

DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2025-15-3s1-47-54>

Комбинированная илиmonoхимиотерапия при метастатическом раке молочной железы

В.Н. Евсеев, В.И. Столяров, Е.В. Ледин

ООО «ЛЕДИН КЛИНИК»; Россия, 119048 Москва, ул. Трубецкая, 12

Для корреспонденци: Владислав Николаевич Евсеев md.evseevvn@gmail.com

Выбор между монотерапией и комбинированной химиотерапией при метастатическом раке молочной железы (мРМЖ) остается предметом активной дискуссии. В реальной практике комбинированные варианты химиотерапии чаще применяются для достижения быстрого контроля болезни и увеличения безпрогрессивной выживаемости при агрессивном течении, тогда как монотерапия обеспечивает лучший профиль переносимости и чаще используется у более стабильных пациентов. Появление коньюгатов типа антитело-препарата (ADC — Antibody-Drug Conjugate), а также широкое применение иммунотерапии и ингибиторов CDK4/6 изменили терапевтические алгоритмы и поставили новые вопросы о последовательности назначения и эффективности классической химиотерапии. В обзоре проанализированы результаты ключевых рандомизированных исследований, мета-анализов и данных реальной практики, обсуждаются показания к комбинированной химиотерапии, оптимальные схемы, токсичность и приоритеты пациента, а также обозначены направления дальнейших исследований.

Ключевые слова: метастатический рак молочной железы; химиотерапия; монотерапия; комбинированная терапия; антитело-препаратные коньюгаты; бевасизумаб; секвенирование терапии

Для цитирования: Евсеев В.Н., Столяров В.И., Ледин Е.В. Комбинированная или monoхимиотерапия при метастатическом раке молочной железы. Злокачественные опухоли 2025;15(3s1):47–54. DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2025-15-3s1-47-54>

ВВЕДЕНИЕ

Рак молочной железы (РМЖ) — наиболее распространное злокачественное новообразование у женщин во всём мире. В 2022 году во всем мире зарегистрировано около 2,3 млн новых случаев [1]. По данным глобальных эпидемиологических исследований, метастатическая стадия (IV) выявляется при первичной диагностике у 6–10% пациенток, при этом у 20–30% женщин, первоначально имевших ранние стадии, впоследствии сталкиваются с рецидивом заболевания [2,3,5]. В России ежегодно выявляется более 82 тыс. новых случаев РМЖ, из которых около 8% диагностируются на IV стадии [4].

Метастатический рак молочной железы остается хроническим прогрессирующим заболеванием, для которого основными клиническими задачами являются контроль опухолевого процесса, облегчение симптомов и сохранение качества жизни пациентов. Несмотря на расширение возможностей таргетной и иммунотерапии, химиотерапия по-прежнему играет ключевую роль, особенно при тройном негативном подтипе и при гормон-позитивных опухолях после исчерпания опций эндокринотерапии [6].

Выбор между монохимиотерапией и комбинированными режимами определяется балансом между эффективностью и токсичностью: комбинации обеспечивают более высокий уровень объективного ответа, но сопровождаются увеличением частоты и выраженности неже-

лательных явлений. Оптимизация этого выбора остается одной из важных задач при лечении пациенток с метастатическим РМЖ.

ПРИНЦИПЫ ВЫБОРА ХИМИОТЕРАПИИ ПРИ МЕТАСТАТИЧЕСКОМ РМЖ

При выборе стратегии химиотерапии при метастатическом раке молочной железы (мРМЖ) учитывается совокупность клинико-биологических факторов.

Во-первых, важен биологический подтип опухоли: гормон-позитивный, HER2-позитивный или тройной негативный, так как это определяет возможные лекарственные опции [6–10].

Во-вторых, учитываются наличие висцерального криза или выраженных симптомов (угрожающее поражение печени, легких, центральной нервной системы, большой объем метастатического поражения) и скорость прогрессирования заболевания. При угрозе осложнений комбинированная химиотерапия может быть предпочтительной ввиду более высокой ожидаемой частоты объективных ответов на лечение [6–8].

В-третьих, необходимо оценивать переносимость ранее проводимого лечения, общее состояние пациента и наличие сопутствующих заболеваний. Более интенсивные комбинированные режимы лечения могут сопровождаться

слишком высокой частотой осложнений и снижением качества жизни у некоторых пациентов [6–8].

