



Ключевые слова:

винорелбин, метастатический рак молочной железы (мРМЖ), метрономная химиотерапия

Keywords:

vinorelbine, metastatic breast cancer (mBC), metronomic chemotherapy

DOI: 10.17709/2409-2231-2016-3-2-10



Для корреспонденции:

Болотина Лариса Владимировна – д.м.н., заведующая отделением химиотерапии МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России
Адрес: 125284, Россия, Москва, 2-й Боткинский проезд, 3
E-mail: lbolotina@yandex.ru
Статья поступила 05.03.2016, принята к печати 20.06.2016

For correspondence:

Larisa V. Bolotina – MD, head of chemotherapeutic dept, P. Hertsen MORI – branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation
Address: 3, 2nd Botkinskiy proezd, Moscow, 125284, Russia
E-mail: lbolotina@yandex.ru
The article was received 05.03.2016, accepted for publication 20.06.2016

СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТА НАВЕЛЬБИН В ЛЕЧЕНИИ МЕТАСТАТИЧЕСКОГО РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Болотина Л.В.

МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России (Москва, Россия)
125284, Россия, Москва, 2-й Боткинский проезд, 3

Резюме

Лекарственная терапия диссеминированных форм рака молочной железы предполагает использование режимов моно- и полихимиотерапии с возможным сочетанием с препаратами таргетной терапии в различных клинических ситуациях. В статье представлены варианты выбора лечебных подходов, продемонстрирована эффективность и безопасность химиотерапевтических режимов на основе винорелбина.

MODERN POSSIBILITIES OF APPLICATION OF PREPARATION NAVELBINE® IN THE TREATMENT OF METASTATIC BREAST CANCER

Bolotina L.V.

P. Hertsen MORI (Moscow, Russia)
3, 2nd Botkinskiy proezd, Moscow, 125284, Russia

Abstract

Drug therapy of disseminated forms of breast cancer involves the use of mono- and polychemotherapy with the possible combination with target-therapy in various clinical situations. The article presents the choices of treatment approaches, demonstrated the efficacy and safety of chemotherapeutic regimens on the basis of vinorelbine.

Рак молочной железы (РМЖ) остается ведущим злокачественным новообразованием у женщин, показатели заболеваемости которого различны в мире. Наибольшая частота заболеваемости регистрируется в странах Западной Европы, США, Австралии и Новой Зеландии [1]. В России на протяжении многих лет показатель заболеваемости РМЖ остается на стабильном уровне и составляет около 50 на 100 тысяч населения [2]. Благодаря мероприятиям, направленным на выявление ранних форм заболевания, существенно снизился процент больных, у которых РМЖ выявляется на стадии метастатического процесса. Однако, с течением времени, у большинства пациенток диагностируют генерализацию опухолевого процесса с появлением отдаленных очагов поражения и отсутствием возможности излечения. Понимание биологии РМЖ позволяет сегодня оценивать метастатический процесс как хроническое заболевание, основными задачами лечения которого являются увеличение продолжительности жизни, улучшение ее качества за счет снятия симптомов, что в большинстве случаев связано с достижением объективного ответа на проводимое лечение [3].

Для решения поставленных задач можно прибегнуть к использованию одной из следующих стратегий: назначить эффективные, но токсичные режимы терапии, применяемые ограниченное время, или добавить к цитостатику биологические препараты, что за счет разнонаправленной токсичности позволит использовать комбинацию длительное время. В случае лечения распространенного HER2/neu-негативного рака в настоящее время возможности биопрепаратов ограничены применением бевацизумаба. Дополнительным

подходом в лечении метастатического РМЖ (мРМЖ) может являться назначение хорошо переносимого варианта терапии, который может быть использован длительное время. Что же лучше? При каком варианте будет достигнут максимальный выигрыш?

Необходимо отметить, что выбор вида лекарственной терапии принципиально будет основан на молекулярно-генетическом подтипе, к которому принадлежит опухоль. В случае нелюминальных подтипов объем лекарственной терапии ограничен цитостатиками, которые комбинируют с анти-HER2/neu препаратами при HER2/neu-позитивном подтипе РМЖ.

При терапии HER2/neu-негативного подтипа необходимо определиться с гормональной чувствительностью опухоли. Если опухоль гормонально чувствительна, следующим важным моментом является определение распространенности болезни и наличия клинически значимых ее симптомов. При отсутствии симптомов заболевания, в частности, отсутствии нарушения функции пораженных органов, целесообразно рассмотреть вопрос о применении гормональной терапии с последовательной сменой препаратов при последующей медленной прогрессии. В случае отсутствия гормональной чувствительности опухоли или наличия большого числа метастазов с клиническими проявлениями единственным вариантом лечения могут быть лишь различные режимы химиотерапии.

