мг/м^2 . Терапия продолжалась до прогрессирования или неприемлемой токсичности. В исследование было включено 54 пациентки (средний возраст – 58,5 года). У 78% больных имелись висцеральные метастазы. Объективный ответ был достигнут у 51% больных (95% ДИ 36–66). Клиническая польза (объективный ответ + стабилизация > 6 месяцев) составила 63% (95% ДИ 48–77), ВВП – 8,4 месяца (95% ДИ 5,8–9,7), медиана ОВ – 29,2 месяца (95% ДИ 18,2–40,1). Наиболее частым нежелательным явлением 3–4-й степени была нейтропения. Особенностью режима был низкий уровень алопции [49].



В исследовании II фазы 42 пациенткам (средний возраст – 60 лет) с мРМЖ назначали комбинацию перорального винорелбина 60 мг/м² в 1-й, 8-й и 15-й дни и капецитабина 1000 мг/м² два раза в день в 1–14-й дни. Продолжительность цикла составила 21 день. Висцеральные метастазы были выявлены у 81% больных. В среднем было проведено 7 (1–18) циклов химиотерапии. Частота объективного ответа составила 54,8% (95% ДИ 38,7–70,2), медиана ВВП – 8,4 месяца, медиана ОВ – 25,8 месяца. Дозолимитирующей токсичностью была нейтропения. Наблюдались также слабость, тошнота, рвота, диарея, констипация, стоматит и ладонно-подошвенный синдром [50].

В многоцентровом исследовании II фазы (n = 115) комбинированную терапию назначали в качестве терапии первой или второй линии при мРМЖ. Режим терапии был следующим: пероральный винорелбин 60 мг/м² в 1-й и 8-й дни плюс капе-

цитабин 1000 мг/м² два раза в день с 1-го по 14-й день, каждый 21-й день. Средний возраст пациенток составил 58 (40–75) лет. Все больные ранее получали химиотерапию на основе антрациклинов. 56,5% больных достигли объективного ответа, причем у 19,1% зафиксирован полный ответ. Еще у 31,3% больных наблюдалась стабилизация заболевания. Медиана ВВП составила 10,5 месяца, медиана ОВ – 17,5 месяца [51].

В рандомизированном исследовании III фазы NorCap-CA223 (n = 149) сравнивали эффективность трех комбинированных схем химиотерапии первой линии при HER2-негативном мРМЖ. Пациентки были рандомизированы на три группы: NORCAP (винорелбин/капецитабин), GEMPAC (гемцитабин/паклитаксел) и GEMDOC (гемцитабин/доцетаксел). Первичной конечной точкой был уровень контроля заболевания (объективный ответ + стабилизация ≥ 3 месяцев). Уровень контроля заболевания достиг 73%

(95% ДИ 59–85) при использовании NORCAP, 78% (95% ДИ 64–88) – на фоне применения GEMPAC, 80% (95% ДИ 66–90) – при режиме GEMDOC. Объективный ответ составил 33, 24 и 50%, медиана ВВП – 7,6, 9,0 и 11,4 месяца соответственно, медиана ОВ – от 30 до 31 месяца при всех режимах. Продemonстрировано значимое различие в частоте нейтропении ≥ 3-й степени. Так, при терапии NORCAP частота значимой нейтропении составила 50%, при режиме GEMDOC – 86%. Только у 8% больных, получавших NORCAP, зарегистрировано развитие алопеции. Комбинация винорелбина с капецитабином также не приводила к значимому ухудшению качества жизни пациенток. Авторы сделали вывод, что полностью пероральный режим NORCAP является активным режимом химиотерапии первой линии и может быть предложен в качестве альтернативы терапии на основе таксанов в первой линии при HER2-негативном мРМЖ, особен-

Таблица 2. Клинические рекомендации по применению перорального винорелбина при мРМЖ