Международные онкологические рекомендации (ESMO, NCCN) подчеркивают индивидуализированный подход к выбору системной терапии. При отсутствии висцерального криза, медленном темпе прогрессирования и удовлетворительном общем состоянии предпочтительна последовательная монохимиотерапия, тогда как комбинированные режимы показаны в ситуациях, требующих быстрого достижения объективного ответа [6–7].

Актуальное руководство ESMO содержит детализированные алгоритмы стратификации пациентов и выбора терапии в зависимости от подтипа опухоли и клинических характеристик [6]. Российские клинические рекомендации (RUSSCO, МЗ РФ) аналогично определяют ключевыми факторами подтип опухоли, наличие висцерального криза, общее состояние и предпочтения пациентки, что служит основой для решения в пользу моно- или комбинированной химиотерапии [9,10].

Таким образом, выбор между монохимиотерапией и комбинированной химиотерапией при метастатическом РМЖ (мРМЖ) должен быть обоснован не только статистическими данными об эффективности и токсичности, но и индивидуальной клинической картиной — биологическим профилем опухоли, наличием висцерального криза, общим состоянием и личными предпочтениями пациентки [6–10].

МОНОТЕРАПИЯ: СОВРЕМЕННЫЕ ДАННЫЕ

Монохимиотерапия — наиболее часто применяемая стратегия лечения в рутинной клинической практике при метастатическом раке молочной железы. На данный момент у онколога есть широкий выбор цитостатиков, которые можно использовать при мРМЖ: капецитабин, гемцитабин, винорельбин, паклитаксел (в том числе в форме, связанной с альбумином), эрибулин, иксабепилон, различные варианты антрациклинов и платины в отдельных клинических ситуациях. При этом рандомизированные исследования и сравнительные мета-анализы показывают, что при последовательном применении химиопрепаратов можно достигать сопоставимой с комбинированными режимами общей выживаемости (OS), при существенно меньшей частоте нежелательных явлений.

Например, при монотерапии наб-паклитакселом у больных с мРМЖ частота объективных ответов (ЧОО) достигает 40%, медиана PFS 7,64 месяца и медиана OS 24,51 месяца. [11] Также при использовании капецитабина в монорежиме в первой линии медиана PFS составляла 4,9 месяцев, OS 21,9 месяца (ЧОО — 25%) [12]. Подобная стратегия особенно важна для пациенток с плохой переносимостью химиотерапии, пожилых пациенток, либо в тех случаях, когда приоритетом является минимизация нежелательных явлений и сохранение качества жизни.

Результаты исследований различных вариантов монохимиотерапии в лечении метастатического РМЖ

Препарат	Исследование	ORR	PFS	OS
Капецитабин 1-я и последующая линии	J L Blum et al., 2012 [12]	25 %	4,9 месяца	21,9 месяцев
Гемцитабин 2–4 линии	Shanu Modi et al. Clin Breast Cancer, 2005 [13]	15–20 %	2–4 месяца у предлеченных	До 12 месяцев у предлеченных
Доксорубицин 1-я линия	R. Paridaens et al. J Clin Oncol, 2000	41%	7,5 месяцев	18 месяцев
Эрибулин 2–6 линии	Javier Cortes et al., 2011 [14]	12 % у предлеченных	2–3 месяца у предлеченных	13,1 месяца
Доцетаксел 1-я и последующие	S E Jones et al., 2005 [15]	32 %	5,7 месяца	15,4 месяца
Наб-паклитаксел 1-я линия	Haili Lu et al., 2021 [11]	40 %	7,64 месяца	24,51 месяца

КОМБИНИРОВАННАЯ ХИМИОТЕРАПИЯ: ДОКАЗАТЕЛЬСТВА И ОГРАНИЧЕНИЯ

Основная цель комбинированной химиотерапии при метастатическом РМЖ заключается в повышении частоты объективных ответов и сокращении времени до его достижения. Такой подход особенно значим в клинических ситуациях, требующих быстрого контроля заболевания — при висцеральном кризе, выраженной симптоматике или быстром прогрессировании опухоли [6,7].

Классические комбинации включают двойные и тройные режимы, наиболее часто — платиносодержащие (карбоплатин или цисплатин + паклитаксел), а также схемы с гемцитабином (винорельбин + гемцитабин, гемцитабин + паклитаксел). Комбинации, содержащие препараты платины, демонстрируют наибольшую эффективность у пациенток с тройным негативным (тнРМЖ) и BRCA-ассоциированным подтипов заболевания [16–18].