По данным международных рекомендаций лечения метастатического Her2/neu-негативного рака молочной железы необходимо рассматривать применение последовательных вариантов монокимиотерапии. Необходимо оценить возможности использования антрациклинов и таксанов [4].

Назначение этих препаратов соответствует первой из возможных стратегий применения эффективных, но токсичных режимов. В случае обширной распространенности процесса может потребоваться их одновременное использование. Однако назначение этих цитостатиков возможно лишь ограниченное время, вследствие развития кумулятивной токсичности. Для антрациклинов жестким ограничением является достижение допустимой кумулятивной дозы, превышение которой ведет к неизбежному возрастанию риска развития кардиотоксичности. У части больных и антрациклины и препараты группы таксанов используются в предоперационном или послеоперационном периоде комбинированного лечения, реализуя свою эффективность на ранних этапах терапии. Применение и любых других эффективных, но токсичных комбинаций возможно лишь определенное разумное время. Токсичность выбираемых схем можно минимизировать путем включения в них препаратов с разнонаправленными спектрами токсичности и использования корректирующих средств.

Дополнительным рациональным вариантом является назначение менее токсичных форм препаратов одной группы, например, пегилированная липосомальная форма доксорубицина и пегилированный паклитаксел. Снижение кумулятивной токсичности при использовании более безопасных форм цитостатиков позволят осуществлять оптимальную длительность 1 линии терапии, которая, согласно современным рекомендациям, должна

быть максимальной, так как только в этом случае можно рассчитывать на улучшение показателей выживаемости.

Но если, все-таки, приходится завершить период активного лечения до регистрации прогрессирования процесса, то перед врачом встанет вопрос: что же делать дальше? Как продлить достигнутый эффект? Возможно, будет целесообразно применить так называемую «стратегию поддержки», которая подразумевает продолжение терапии малотоксичным препаратом. Такой подход уже зарекомендовал себя и активно используется в лечении колоректального рака и немелкоклеточного рака легкого.

Эффективность следующего варианта применения лечебной комбинации, но с заменой второго цитостатика на биологический препарат, а также целесообразность продолженной поддерживающей терапии была оценена в исследовании, опубликованном в 2014 г., когда больным мРМЖ в 1 линии терапии назначалась комбинация доцетаксела с бевацизумабом [5]. После проведения определенного числа курсов у части больных меняли цитостатик: доцетаксел на капецитабин, и лечение продолжали до прогрессирования заболевания или развития неприемлемой токсичности, а в другой группе больных, в качестве поддерживающей терапии, применяли лишь бевацизумаб. Оказалось, что наиболее оправданной является стратегия смены цитостатика с продолжением применения бевацизумаба. В этом случае медиана продолжительности жизни больных превысила 3 года и составила 39 месяцев.

Бывают ситуации, когда с самого начала планируется выбрать хорошо переносимый режим и проводить лечение длительно. В этом случае необходимо ответить на вопрос: какой цитостатик будет являться наиболее подходящим для длительной терапии мРМЖ? Это должен быть препарат с доказанной эффективностью данной нозологии; отсутствием кумулятивных токсических реакций; имеющий пероральную форму приема, что позволит избежать постоянного венозного доступа и тем самым сохранит качество жизни и социальную адаптацию пациентки.

Альтернативными таксанам и традиционным антрациклином вариантами монотерапии при метастатическом процессе может быть широкий перечень цитостатиков [6].

Возможность использования режимов монотерапии при мРМЖ была оценена в обширном мета-анализе 12 рандомизированных исследований, опубликованных в 2013 г., которые объединили 2317 пациенток мРМЖ [7]. В рамках анализируемых исследований больные получали 1, 2 или 3 линии терапии, или комбинацию препаратов, или их последовательное применение. Основными оцениваемыми параметрами были общая продолжительность жизни (ОЖ), время до прогрессирования болезни (ВДП) и достигнутый лечебный эффект (ОЭ). В исследованиях, включенных в анализ, применяли одну из методик сравнения режимов. Схема 1 подразумевала, что в рамках одного исследования одна из групп больных получала комбинацию препаратов АВ одновременно до прогрессирования заболевания. Второй группе назначался препарат А из этой комбинации до прогрессии процесса. По факту прогрессирования препарат А у этой

группы больных меняли на препарат В. Таким образом, заранее число циклов химиотерапии ни в одной из подгрупп исследователями не ограничивалось. В других исследованиях, вошедших в мета-анализ, авторы заранее планировали проведение максимального числа циклов комбинированной химиотерапии (АВ), и сравнивали их эффективность с определенным числом циклов последовательной терапии. В этом случае лечение отменяли не по факту прогрессирования РМЖ, а по достижению числа запланированных заранее курсов лечения.