Клинические рекомендации	Год	HER2-негативный мРМЖ	HER2-позитивный мРМЖ	Рекомендуемые режимы винорелбина
Рубрикатор клинических рекомендаций Минздрава России. Клинические рекомендации «Рак молочной железы. МКБ-10: C50» [45]	2020	Первая линия (если ранее назначались антрациклины) и последующие линии терапии	Первая и последующие линии в сочетании с трастузумабом	Винорелбин в монорежиме Винорелбин + трастузумаб
Ассоциация онкологов России (АОР) [46]	2017	Первая линия (если ранее назначались антрациклины) и последующие линии терапии	Первая и последующие линии в сочетании с трастузумабом	Винорелбин в монорежиме Винорелбин + трастузумаб
Российское общество клинической онкологии (RUSSCO) [9]	2019	Первая линия (если ранее назначались антрациклины) и последующие линии терапии	Первая и последующие линии в сочетании с трастузумабом	Винорелбин монотерапия Винорелбин + трастузумаб
Российское общество онкомаммологов (РООМ) [47]	2020	Первая линия (если ранее назначались антрациклины и таксаны), последующие линии терапии	Первая и последующие линии в сочетании с трастузумабом	Винорелбин в монорежиме Винорелбин + трастузумаб Винорелбин + капецитабин Метрономная терапия
ESMO [15]	2018	Первая линия (если ранее назначались антрациклины и таксаны, или имеются противопоказания к ним, или пациентка предпочитает режим без алопеции) и последующие линии терапии	Первая и последующие линии в сочетании с трастузумабом или трастузумабом + пертузумабом	Винорелбин в монорежиме Винорелбин + трастузумаб Винорелбин + трастузумаб + пертузумаб Метрономная терапия
NCCN (National Comprehensive Cancer Network – Национальная всеобщая онкологическая сеть) [48]	2020	Первая линия (если ранее назначались антрациклины и таксаны, или имеются противопоказания к ним, или пациентка предпочитает режим без алопеции) и последующие линии терапии	Первая и последующие линии в сочетании с трастузумабом	Винорелбин в монорежиме Винорелбин + трастузумаб



но если пациентки хотят избежать алопеции или частых внутривенных введений [52].

Прямого сравнения эффективности и переносимости комбинации капецитабина и винорелбина с монотерапией как винорелбином, так и капецитабином не проводилось. С. Vernieri и соавт. провели ретроспективный анализ и сопоставление ОО, ВБП, ОВ и частоты нежелательных явлений у пациенток с HER2-негативным мРМЖ при использовании режима CV и монотерапии капецитабином [53]. Из 290 пациенток, включенных в исследование, 127 (43,8%) получали капецитабин, 163 (56,2%) – комбинацию CV. Медиана ВБП была одинаковой на фоне монотерапии капецитабином и режима CV, в то время как режим CV ассоциировался со значительно большей ОВ у пациенток с гормонопозитивным мРМЖ. Это преимущество ОВ было подтверждено при многофакторном анализе. Режим CV чаще приводил к развитию нежелательных явлений 3–4-й степени, в том числе тошноты, диареи и повышения уровня трансаминаз. Авторы сделали вывод о необходимости взвешенного подхода к назначению комбинации, поскольку врач вынужден выбирать между ожидаемым выигрышем в ОВ и большей частотой развития нежелательных явлений. При мРМЖ винорелбин и капецитабин являются химиотерапевтическими препаратами, которые самостоятельно могут быть использованы в качестве первой или более поздних линий. Был проведен метаанализ количественной оценки эффективности комбинации «винорелбин + капецитабин» при HER2-негативном

мРМЖ. В анализ были включены 27 исследований (21 исследование II фазы, пять перспективных/пилотных исследований, одно контролируемое исследование III фазы), в которых в общей сложности участвовало 1356 пациенток с мРМЖ. Согласно объединенной оценке, объективный ответ в терапии первой линии (16 исследований) составил 52,9% (95% ДИ 46,5–59,2). Для исследований второй линии были доступны данные девяти исследований. Общий объективный ответ составил 41% (95% ДИ 31,2–51,6). Согласно объединенным оценкам, медианы ВБП и ОВ при терапии первой линии достигли 7,3 (95% ДИ 6,2–8,3) и 22,3 месяца (95% ДИ 20–24,5) соответственно. Авторы метаанализа пришли к заключению, что комбинация винорелбина и капецитабина является эффективным и осуществимым режимом химиотерапии при мРМЖ как в первой, так и второй линии [54].

Заключение

Выбор лекарственной терапии при мРМЖ, с одной стороны, регламентирован клиническими рекомендациями, основанными на данных клинических исследований, с другой – оставляет врачу свободу выбора. Выбирая терапию, онколог учитывает не только биологический подтип опухоли, распространенность и клинические проявления метастазов, но и общее физическое состояние больных, их эмоциональный статус, пожелания и предпочтения.

Последовательная монокимиотерапия наиболее предпочтительна для большинства больных, нуждающихся в цитостатической терапии. Тем не менее использо-

вание более токсичных комбинированных режимов химиотерапии оправданно в том случае, когда необходимо быстро достичь объективного ответа. Комбинированные режимы рекомендованы для больных с быстро развивающимися метастазами РМЖ, сопровождающимися «висцеральным кризом». В настоящее время целью лекарственной терапии мРМЖ считается не только достижение объективного ответа, но и длительная стабилизация с увеличением ВБП и ОВ и сохранением качества жизни больных. Оптимальной последовательности применения цитостатических препаратов при мРМЖ на данный момент не существует.