Результаты многочисленных рандомизированных исследований подтверждают, что применение комбинаций химиопрепаратов обеспечивает более высокие показатели ORR и безпрогрессивной выживаемости по сравнению с последовательным применением цитостатиков. Так, в мета-анализе Carrick S. и соавт., включающем 48 исследований и более 9000 пациентов, комбинированная химиотерапия обеспечивала статистически значимое увеличение ORR (HR 1,29; 95% CI 1,14–1,45; $p < 0,0001$) и время до прогрессирования заболевания (HR 0,78; 95% CI 0,74–0,82; $p < 0,00001$), однако преимущество по общей выживаемости (OS) было минимальным (HR 0,88; 95% CI 0,83–0,93;

$p < 0,00001$) [19]. При этом сравнение комбинированных режимов с монотерапией антрациклином в этом же исследовании не показало статистически значимого выигрыша в общей выживаемости (HR 0,94; 86–1,02; $p = 0,15$).

Эти данные подтверждены и более поздними исследованиями [20–21]. Комбинированные режимы действительно позволяют быстрее достичь клинического улучшения и уменьшить симптомы заболевания, что особенно важно при жизнеугрожающих проявлениях мРМЖ. Однако их применение сопровождается значительным ростом токсичности: частота нейтропении III и более степени достигает 40–60%, фебрильной нейтропении — до 10%, а прекращение терапии по причине нежелательных явлений наблюдается у 15–25% пациенток [22].

ЭФФЕКТИВНОСТЬ КОНКРЕТНЫХ ВАРИАНТОВ КОМБИНИРОВАННОЙ ХИМИОТЕРАПИИ

Между различными вариантами комбинированных режимов химиотерапии существуют значимые отличия в ожидаемой эффективности и частоте нежелательных явлений. Ниже приведены основные схемы с ключевыми показателями эффективности.

1. Комбинации с гемцитабином

Эффективность комбинации гемцитабин + паклитаксел изучалась в рандомизированном исследовании III фазы по сравнению с монотерапией паклитакселом. Комбинированный режим продемонстрировал увеличение ЧОО с 26,2% до 41,4%, медиана безпрогрессивной выживаемости составляла 4,0 до 6,1 мес, а медианы общей выживаемости с 15,8 до 18,6 мес (статистически не значимо) [20].

В исследовании F. Lobo и соавт. комбинация гемцитабина (в дозе 1200 мг/м², дни 1 и 8) и винорельбина (30 мг/м², дни 1 и 8) показала следующие результаты: ЧОО — 44% при средней длительности ответа 21 неделя [23]. Но в исследовании R. Abdayem среди тяжело предлеченных пациентов данная комбинация не привела ни к одному объективному ответу на лечение, а время до прогрессирования составило всего 2 месяца [24].

Комбинация гемцитабин + карбоплатин (GC) рассматривается как один из наиболее активных режимов у пациенток с тройным негативным раком молочной железы (TNBC), особенно при наличии BRCA1/2-мутаций. В исследовании Yardley D.A. и соавт. GC были продемонстрированы следующие результаты: ЧОО — 44%, PFS — 6,0 мес, OS — 12,6 мес [25]. В исследовании R. Lobefaro и соавт. применение схемы гемцитабин + карбоплатин в первой линии лечения привело к увеличению PFS (HR: 0,49; $p = 0,014$) и OS по сравнению со схемой паклитаксел + карбоплатин у пациентов, ранее получавших таксаны [26]. Согласно данным регистра Ontario Cancer Registry режим гемцитабин + карбоплатин

остаётся наиболее распространённой схемой второй линии у пациенток с TNBC в реальной клинической практике [27].

Комбинация гемцитабин + капецитабин исследовалась преимущественно во второй линии после антрациклиноводержащей терапии. Отмечены ЧОО — 55,2%, PFS — 11,1 мес [28]. Этот режим может рассматриваться как альтернатива таксанам у пациенток с периферической нейропатией.

Комбинация	ORR (%)	PFS (мес)	OS (мес)	Источник
Гемцитабин + паклитаксел 1-я линия	41,4%	6,1 мес	18,6 мес	K. Albain et al., 2008
Гемцитабин + винорельбин 1–2 линия	44%	—	—	F. Lobo et al., 2003
Гемцитабин + карбоплатин 1-я линия	44%	6,0 мес	12,6 мес	Yardley et al., 2018
Гемцитабин + капецитабин 1–2 линия	55,2%	11,1 мес	—	E. M. Ciruelos et al., 2009

2. Капецитабин + иксабепилон

В рандомизированном исследовании с 293 пациентками комбинация капецитабин + иксабепилон обеспечила ЧОО 46% против 24% при монотерапии капецитабином. Медиана PFS составила 5,6 месяца против 2,8 месяца ($p < 0,0001$), медиана OS — 15,1 месяца против 12,5 месяца ($p = 0,208$) [29]. Основные токсические эффекты включали нейропатию, нейтропению и ладонно-подошвенный синдром.