Мета-анализ охватывает исследования в период с 1974 года по 2010 гг. В подавляющем числе исследований (9 из 12) оценивали эффективность 1 линии терапии. Лечебные режимы были разнообразными и включали антрациклины, таксаны, капецитабин, гемцитабин и винорелбин. В исследованиях конца прошлого столетия также использовали циклофосфан, метотрексат и винкристин. Возможности применения гемцитабина и винорелбина оценивали во второй и более линиях лечения.

Оказалось, что в отношении времени до прогрессирования лишь в 2 исследованиях, объединявших по 100 пациенток, были отмечены преимущества использования комбинированной терапии, в то время как в остальных, в том числе с существенно большим числом больных, преимущество оказалось на стороне последовательного применения цитостатиков.

Не было отмечено различий в качестве жизни (КЖ) пациенток, получавших комбинированную и последовательную терапию. Возможно было предполагать, что суммация токсических реакций могла бы привести к его ухудшению. Но необходимо отметить существенные ограничения полученных результатов, так как данный показатель оценивали лишь в 3 из 12 исследований. Однако очень небольшое число исследований имеют основной конечной точкой оценку именно КЖ больных мРМЖ. В 2000 г. были опубликованы результаты исследования, которое позволило авторам сделать заключение о том, что достигнутый в процессе химиотерапии (ХТ) объективный ответ коррелирует с улучшением КЖ [8]. В греческом одноцентровом исследовании, проведенном Karatouzis, КЖ было выбрано основной оценочной точкой [9]. Оказалось, что при назначении ХТ такие показатели КЖ, как физическое, функциональное, эмоциональное состояние; когнитивные функции; социальная адаптация, уменьшение болевого синдрома и улучшение аппетита были достоверно лучше у больных, получавших цитостатическую терапию в сравнении с группой больных, которым проводилась только симптоматическая паллиативная терапия.

Еще одно современное исследование позволяет оценить качество жизни пациенток мРМЖ, части из которых проводилась лечебная химиотерапия комбинацией паклитаксела и гемцитабина в сравнении с большими, получающими лишь поддерживающую терапию. Оказалось, что при проведении цитостатической терапии удалось не только сохранить, но и улучшить качество их жизни [10].

Сравнение преимуществ комбинированных схем с вариантами монотерапии вдвойне актуально при выборе адекватных лечебных режимов для лечения особых групп пациенток. Это относится к больным мРМЖ

старшей возрастной группы, отягощенных тяжелыми сопутствующими заболеваниями. В этой ситуации необходимо рассматривать возможность применения монорежимов, а также выбирать цитостатики без значимых токсических реакций.

В связи с этим, актуальным является использование капсулированного винорелбина, который отвечает параметрам «идеального цитостатика». Кроме удобства его применения, целесообразность использования данного препарата будет основываться на эффективности в отношении мРМЖ. Необходимо обратиться к исследованию 2 фазы, которое включало небольшое число больных – 32 пациентки, но медиана возраста которых составила 75 лет [11]. Самой молодой было 70, а самой старшей 84 года. У половины больных в процесс были вовлечены 2 и более органов. 50% больных находились в удовлетворительном состоянии (KS 90–100%). Проведение монотерапии Навельбином позволило добиться объективного ответа у 41% пациенток, стабилизация – 72%. Время до прогрессирования заболевания составило 7 месяцев, медиана общей продолжительности жизни превысила год.

Последние годы многие исследователи уделяют большое внимание особому виду химиотерапии – метрономной ХТ. Такой вид лечения предполагает длительное без перерывов низкодозное использование химиопрепаратов в еженедельном или ежедневном режиме. В результате фундаментальных исследований было показано, что эффекты метрономной химиотерапии отличаются от результатов применения курсового введения цитостатиков [12–14].

Общий противоопухолевый эффект метрономной химиотерапии достигается за счет суммации эффекта подавления образования новых сосудов, активации иммунитета и воздействия на стволовые опухолевые клетки. В целом, метрономная химиотерапия позволяет продлить использование эффективных цитостатиков за счет снижения числа и выраженности токсических реакций, а также может рассматриваться как возможный вариант стратегии поддерживающей терапии после завершения интенсивного, но токсичного индукционного режима лечения метастатического процесса [13].