Пероральные препараты не только обеспечивают достижение клинического ответа и сохранение качества жизни больных мРМЖ, но и позволяют проводить терапию полностью амбулаторно. До недавнего времени использование пероральных цитостатиков винорелбина и капецитабина воспринималось врачами и пациентами как дополнительная возможность сохранить качество и привычный образ жизни. В условиях пандемии COVID-19, предполагающих ограничение посещения лечебных учреждений, пероральная химиотерапия становится терапией выбора. Пероральная форма винорелбина позволяет проводить длительную эффективную терапию как HER2-негативного, так и HER2-позитивного (в сочетании с трастузумабом) мРМЖ. При необходимости проведения комбинированной химиотерапии может быть использована полностью пероральная комбинация винорелбина и капецитабина. ☺

Литература

1. WHO. Breast cancer: prevention and control // www.who.int/cancer/prevention/diagnosis-screening/breast-cancer/en/
2. Состояние онкологической помощи населению России в 2018 году / под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2019.
3. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I. et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries // *CA Cancer J. Clin.* 2018. Vol. 68. № 6. P. 394–424.
4. Miller K.D., Siegel R.L., Lin C.C. et al. Cancer treatment and survivorship statistics, 2016 // *CA Cancer J. Clin.* 2016. Vol. 66. № 4. P. 271–289.
5. Demicheli R., Biganzoli E., Boracchi P. et al. Recurrence dynamics does not depend on the recurrence site // *Breast Cancer Res.* 2008. Vol. 10. № 5. P. 83.