3. Платиносодержащие комбинации

Платиновые препараты (карбоплатин, цисплатин) в сочетании с таксантинами показали высокую эффективность у пациенток с метастатическим раком молочной железы. Например, в исследовании II фазы комбинация паклитаксела с карбоплатином обеспечила частоту объективных ответов на уровне 62%, при этом в 16% случаев был отмечен полный ответ опухоли на лечение [30]. В другом ретроспективном исследовании еженедельная терапия по схеме паклитаксел + карбоплатин привела к достижению объективного ответа у 44,7%, а медиана безпрогрессивной и общей выживаемости составила 8,6 и 23,7 месяца соответственно [31].

4. Антрациклиновые комбинации

Антрациклины остаются одной из ключевых групп цитостатиков при лечении метастатического РМЖ. Их комбинации с таксантинами и другими классами препаратов обеспечивают высокие показатели ЧОО, однако достоверное улучшение выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости наблюдается не во всех исследованиях.



Небольшое исследование комбинации доксорубицина с паклитакселом показало впечатляющую эффективность режима — объективный ответ на лечение был зафиксирован у 83 (полный ответ — у 24%), при этом медиана длительности ответа на лечение составила 11 месяцев [32]. К сожалению, в данном исследовании была отмечена высокая кардиотоксичность данного режима — снижение фракции выброса левого желудочка отмечалось у 50% пациентов. В исследовании D. Mavroudis и соавт. комбинация эпирубицина с доцетакселом показала ЧОО 51% (11% полных ответов) и медиану времени до прогрессирования 10,6 месяца [33]. При этом в рандомизированном исследовании было показано, что комбинация доцетаксела с доксорубицином превышает эффективность доксорубицина с циклофосфамидом в показателях ЧОО (59% против 49%) и времени до неудачи лечения (37,3 против 31,9 недель), но не влияет на общую выживаемость [34].

ХИМИОТЕРАПИЯ ПОСЛЕ СОВРЕМЕННЫХ АГЕНТОВ (ADC, ИММУНОТЕРАПИЯ, CDK4/6)

Ингибиторы CDK4/6 существенно улучшили исходы лечения у пациентов с гормон-положительным, HER2-отрицательным метастатическим РМЖ. Однако эффективность последующей химиотерапии может снижаться у больных, ранее получавших этот класс препаратов [35].

Согласно данным регистра PRAEGNANT, наиболее часто назначаемым препаратом после прогрессирования на фоне терапии CDK4/6-ингибиторами является капецитабин. В исследовании не выявлено статистически значимых различий в эффективности между различными вариантами химиотерапии, однако отмечалась тенденция к улучшению результатов при комбинации цитостатиков с бевацизумабом [36]. В другом анализе сообщалось, что терапия капецитабином после CDK4/6-ингибиторов обеспечивает медиану безпрогрессивной выживаемости 7,1 мес, а ЧОО составила 41,3% [43].

Появление конъюгатов антитело-препарата (T-DM1, T-DXd, сацитузумаб-говитекан) и активное внедрение иммунотерапии изменили последовательность линий лечения и поставили вопрос о роли традиционной химиотерапии после их применения. Уже есть описанные случаи последовательного применения конъюгатов с достижением объективного ответа на лечение, но эффективность химиотерапии в такой ситуации на данный момент до конца не ясна [37].

ХИМИОТЕРАПИЯ У ПАЦИЕНТОВ С МУТАЦИЯМИ BRCA1/2

Исследование TNT продемонстрировало, что у пациенток с BRCA-мутированным раком молочной железы монотерапия карбоплатином обеспечивает частоту объективного ответа на уровне 68%, что превосходит многие

комбинированные схемы. Поэтому в этой группе пациентов польза комбинированных режимов может быть ниже, чем у пациентов без BRCA1/2-мутации [38].