Возможные режимы для проведения метрономной монохимиотерапии, кроме традиционной комбинации циклофосфида и метотрексата, также включают применение капсулярной формы Навельбина. Начальная дозировка перорального винорелбина в первые 3 недели лечения составляет 60 мг/м² в неделю с последующим увеличением дозы 80 мг/м² в неделю в случае отсутствия угнетения кроветворения.

Мы имеем опыт эффективного применения Навельбина при антрациклин- и таксан-резистентном мРМЖ. Примером может служить следующее клиническое наблюдение:

Пациентка Ш., 68 лет. Диагноз при поступлении: Рак левой молочной железы 4 стадии (уст4bN1M1, солитарный метастаз в 1 ребре справа). Гистологическое заключение трепан-биоптата опухоли молочной железы – неспецифический рак молочной железы, G2. При иммуногистохимическом исследовании – тройной негативный подтип. Цитологическое исследование пунктата

подмышечного лимфатического узла – метастаз аденогенного рака. В качестве 1 этапа лечения проведено 6 курсов полихимиотерапии (карбоплатин+паклитаксел). После первых 3 курсов была отмечена стабилизация процесса, после дополнительных 3 курсов по прежней схеме – зарегистрирована отрицательная динамика в виде появления метастатических подключичных лимфоузлов слева. По данным цитологического исследования – метастаз аденогенного рака. Учитывая прогрессирование заболевания, осуществлена смена химиотерапевтического режима, проведено 3 курса ПХТ комбинацией эпирубина и капецитабина. Однако, при обследовании зафиксировано дальнейшее прогрессирование заболевания в виде появления метастазов в надключичных лимфоузлах слева (при цитологическом исследовании пунктата – метастаз аденогенного рака). Учитывая первичную резистентность к цитостатической терапии и ограниченный объем поражения, 2 этапом проведен курс паллиативной лучевой терапии на 1 ребро справа, а также на левую молочную железу и регионарные зоны СОД 46 Гр и на левую надключичную область СОД 60 Гр на фоне монокимиотерапии Навельбином. В результате проведенного лечения достигнута частичная регрессия (рис. 1, 2).

С учетом эффективности проведенного лечения, пациентке на 3-м этапе выполнена радикальная мастэктомия. При гистологическом исследовании послеоперационного материала в молочной железе отмечена 3-я степень лечебного патоморфоза, в лимфатических узлах 4-я степень лечебного патоморфоза. В послеоперацион-

ном периоде пациентке была продолжена консолидирующая монотерапия Навельбином до 6 месяцев.

Кроме режима применения капсулярной формы Навельбина в качестве моноагента разработаны схемы современной комбинированной метронормной химиотерапии с использованием капсулированного винорелбина и капецитабина. Интересны результаты исследования VICTOR-1, в котором, у ранее пролеченной группы больных, использование комбинации этих двух препаратов позволило добиться контроля над болезнью у 60% пациенток, медиана времени до прогрессирования заболевания среди них превысила 1,5 года [15]. Токсичность изученного режима оказалась минимальной.

При лечении Her2/neu-позитивного рака молочной железы основной лечебной опцией является применение анти-HER2 препаратов, а комбинация их с цитостатиками позволяет улучшить онкологические результаты при метастатическом процессе. Возможности комбинации моноклональных антител с антрациклинами ограничены кумулятивной кардиотоксичностью. Таксаны также имеют негативное влияние на миокард [16]. Так какой же препарат предпочтителен для комбинации с трастузумабом при HER-2 позитивном мРМЖ в качестве 1 линии терапии?

Анализ исследований II фазы, опубликованный в 2009 г., продемонстрировал равную эффективность режимов трастузумаба в сочетании с антрациклинами, таксанами и винорелбином в отношении объективного ответа и времени до прогрессирования заболевания [17]. Особенно интересными и убедительными с точки

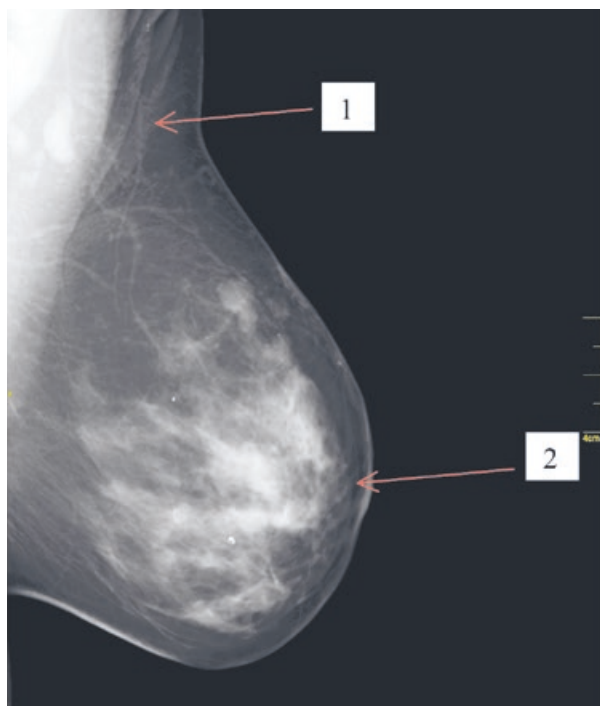


Рисунок 1. До терапии Навельбином.