6. Demicheli R, Abbatista A, Miceli R. et al. Time distribution of the recurrence risk for breast cancer patients undergoing mastectomy: further support about the concept of tumor dormancy // *Breast Cancer Res. Treat.* 1996. Vol. 41. № 2. P. 177–185.
7. Demicheli R, Bonadonna G, Hrushesky W.J. et al. Menopausal status dependence of the timing of the breast cancer recurrence after surgical removal of the primary tumor // *Breast Cancer Res.* 2004. Vol. 6. № 6. P. 689–696.
8. Орлова Р.В., Моисеенко В.М. Принципы лекарственного лечения больных диссеминированным раком молочной железы // *Практическая онкология.* 2000. № 2. С. 19–21.
9. Стенина М.Б., Жукова Л.Г., Королева И.А. и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению инвазивного рака молочной железы // *Злокачественные опухоли. Практические рекомендации RUSSCO.* 2019. Т. 9. № 3s2. С. 128–163.
10. American College of Surgeons, Commission on Cancer. National Cancer Database, 2013 Data Submission. Chicago, IL: American College of Surgeons, 2015.
11. DeVita V, Hellman S, Rosenberg S. *Cancer: principles and practice of oncology.* 15th Edition. Philadelphia, 1997.
12. Ellis L.M., Bernstein D.S., Voest E.E. et al. American Society of Clinical Oncology perspective: raising the bar for clinical trials by defining clinically meaningful outcomes // *J. Clin. Oncol.* 2014. Vol. 32. № 12. P. 1277–1280.
13. Aapro M., Finek J. Oral vinorelbine in metastatic breast cancer: a review of current clinical trial results // *Cancer Treat Rev.* 2012. Vol. 38. № 2. P. 120–126.
14. Seah D.S., Luis I.V., Macrae E. 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. Vol. 12. № 1. P. 71–80.
15. Cardoso F, Senkus E, Costa A. et al. 4th ESO-ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 4) // *Ann. Oncol.* 2018. Vol. 29. № 8. P. 1634–1657.
16. Pajk B., Cufer T., Canney P. et al. Anti-tumor activity of capecitabine and vinorelbine in patients with anthracycline- and taxane-pretreated metastatic breast cancer: findings from the EORTC10001 randomized phase II trial // *Breast.* 2008. Vol. 17. № 2. P. 180–155.
17. Twelves C., Gollins S., Grieve R., Samuel L. A randomized cross-over trial comparing patient preference for oral capecitabine and 5-fluorouracil/leucovorin regimens in patients with advanced colorectal cancer // *Ann. Oncol.* 2006. Vol. 17. № 2. P. 239–245.
18. Schott S., Schneeweiss A., Reinhardt J. et al. Acceptance of oral chemotherapy in breast cancer patients – a survey study // *BMC Cancer.* 2011. Vol. 11. ID 129.
19. Goodin S., Griffith N., Chen B. et al. Safe handling of oral chemotherapeutic agents in clinical practice: recommendations from an International Pharmacy Panel // *J. Oncol. Pract.* 2011. Vol. 7. № 1. P. 7–12.
20. Liang W., Guan W., Chen R. et al. Cancer patients in SARS-CoV-2 infection: a nationwide analysis in China // *Lancet Oncol.* 2020. Vol. 21. № 3. P. 335–337.
21. You B., Ravaud A., Canivet A. et al. The official French guidelines to protect patients with cancer against SARS-CoV-2 infection // *Lancet Oncol.* 2020. Vol. 21. № 5. P. 619–621.
22. Практические рекомендации Российского общества клинической онкологии по оказанию онкологической помощи в условиях пандемии COVID-19 // rosoncweb.ru/standarts/COVID-19/
23. Miwa M., Ura M., Nishida M. et al. Design of a novel oral fluoropyrimidine carbamate, capecitabine, which generates 5-fluorouracil selectively in tumours by enzymes concentrated in human liver and cancer tissue // *Eur. J. Cancer.* 1998. Vol. 34. № 8. P. 1274–1281.
24. Blum J.L., Jones S.E., Buzdar A.U. et al. Multicenter phase II study of capecitabine in paclitaxel-refractory metastatic breast cancer // *J. Clin. Oncol.* Vol. 17. № 2. P. 485–493.
25. Blum J.L., Dieras V., Lo Russo P.M. et al. Multicenter, phase II study of capecitabine in taxane-pretreated metastatic breast carcinoma patients // *Cancer.* 2001. Vol. 92. № 7. P. 1759–1768.
26. Reichardt P., Lückert H.-J., von Minckwitz G., Thuss-Patience P.C. Capecitabine: the new standard in metastatic breast cancer failing anthracycline and taxane-containing chemotherapy? Mature results of a large multicenter phase II trial // *Eur. J. Cancer.* 2001. Vol. 37. № 6.
27. Fumoleau P., Trillet-Lenoir V., Largillier R., Orfeuvre H. Capecitabine (XELODA) in patients with advanced breast cancer (ABC) previously treated with antracyclines and taxanes: results of a large phase II study // *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* 2002. Vol. 20. № 62a.
28. O'Shaughnessy J.A., Kaufmann M., Siedentopf F. et al. Capecitabine monotherapy: review of studies in first-line HER-2-negative metastatic breast cancer // *Oncologist.* 2012. Vol. 17. № 4. P. 476–484.
29. Goa K., Faulds D. Vinorelbine: a review of its pharmacological properties and clinical use in cancer chemotherapy // *Drug Aging.* 1994. Vol. 5. № 3. P. 200–234.
30. Oostendorp L.J., Stalmeier P.F., Donders A.R. et al. Efficacy and safety of palliative chemotherapy for patients with advanced breast cancer pretreated with anthracyclines and taxanes: a systematic review // *Lancet Oncol.* 2011. Vol. 12. № 11. P. 1053–1061.
31. Gebbia V., Puozzo C. Oral versus intravenous vinorelbine: clinical safety profile // *Expert Opin. Drug Saf.* 2005. Vol. 4. № 5. P. 915–928.
32. Bonnetterre J., Chevalier B., Focan C. et al. Phase I and pharmacokinetic study of weekly oral therapy with vinorelbine in patients with advanced breast cancer (ABC) // *Ann. Oncol.* 2001. Vol. 12. № 12. P. 1683–1691.
33. Depierre A., Freyer G., Jassem J. et al. Oral vinorelbine: feasibility and safety profile // *Ann. Oncol.* 2001. Vol. 12. № 12. P. 1677–1681.
34. Freyer G., Delozier T., Lichinister M. et al. Phase II study of oral vinorelbine in first-line advanced breast cancer chemotherapy // *J. Clin. Oncol.* 2003. Vol. 21. № 1. P. 35–40.