РОЛЬ БЕВАЦИЗУМАБА В КОМБИНАЦИЯХ

Бевацизумаб — гуманизированное моноклональное антитело, ингибирующее сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF). Оно изучалось в сочетании с химиотерапией при метастатическом РМЖ в ряде крупных рандомизированных исследований III фазы (E2100, AVADO, RIBBON-1 и др.). В совокупности результаты этих работ показали, что добавление бевацизумаба к стандартным режимам химиотерапии (паклитакселу и капецитабину) обеспечивает некоторое увеличение безпрогрессивной выживаемости и ЧОО, однако не приводит к статистически значимому улучшению общей выживаемости [39–41]. Применение бевацизумаба также сопровождалось ростом частоты специфических токсических эффектов — артериальной гипертензии, протеинурии и венозных тромбоэмболических осложнений.

На основании анализа совокупных данных, в 2011 г. управление по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA) официально отозвало показание бевацизумаба для лечения метастатического РМЖ, указав на отсутствие клинически значимого улучшения OS и несоответствие профиля нежелательных явлений и ожидаемой пользы лечения. Впоследствии в большинстве стран данный режим либо не получил устойчивой регистрационной поддержки, либо был исключен из национальных клинических рекомендаций.

Тем не менее, современные международные руководства допускают ограниченное применение бевацизумаба в отдельных клинических сценариях. Согласно рекомендациям NCCN, комбинация бевацизумаба с паклитакселом может рассматриваться у пациенток с выраженным висцеральным поражением и необходимостью быстрого контроля симптомов. В рекомендациях ESMO также допускается использование комбинаций бевацизумаба с паклитакселом или капецитабином у больных с тройным негативным раком молочной железы при наличии висцерального криза [6]. В то же время, ABC-консенсус отмечает, что только 42% экспертов поддерживают возможность применения бевацизумаба при метастатическом РМЖ, подчеркивая, что его использование должно рассматриваться строго индивидуально и преимущественно при большом объеме поражения и выраженных симптомах заболевания.

ДАННЫЕ РЕАЛЬНОЙ ПРАКТИКИ И ПАТТЕРНЫ ПРИМЕНЕНИЯ

Регистровые исследования свидетельствуют, что в рутинной практике при метастатическом РМЖ предпочтение отдается монотерапии (примерно 65–75% слу-

чаев), тогда как комбинированные режимы применяются в 25–35%. Комбинированные схемы чаще применяются в первой линии терапии при быстропрогрессирующем процессе или при висцеральном кризе. В Японии наиболее частыми вариантами первоначальной терапии являются монорежимы, причем предпочтение отдается таблетированным формам — капецитабину и S-1 [42].

Исследования предпочтений пациенток подтверждают, что большинство при прочих равных условиях отдают приоритет максимальной эффективности, однако значительная доля (до 40%) готовы выбрать менее токсичную схему ради сохранения качества жизни. При этом такие факторы, как частота визитов, способ введения (перорально или в виде внутривенной инфузии) и переносимость лечения, оказывают существенное влияние на окончательный выбор [43]. Таким образом, мнение пациента также должно быть фактором принятия решения.

УПРАВЛЕНИЕ ТОКСИЧНОСТЬЮ И ПОДДЕРЖИВАЮЩАЯ ТЕРАПИЯ

Применение комбинированных режимов химиотерапии требует более тщательного подхода к проведению сопроводительной терапии и контролю токсичности по сравнению с монотерапией. Например, в исследовании Cortes J. и соавт. комбинация иксабепилона и капецитабина приводила к развитию нейтропении 3–4 степени у 32% пациентов, тогда как при монотерапии капецитабином этот показатель составлял всего 9%. Частота фебрильной нейтропении также была выше при комбинированном лечении — 5% против 2% [44]. В связи с этим профилактическое применение гранулоцитарных колониестимулирующих факторов (Г-КСФ) и своевременная диагностика нейтропенических осложнений являются обязательными элементами сопроводительной терапии.

Анемия также чаще наблюдается при комбинированных схемах. В частности, при применении паклитаксела с бевазитумабом снижение гемоглобина до 3–4 степени

по CTCAE отмечалось у 18–20% пациенток, тогда как при монотерапии паклитакселом только у 7–9% [45].

Тошнота и рвота остаются одними из наиболее неприятных побочных эффектов химиотерапии. Комбинированные режимы, включающие высокоэметогенные препараты (например, антрациклины), вызывают тошноту и рвоту у 60–65% пациентов (3–4 степени в 3–5%) [46]. При монотерапии эти симптомы отмечаются у 25–35% пациентов, тяжелые формы встречаются крайне редко. Поэтому при комбинированной химиотерапии требуется проведение интенсивной противорвотной профилактики, соответствующей международным рекомендациям (NCCN, ESMO).