1. Увеличенный лимфоузел подмышечной области.
2. Опухоль в молочной железе.

Figure 1. Before treatment with Navelbine®.

1. Enlarged lymph node in the armpit region.
2. The tumor in the breast.

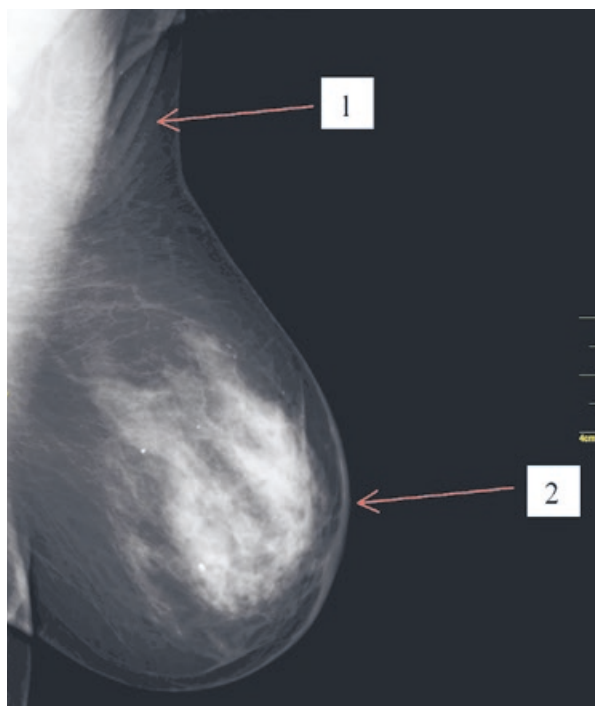


Рисунок 2. После терапии Навельбином.

1. Резорбция лимфоузла подмышечной области.
2. Уменьшение размера первичной опухоли молочной железы.

Figure 2. After treatment with Navelbine®.

1. The resorption of the lymph nodes of the axillary region.
2. Reducing the size of the primary breast tumor.

зрения эффективного и безопасного применения комбинации трастузумаба с винорелбином являются результаты скандинавского исследования HERNATA. В этом исследовании проведено прямое сравнение комбинации трастузумаба и винорелбина в сравнении с трастузумабом в сочетании с доцетакселом [18]. В исследование были включены пациентки мРМЖ ($n = 284$), которым в качестве 1 линии терапии применяли одну из указанных комбинаций. Первичной целью было выбрано ВДП, также оценивали ОВ, токсичность проводимого лечения. Группы были равнозначны по всем критериям, включая наличие висцеральных метастазов, число пораженных органов, характер предшествующего лечения (адьювантное лечение). При анализе полученных результатов было зафиксировано равное время до прогрессирования, хотя в цифровом выражении преимущество оказалось на стороне винорелбина – медиана ВДП (мес) Д + Т: 12,4 vs В + Т: 15,3; $p = 0,67$ HR 0,94 (95% CI 0,71–1,5). Аналогичные результаты получены и для ОО – 59,3% vs 59,3%, $p = 1,00$, и для ОВ – (мес): Д + Т: 35,7 vs В + Т: 38,8; $p < 0,98$ HR 1,01 (95% CI 0,71–1,42). Токсичность оказалась существенно ниже в группе винорелбина. В частности, в

2 раза реже регистрировалась лейкопения (40% vs 21%, $p < 0,001$), а фебрильная нейтропения в 3,5 раза (36% vs 10,1%, $p < 0,001$). Из негематологических токсических реакций в группе доцетаксела значительно выше был процент сенсорной нейропатии (30,9% vs 3,6%, $p < 0,0001$), а также инфекций (25,1% vs 13%, $p = 0,006$). В данном исследовании использовали инъекционную форму винорелбина, однако согласно данным других исследований возможна его замена на пероральную форму без потери эффективности. Так, применение трастузумаба в сочетании с Навельбином позволяет достичь ОО у 60–80% больных, с медианой ВДП 9–12 месяцев и медианой ОВ от 2,5 до 3 лет [19–22]. А отсутствие потенциального негативного влияния на миокард, возможно, позволит в дальнейшем применять винорелбин в сочетании с новыми анти-HER2-препаратами.