35. Mansour M., Mourad C. Phase II study of single agent oral vinorelbine as first-line treatment in patients with HER-2 negative metastatic breast cancer // *Cancer Chemother. Pharmacol.* 2013. Vol. 72. № 2. P. 429–435.
36. Steger G.G., Dominguez A., Dobrovol'skaya N. 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 // *Clin. Breast Cancer.* 2018. Vol. 18. № 1. P. 41–47.
37. Aapro M., Ruiz-Borrego M., Hegg R. et al. Randomized phase II study evaluating weekly oral vinorelbine versus weekly paclitaxel in estrogen receptor-positive, HER2-negative patients with advanced breast cancer (NorBreast-231 trial) // *Breast.* 2019. Vol. 45. P. 7–14.
38. Burstein H.J., Keshaviah A., Baron A.D. et al. Trastuzumab plus vinorelbine or taxane chemotherapy for HER2-overexpressing metastatic breast cancer: the trastuzumab and vinorelbine or taxane study // *Cancer.* 2007. Vol. 110. № 5. P. 965–972.
39. 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. Vol. 29. № 3. P. 264–271.
40. Bartsch R., Wenzel C., Altorjai G. et al. Results from an observational trial with oral vinorelbine and trastuzumab in advanced breast cancer // *Breast Cancer Res. Treat.* 2007. Vol. 102. № 3. P. 375–381.
41. Blancas I., Aguirre E., Morales S. Real-world data on the efficacy and safety of weekly oral vinorelbine in breast cancer patients previously treated with anthracycline or taxane-based regimens // *Clin. Transl. Oncol.* 2019. Vol. 21. № 4. P. 459–466.
42. Heinemann V., Di Gioia D., Vehling-Kaiser U. 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. Vol. 22. № 3. P. 603–608.
43. Bergen E., Berghoff A.S., Rudas M. et al. Taxanes plus trastuzumab compared to oral vinorelbine plus trastuzumab in HER2-overexpressing metastatic breast cancer // *Breast Care (Basel).* 2014. Vol. 9. № 5. P. 344–348.
44. Andersson M., Lopez-Vega J.M., Petit T. 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. Vol. 25. № 4.
45. Рубрикопатор клинических рекомендаций МЗ РФ. Клинические рекомендации «Рак молочной железы. МКБ 10: C50» // cr.rosminzdrav.ru/#!/schema/236#doc_g.
46. Рак молочной железы. Клинические рекомендации // oncology-association.ru/docs/rak_molochnoy_zhelezy.
47. Клинические рекомендации POOM по лечению метастатического рака молочной железы // www.abcguidelines.ru.
48. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology Breast Cancer V.3.2020 // www.nccn.org.
49. Tubiana-Mathieu N., Bougnoux P., Becquart D. et al. All-oral 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. Vol. 101. № 2. P. 232–237.
50. Nole F., Crivellari D., Mattioli R. et al. Phase II study of an all-oral combination of vinorelbine with capecitabine in patients with metastatic breast cancer // *Cancer Chemother. Pharmacol.* 2009. Vol. 64. № 4. P. 673–680.
51. Finek J., Holubec L. Jr., Svoboda T. et al. A phase II trial of oral vinorelbine and capecitabine in anthracycline pretreated patients with metastatic breast cancer // *Anticancer Res.* 2009. Vol. 29. № 2. P. 667–670.
52. Cinieri S., Chan A., Altundag K. et al. Final results of the randomized phase II NorCap-CA223 trial comparing first-line all-oral versus taxane-based chemotherapy for HER2-negative metastatic breast cancer // *Clin. Breast Cancer.* 2017. Vol. 17. № 2. P. 91–99.
53. Vernieri C., Prisciandaro M., Nichetti F. et al. Oral capecitabine-vinorelbine is associated with longer overall survival when compared to single-agent capecitabine in patients with hormone receptor-positive advanced breast cancer // *Cancers (Basel).* 2020. Vol. 12. № 3. pii: E617.
54. Petrelli F., Di Cosimo S., Lonati V., Barni S. Vinorelbine with capecitabine, an evergreen doublet for advanced breast cancer: a systematic literature review and pooled-analysis of phase II-III studies // *Clin. Breast Cancer.* 2016. Vol. 16. № 5. P. 327–334.

Oral Vinorelbine in Metastatic Breast Cancer: Effective Therapy in Specific Epidemiological Conditions

I.A. Koroleva, M.V. Kopp

Medical University 'Reaviz', Samara

Contact person: Irina A. Koroleva, korolevaia_samara@mail.ru

The review presents the results of oral vinorelbine use in metastatic breast cancer. Vinorelbine chemotherapy is characterized by satisfactory toxicity profile, can be performed on an outpatient basis, requires minimal supportive treatment, and is included in clinical recommendations. A fully oral combined regimen of vinorelbine and capecitabine is highly effective in visceral metastases and can be performed on an outpatient basis.

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

КОНТРОЛЬ ЗАБОЛЕВАНИЯ¹⁻⁵ СОХРАНЕНИЕ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ^{1,6,7}



НАВЕЛЬБИН Капсулы

винорелбин

С ПЕРВОЙ ЛИНИИ ТЕРАПИИ

Контроль заболевания¹⁻⁵

Низкая кумулятивная токсичность¹⁻²

Качество жизни¹⁻⁷

Реклама

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



Pierre Fabre
Médicament