Таким образом, при выборе комбинированных режимов необходимо учитывать не только потенциальное преимущество в эффективности, но и существенно более высокий риск тяжелых побочных эффектов. Применение поддерживающей терапии (Г-КСФ, стимуляторы эритропоэза, антиэметическая терапия) и регулярный мониторинг состояния пациента позволяют снизить частоту осложнений, своевременно корректировать лечение и поддерживать качество жизни пациентов с метастатическим раком молочной железы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Монотерапия сохраняет центральную роль в лечении метастатического рака молочной железы благодаря приемлемому балансу эффективности и переносимости и доминирует в реальной практике. Комбинированные режимы остаются важным инструментом для достижения быстрого контроля заболевания при висцеральном кризе или при симптомном заболевании. Развитие новых терапевтических агентов и появление ADC, а также изменившиеся алгоритмы выбора последовательности лечения требуют дальнейших исследований, направленных на оптимизацию места комбинированной химиотерапии в лечении метастатического рака молочной железы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Breast cancer - key facts. World Health Organization. 2025. Available at: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/breast-cancer> (дата обращения: 21.10.2025).
2. Lim B., Hortobagyi G.N. Current challenges of metastatic breast cancer. *Cancer Metastasis Rev* 2016;35(4):495–514. <https://doi.org/10.1007/s10555-016-9636-y>
3. Living Beyond Breast Cancer. Breast Cancer Statistics. Available at: <https://www.lbbc.org/about-breast-cancer/what-is-breast-cancer/statistics> (дата обращения: 21.10.2025)
4. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2023 году (заболеваемость и смертность). — М.: МНИОИ им. П.А. Герцена, 2024
5. Benitez Fuentes J.D., Morgan E., de Luna Aguilar A., et al. Global stage distribution of breast cancer at diagnosis: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Oncology* 2023. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2023.4837>

6. Gennari A., André F., Barrios C.H., et al; ESMO Guidelines Committee. Clinical Practice Guideline for the diagnosis, staging and treatment of patients with metastatic breast cancer. *Ann Oncol* 2021;32(12):1475–1495. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.09.019>
7. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Breast Cancer. Version 4.2025. — NCCN, 2025. Available at: https://www.nccn.org/patients/guidelines/content/PDF/stage_iv_breast-patient.pdf (дата обращения: 21.10.2025).
8. Cardoso F., Paluch-Shimon S., Schumacher-Wulf E., et al. 6th and 7th International consensus guidelines for the management of advanced breast cancer (ABC guidelines 6 and 7). *Breast* 2024;76:103756. <https://doi.org/10.1016/j.breast.2024.103756>
9. Тюляндина С.А., Артамонова Е.В., Жигулев А.Н. и соавт. Рак молочной железы. Практические рекомендации RUSSCO, часть 1.2. Злокачественные опухоли 2024;14(3s2):32–81. <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2024-14-3s2-1.2-01>
10. Клинические рекомендации: Рак молочной железы, 2021. https://cr.menzdrav.gov.ru/preview-cr/379_4 (дата обращения: 21.10.2025)
11. Lu H., Zha S., Zhang W., et al. A systematic review and meta-analysis of nab-paclitaxel mono-chemotherapy for metastatic breast cancer. *BMC Cancer* 2021;21(1):830. <https://doi.org/10.1186/s12885-021-08441-z>
12. Blum J.L., Barrios C.H., Feldman N., 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(3):777–88. <https://doi.org/10.1007/s10549-012-2288-x>
13. Modi S., Currie V.E., Seidman A.D., et al. A phase II trial of gemcitabine in patients with metastatic breast cancer previously treated with an anthracycline and taxane. *Clin Breast Cancer*. 2005;6(1):55–60. <https://doi.org/10.3816/CBC.2005.n.009>
14. Cortes J., O'Shaughnessy J., Loesch D., 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(9769):914–23. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)60070-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60070-6)
15. Jones S.E., Erban J., Overmoyer B., et al. Randomized phase III study of docetaxel compared with paclitaxel in metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2005;23(24):5542–51. <https://doi.org/10.1200/JCO.2005.02.027>
16. Isakoff S.J. Triple-negative breast cancer: role of specific chemotherapy agents. *Cancer J* 2010;16(1):53–61. <https://doi.org/10.1097/PPO.0b013e3181d24ff7>
17. Robson M., Im S.A., Senkus E., et al. Olaparib for metastatic breast cancer in patients with a germline BRCA mutation. *N Engl J Med* 2017;377(6):523–533. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1706450>. Erratum in: *N Engl J Med* 2017;377(17):1700. <https://doi.org/10.1056/NEJMx170012>
18. Jia X., Wang K., Xu L., et al. A systematic review and meta-analysis of BRCA1/2 mutation for predicting the effect of platinum-based chemotherapy in triple-negative breast cancer. *Breast* 2022;66:31–39. <https://doi.org/10.1016/j.breast.2022.08.012>
19. Carrick S., Parker S., Thornton C.E., et al. Single agent versus combination chemotherapy for metastatic breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;2009(2):CD003372. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003372.pub3>
20. Albain K.S., Nag S.M., Calderillo-Ruiz G., et al. Gemcitabine plus Paclitaxel versus Paclitaxel monotherapy in patients with metastatic breast cancer and prior anthracycline treatment. *J Clin Oncol* 2008;26(24):3950–7. <https://doi.org/10.1200/JCO.2007.11.9362>
21. Belfiglio M., Fanizza C., Tinari N., et al.; Consorzio Interuniversitario Nazionale per la Bio-Oncologia. Meta-analysis of phase III trials of docetaxel alone or in combination with chemotherapy in metastatic breast cancer. 2012. In: Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE): Quality-assessed Reviews Internet. York (UK): Centre for Reviews and Dissemination (UK); 1995. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK97888/>
22. Truong J., Lee E.K., Trudeau M.E., Chan K.K. Interpreting febrile neutropenia rates from randomized, controlled trials for consideration of primary prophylaxis in the real world: a systematic review and meta-analysis. *Ann Oncol* 2016;27(4):608–18. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdv619>
23. Lobo F., Virizuela J.A., Dorta F.J., et al; Spanish Group for Research in Breast Cancer. Gemcitabine/vinorelbine in metastatic breast cancer patients previously treated with anthracyclines: results of a phase II trial. *Clin Breast Cancer* 2003;4(1):46–50. <https://doi.org/10.3816/cbc.2003.n.011>
24. Abdayem P., Ghosn M., Valero V., et al. Phase I and II study of gemcitabine and vinorelbine in heavily pretreated patients with metastatic breast cancer and review of the literature. *J Cancer* 2014;5(5):351–9. <https://doi.org/10.7150/jca.8304>