Таким образом, в настоящее время четко сформированы понятия применения определенных подходов в лечении мРМЖ, расширены возможности использования различных форм противоопухолевых препаратов, а выбор правильной стратегии, подходящей конкретной пациентке, поможет оптимизировать ожидаемые результаты.

Список литературы

- American Cancer Society. Global Cancer Facts & Figures. 3rd Edition. Atlanta: American Cancer Society; 2015: p. 41. Available at: http://oralcancerfoundation.org/facts/pdf/Us_Cancer_Facts.pdf (дата обращения: 22.02.2016)
- Под ред. А. Д. Каприна, В. В. Старинского, Г. В. Петровой. Злокачественные новообразования в России в 2014 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2015. Доступно: <http://www.oncology.ru/service/statistics/condition/2014.pdf> (дата обращения: 22.02.2016)
- Cardoso F., Fallowfield L., Costa A., Castiglione M., Senkus E.; ESMO Guidelines Working Group. Locally recurrent or metastatic breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2011 Sep;22 Suppl 6: vi25–30. doi: 10.1093/annonc/mdr372.
- Семиглазов В. Ф., Палтуев Р. М., Семиглазов В. В., Дашян Г. А., Семиглазова Т. Ю., Криворотко П. В., Николаев К. С. Общие рекомендации по лечению раннего рака молочной железы St. Gallen-2015, адаптированные экспертами Российского общества онкоммаммологов. Опухоль женской репродуктивной системы. 2015;11 (3):43–60. doi:10.17650/1994–4098–2015–11–3–43–60
- Gligorov J., Doval D., Bines J., Alba E., Cortes P., Pierga J. Y., 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 (12): 1351–1360. doi: 10.1016/S1470–2045 (14)70444–9. Epub 2014 Sep 28.
- Advanced Breast Cancer Third International Consensus Conference; 5–7 November 2015: Lisbon, Portugal.
- Dear R., McGeechan K., Jenkins M., Barratt A., Tattersall M., Wilcken N. Combination versus sequential single agent chemotherapy for metastatic breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013 Dec 18; (12): CD008792. doi: 10.1002/14651858.CD008792.pub2
- Geels P., Eisenhauer E., Bezjak A., Zee B., Day A. Palliative effect of chemotherapy: objective tumor response is associated with symptom improvement in patients with metastatic breast cancer. *J Clin Oncol.* 2000; 18: 2395–2406.
- Karamouzis M. V., Ioannidis G., Rigatos G. Quality of life in metastatic breast cancer patients under chemotherapy or supportive care: a single-institution comparative study. *Eur J Cancer Care (Engl).* 2007 Sep; 16 (5): 433–438.
- Park Y. H., Jung K. H., Im S. A., Sohn J. H., Ro J., Ahn J. H., et al. Quality of life (QoL) in metastatic breast cancer patients with maintenance paclitaxel plus gemcitabine (PG) chemotherapy: results from phase III, multicenter, randomized trial of maintenance chemotherapy versus observation (KCSG-BR07-02). *Breast Cancer Res Treat.* 2015; 152 (1): 77–85. doi: 10.1007/s10549-015–3450-z. Epub 2015 Jun 2.
- 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 Aug 1;10 (4):301–6. doi: 10.3816/CBC.2010.n.039.
- Gnoni A., Silvestris N., Licchetta A., Santini D., Scartozzi M., Ria R., et al. Metronomic chemotherapy from rationale to clinical studies: a dream or reality? *Crit Rev Oncol Hematol.* 2015; 95 (1): 46–61. doi: 10.1016/j.critrevonc.2015.01.008. Epub 2015 Jan 20.
- Kerbel R. S., Kamen B. A. Anti-angiogenic basis of metronomic chemotherapy. *Nat Rev Cancer.* 2004; 4 (6): 423–436
- Ghiringhelli F., Menard C., Puig P. E., Ladoire S., Roux S., Martin F., et al. Metronomic cyclophosphamide regimen selectively depletes CD4+CD25+ regulatory T cells and restores T and NK effector functions in end stage cancer patients. *Cancer Immunother.* 2007; 56: 641–648.
- Cazzaniga M. E., 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: 769–790. doi: 10.1155/2014/769790. Epub 2014 Jan 16.
- O'Shaughnessy J., Miles D., Vukelja S., Moiseyenko V., Ayoub JP., Cervantes G., et al. Superior survival with capecitabine plus