25. Yardley D.A., Coleman R., Conte P., et al; tnAcity investigators. nab-Paclitaxel plus carboplatin or gemcitabine versus gemcitabine plus carboplatin as first-line treatment of patients with triple-negative metastatic breast cancer: results from the tnAcity trial. *Ann Oncol* 2018;29(8):1763–1770. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdy201>
26. Lobefaro R., Mariani L., Peverelli G., et al. Efficacy and safety of first-line carboplatin-paclitaxel and carboplatin-gemcitabine in patients with advanced triple-negative breast cancer: a monocentric, retrospective comparison. *Clin Breast Cancer* 2023;23(3):e151-e162. <https://doi.org/10.1016/j.clbc.2022.12.008>
27. Brezden-Masley C., Fathers K.E., Coombes M.E., et al. A population-based comparison of treatment patterns, resource utilization, and costs by cancer stage for Ontario patients with triple-negative breast cancer. *Cancer Med* 2020;9(20):7548–7557. <https://doi.org/10.1002/cam4.3038>
28. Ciruelos E.M., Cortés J., Cortés-Funes H., et al. Gemcitabine and capecitabine in previously anthracycline-treated metastatic breast cancer: a multicenter phase II study (SOLTI 0301 trial). *Ann Oncol* 2010;21(7):1442–1447. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdp536>
29. Cortes J., O'Shaughnessy J., Loesch D., 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(9769):914–23. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)60070-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60070-6)
30. Perez E.A., Hillman D.W., Stella P.J., et al. A phase II study of paclitaxel plus carboplatin as first-line chemotherapy for women with metastatic breast carcinoma. *Cancer* 2000;88(1):124–31. [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1097-0142\(200001\)88:1<124::aid-cncr17>3.3.co;2-6](https://doi.org/10.1002/(sici)1097-0142(200001)88:1<124::aid-cncr17>3.3.co;2-6)
31. Vernieri C., Milano M., Mennitto A., et al. Antitumor activity and safety profile of weekly carboplatin plus paclitaxel in metastatic breast cancer: a ten-year, monocentric, retrospective study. *Breast Cancer Res Treat* 2017;165(2):365–373. <https://doi.org/10.1007/s10549-017-4336-z>
32. Gehl J., Boesgaard M., Paaske T., et al. Combined doxorubicin and paclitaxel in advanced breast cancer: effective and cardiotoxic. *Ann Oncol* 1996;7(7):687–93. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.annonc.a010717>
33. Mavroudis D., Papakotoulas P., Ardashian A., et al; Breast Cancer Investigators of the Hellenic Oncology Research Group. Randomized phase III trial comparing docetaxel plus epirubicin versus docetaxel plus capecitabine as first-line treatment in women with advanced breast cancer. *Ann Oncol* 2010;21(1):48–54. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdp498>
34. Nabholz J.M., Falkson C., Campos D., et al; TAX 306 Study Group. Docetaxel and doxorubicin compared with doxorubicin and cyclophosphamide as first-line chemotherapy for metastatic breast cancer: results of a randomized, multicenter, phase III trial. *J Clin Oncol* 2003;21(6):968–75. <https://doi.org/10.1200/JCO.2003.04.040>. Erratum in: *J Clin Oncol* 2003;21(10):2048