- docetaxel combination therapy in anthracycline-pretreated patients with advanced breast cancer: Phase III trial results. *J Clin Oncol.* 2002; 20 (12): 2812–2823.
17. Nielsen D.L., Andersson M., Kamby C. HER2-overexpressing metastatic breast cancer: the trastuzumab and vinorelbine or taxane study. *Cancer Treat Rev.* 2009; 35 (2): 121–136.
 18. Andersson M., Lidbrink E., Bjerre K., Wist E., Enevoldsen K., Jensen A.B., 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 (3): 264–271. doi: 10.1200/JCO.2010.30.8213. Epub 2010 Dec 13
 19. Bernardo G., Palumbo R., Bernardo A., Poggi G., Delmonte A., Teragni C., et al. Trastuzumab and vinorelbine or taxane chemotherapy for HER2+ metastatic breast ... presented at the 31st ESMO Congress, Istanbul, Turkey, 29 September–3 October 2006.
 20. Bartsch R., Wenzel C., Altorjai G., Pluschnig U., Bachleitner-Hoffmann T., Locker G.J., et al. Results from an observational trial with oralvinorelbine and trastuzumab in advanced breast cancer. *Breast Cancer Research and Treat.* 2007; 102 (3): 375–381.
 21. Heinemann V., Di Gioia D., Vehling-Kaiser U., Harich H. D., Heinrich B., Welt A., et al. A prospective multicenter phase II study of oral and i.v. vinorelbine plus trastuzumab as first-line therapy in HER2-overexpressing metastatic breast cancer. *Ann Oncol.* 2011; 22 (3): 603–608. doi: 10.1093/annonc/mdq409. Epub 2010 Aug 19.
 22. Illarramendi J.J., Blancas I., Bueso P., Carabantes F., Polo Marques E., Ciruelos Gil E., et al. Oral vinorelbine (NVBO) in combination with trastuzumab (HER) in metastatic breast cancer (MBC): Data on efficacy and safety when administered in first- or second-line treatment. *J Clin Oncol.* 2010; 28. (suppl; abstr e11508). <http://meetinglibrary.asco.org/content/53505-74>

References

1. American Cancer Society. *Global Cancer Facts & Figures*. 3rd Edition. Atlanta: American Cancer Society; 2015: p. 41. Available at: http://oralcancerfoundation.org/facts/pdf/Us_Cancer_Facts.pdf (Accessed: 22.02.2016)
2. Ed by A. D. Kaprin, V. V. Starinskii, G. V. Petrova. *Zlokachestvennye novoobrazovaniya v Rossii v 2014 godu (zabolevaemost' i smertnost')*. Moscow: P. Hertsen MORI, 2015. (Russian). Available at: <http://www.oncology.ru/service/statistics/condition/2014.pdf> (Accessed: 22.02.2016)
3. Cardoso F., Fallowfield L., Costa A., Castiglione M., Senkus E.; ESMO Guidelines Working Group. Locally recurrent or metastatic breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2011 Sep;22 Suppl 6: vi25–30. doi: 10.1093/annonc/mdr372.
4. Semiglazov V.F., Paltuev R. M., Semiglazov V.V., Dashyan G. A., Semiglazova T. Y., Krivorotko P. V., Nikolaev K. S. General St. Gallen-2015 guidelines for the treatment of early breast cancer (adapted by the experts of the Russian Society of Breast Oncologists). *Women Reproductive System Tumors.* 2015;11 (3):43–60. (In Russ.) DOI:10.17650/1994-4098-2015-11-3-43-60
5. Gligorov J., Doval D., Bines J., Alba E., Cortes P., Pierga J. Y., 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 (12): 1351–1360. doi: 10.1016/S1470-2045(14)70444-9. Epub 2014 Sep 28.
6. *Advanced Breast Cancer Third International Consensus Conference*; 5–7 November 2015: Lisbon, Portugal.
7. Dear R., McGeechan K., Jenkins M., Barratt A., Tattersall M., Wilcken N. Combination versus sequential single agent chemotherapy for metastatic breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013 Dec 18; (12): CD008792. doi: 10.1002/14651858.CD008792.pub2
8. Geels P., Eisenhauer E., Bezjak A., Zee B., Day A. Palliative effect of chemotherapy: objective tumor response is associated with symptom improvement in patients with metastatic breast cancer. *J Clin Oncol.* 2000; 18: 2395–2406.
9. Karamouzis M. V., Ioannidis G., Rigatos G. Quality of life in metastatic breast cancer patients under chemotherapy or supportive care: a single-institution comparative study. *Eur J Cancer Care (Engl).* 2007 Sep; 16 (5): 433–438.
10. Park Y.H., Jung K.H., Im S.A., Sohn J.H., Ro J., Ahn J.H., et al. Quality of life (QoL) in metastatic breast cancer patients with maintenance paclitaxel plus gemcitabine (PG) chemotherapy: results from phase III, multicenter, randomized trial of maintenance chemotherapy versus observation (KCSG-BR07-02). *Breast Cancer Res Treat.* 2015; 152 (1): 77–85. doi: 10.1007/s10549-015-3450-z. Epub 2015 Jun 2.
11. 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 Aug 1;10 (4):301–6. doi: 10.3816/CBC.2010.n.039.
12. Gnoni A., Silvestris N., Licchetta A., Santini D., Scartozzi M., Ria R., et al. Metronomic chemotherapy from rationale to clinical studies: a dream or reality? *Crit Rev Oncol Hematol.* 2015; 95 (1): 46–61. doi: 10.1016/j.critrevonc.2015.01.008. Epub 2015 Jan 20.
13. Kerbel R. S., Kamen B. A. Anti-angiogenic basis of metronomic chemotherapy. *Nat Rev Cancer.* 2004; 4 (6): 423–436
14. Ghiringhelli F., Menard C., Puig P.E., Ladoire S., Roux S., Martin F., et al. Metronomic cyclophosphamide regimen selectively depletes CD4+CD25+ regulatory T cells and restores T and NK effector functions in end stage cancer patients. *Cancer Immunol Immunother.* 2007; 56: 641–648.
15. Cazzaniga M.E., 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: 769–790. doi: 10.1155/2014/769790. Epub 2014 Jan 16.
16. O'Shaughnessy J., Miles D., Vukelja S., Moiseyenko V., Ayoub JP., Cervantes G., et al. Superior survival with capecitabine plus docetaxel combination therapy in anthracycline-pretreated patients with advanced breast cancer: Phase III trial results. *J Clin Oncol.* 2002; 20 (12): 2812–2823.
17. Nielsen D.L., Andersson M., Kamby C. HER2-overexpressing metastatic breast cancer: the trastuzumab and vinorelbine or taxane study. *Cancer Treat Rev.* 2009; 35 (2): 121–136.
18. Andersson M., Lidbrink E., Bjerre K., Wist E., Enevoldsen K., Jensen A.B., 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 (3): 264–271. doi: 10.1200/JCO.2010.30.8213. Epub 2010 Dec 13
19. Bernardo G., Palumbo R., Bernardo A., Poggi G., Delmonte A., Teragni C., et al. Trastuzumab and vinorelbine or taxane chemotherapy for HER2+ metastatic breast ... presented at the 31st ESMO Congress, Istanbul, Turkey, 29 September–3 October 2006.
20. Bartsch R., Wenzel C., Altorjai G., Pluschnig U., Bachleitner-Hoffmann T., Locker G.J., et al. Results from an observational trial with oralvinorelbine and trastuzumab in advanced breast cancer. *Breast Cancer Research and Treat.* 2007; 102 (3): 375–381.

21. Heinemann V., Di Gioia D., Vehling-Kaiser U., Harich H. D., Heinrich B., Welt A., et al. A prospective multicenter phase II study of oral and i. v. vinorelbine plus trastuzumab as first-line therapy in HER2-overexpressing metastatic breast cancer. *Ann Oncol.* 2011; 22 (3): 603–608. doi: 10.1093/annonc/mdq409. Epub 2010 Aug 19.
22. Illarramendi J.J., Blancas I., Bueso P., Carabantes F., Polo Marques E., Ciruelos Gil E., et al. Oral vinorelbine (NVBO) in combination with trastuzumab (HER) in metastatic breast cancer (MBC): Data on efficacy and safety when administered in first- or second-line treatment. *J Clin Oncol.* 2010; 28.

Информация об авторе:

1. Болотина Лариса Владимировна – д.м.н., заведующая отделением химиотерапии МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России

Information about author:

1. Larisa V. Bolotina – MD., head of chemotherapeutical dept, P. Hertsen MORI – branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation

Оформление ссылки для цитирования статьи:

Болотина Л.В. Современные возможности применения препарата Навельбин в лечении метастатического рака молочной железы. *Исследования и практика в медицине.* 2016; 3(2): 71-77. DOI: 10.17709/2409-2231-2016-3-2-10

Bolotina L.V. Modern possibilities of application of preparation Navelbine® in the treatment of metastatic breast cancer. *Issled. prakt. Med.* 2016; 3(2): 71-77. DOI: 10.17709/2409-2231-2016-3-2-10