35. Choong G.M., Liddell S., Ferre R.A. L., et al. Clinical management of metastatic hormone receptor-positive, HER2-negative breast cancer (MBC) after CDK 4/6 inhibitors: a retrospective single-institution study. *Breast Cancer Res Treat* 2022;196(1):229–237. <https://doi.org/10.1007/s10549-022-06713-1>
36. Munzone E., Pagan E., Bagnardi V., et al. Systematic review and meta-analysis of post-progression outcomes in ER+/HER2- metastatic breast cancer after CDK4/6 inhibitors within randomized clinical trials. *ESMO Open* 2021;6(6):100332. <https://doi.org/10.1016/j.esmoop.2021.100332>
37. Ettorre V.M., Greenman M., Palmieri L., et al. Successful sequential use of the antibody-drug conjugate trastuzumab deruxtecan after progression on sacituzumab govitecan in a recurrent treatment-resistant ovarian cancer patient: a case report. *Cureus* 2025;17(10):e94784. <https://doi.org/10.7759/cureus.94784>
38. Tutt A., Tovey H., Cheang M.C.U., et al. Carboplatin in BRCA1/2-mutated and triple-negative breast cancer BRCA-ness subgroups: the TNT Trial. *Nat Med* 2018;24(5):628–637. <https://doi.org/10.1038/s41591-018-0009-7>
39. Miller K.D., Chap L.I., Holmes F.A., 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(4):792–9. <https://doi.org/10.1200/JCO.2005.05.098>
40. Miles D., Cameron D., Bondarenko I., et al. Bevacizumab plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel as first-line therapy for HER2-negative metastatic breast cancer (MERiDiAN): A double-blind placebo-controlled randomised phase III trial with prospective biomarker evaluation. *Eur J Cancer* 2017;70:146–155. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2016.09.024>
41. Miles D.W., de Haas S.L., Dirix L.Y., et al. Biomarker results from the AVADO phase 3 trial of first-line bevacizumab plus docetaxel for HER2-negative metastatic breast cancer. *Br J Cancer* 2013;108(5):1052–60. <https://doi.org/10.1038/bjc.2013.69>
42. Kimura T., Takami T., Piao Y., et al. Treatment patterns and clinical outcomes in patients with metastatic triple-negative breast cancer: a large-scale data analysis using the Japanese claims database. *Breast Cancer Res Treat* 2024;206(1):91–103. <https://doi.org/10.1007/s10549-024-07273-2>

43. Bland K.A., Mustafa R., McTaggart-Cowan H. Patient preferences in metastatic breast cancer care: a scoping review. *Cancers (Basel)* 2023;15(17):4331. <https://doi.org/10.3390/cancers15174331>
44. Sparano J.A., Vrdoljak E., Rixe O., 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(20):3256–63. <https://doi.org/10.1200/JCO.2009.24.4244>
45. Miller K., Wang M., Gralow J., et al. Paclitaxel plus bevacizumab versus paclitaxel alone for metastatic breast cancer. *N Engl J Med* 2007;357(26):2666–76. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa072113>
46. Hesketh P.J., Kris M.G., Basch E., et al. Antiemetics: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol* 2017;35(28):3240–3261. <https://doi.org/10.1200/JCO.2017.74.4789>

ORCID АВТОРОВ

Евсеев Владислав Николаевич
<https://orcid.org/0000>
Столяров Владимир Игоревич
<https://orcid.org/0000>
Ледин Евгений Витальевич
<https://orcid.org/0000>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Финансирование. Статья подготовлена без спонсорской поддержки.