

ХИСАМОВ А. А.
KHISAMOV A. A.

КЛИНИЧЕСКАЯ МАММОЛОГИЯ

Пероральная форма винорелбина в монотерапии распространенного рака молочной железы. Обзор литературы

Oral vinorelbine as monotherapy in treatment of advanced breast cancer. Literature review

Цитирование: KHISAMOV A. A. Oral vinorelbine as monotherapy in treatment of advanced breast cancer. Literature review. Malignant Tumours 2016; 2: 43–48.

DOI: 10.18027/2224–5057–2016–2–43–48

Резюме

Целью лечения распространенного рака молочной железы (РМЖ), помимо увеличения продолжительности жизни и увеличения длительности ремиссии, является улучшение качества жизни пациентов. На сегодняшний день определяющим в лечении пациентов с распространенным раком молочной железы является биологический подтип опухоли, а подход к выбору препаратов должен быть индивидуальным и учитывать множество факторов, включая длительность жизни без прогрессирования, уже проводившееся лечение, биологию опухоли, наличие висцеральных метастазов, характер сопутствующей патологии и пожелания пациента [1]. Все эти факторы необходимо учитывать при обсуждении вариантов последующей химиотерапии у больных с прогрессированием болезни после антрациклинов и/или таксанов.

Abstract

The aim of the treatment of advanced breast cancer, in addition to increasing of overall survival and increasing of the duration of remission, is to improve the quality of life of such patients. To date, the determining factor in the treatment of patients with advanced breast cancer is a biological type of the tumor, and the approach to the choice of chemotherapy should be individualized taking into account many factors, including the duration of progression-free survival, already provided treatment, the biology of the tumor, presence of visceral metastases, the nature of comorbidity and the patient's wishes. All these factors need to be considered when discussing the options for subsequent chemotherapy in patients with disease progression after anthracyclines and/or taxanes.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

винорелбин, рак молочной железы, монотерапия

KEY WORDS

advanced breast cancer; oral vinorelbine; monotherapy

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Хисамов Артур Альбертович – врач-хирург ГБУЗ МКНЦ ДЗМ,
e-mail: a.khisamov@mknc.ru

CONTACT INFORMATION

Khislamov Arthur A. – surgeon, Moscow Clinical Scientific
Center, e-mail: a.khisamov@mknc.ru

В настоящее время схемы лечения, основанные на производных антрациклина, являются стандартом при проведении адъювантной терапии. Ввиду риска развития кумулятивной кардиотоксичности, существует необходимость

разработки и внедрения альтернативных препаратов при лечении больных распространенным РМЖ, которые уже получили максимально допустимую дозу антрациклинов в адъювантных режимах. Таксаны находят все большее

применение в лечении ранних стадий заболевания, но ввиду их токсичности применение также является дискуссионным при лечении пациентов с прогрессированием РМЖ. Таким образом, на данный момент имеется необходимость разработки и внедрения терапии, основанной на препаратах, не являющихся производными таксанов и антрациклина [2].

Препаратами, которые в настоящее время наиболее часто используются в режиме монотерапии, являются винорелбин и капецитабин. Эффективность их была показана во второй фазе исследования EORTC10001. Пациентам назначался капецитабин в дозировке 1250 мг/м² перорально на 1–14 дни, либо винорелбин 30 мг/м² внутривенно на 1-й и 8-й дни, в обеих группах длительность цикла составляла 3 недели. Противоопухолевая активность этих препаратов была сравнима, но профиль токсичности их различался. Так, гематологическая токсичность была присуща винорелбину в большей степени, а диарея и ладонно-подошвенный синдром – капецитабину [3].

В лечении рака традиционно доминировали формы препаратов для внутривенного введения. Но на данный момент времени постоянно увеличивается количество пероральных форм препаратов, которые имеют значительные преимущества перед внутривенными формами относительно удобства и простоты использования, что обуславливает предпочтение пероральных форм пациентами [4]. Такие препараты уже широко применяются при различных опухолях (капецитабин, эрлотиниб, gefitinib, иматиниб, лопатиниб, леналидомид, талидомид, сунитиниб, сорафениб). Новые подходы в доставке активного вещества, такие как разработка гидрофильных полимерных основ препаратов, способных доставлять действующее вещество в кишечник, позволят увеличить количество пероральных форм препаратов [8].

Винорелбин – полусинтетический винкаалкалоид третьего поколения с модифицированным катарантиновым кольцом. Принцип его действия на молекулярном уровне заключается в воздействии на динамическое равновесие тубулина в аппарате микротрубочек клетки. Он ингибирует полимеризацию тубулина и связывается преимущественно с митотическими микротрубочками. Винорелбин блокирует митоз в стадии G2-M, вызывая смерть клетки в интерфазе или во время последующего митоза [9, 10, 11]. Первая пероральная форма винорелбина в капсулах из твердого геля не получила широкого применения из-за технологических особенностей. Вторая форма представляла капсулы из мягкого геля, заполненные раствором винорелбина, и также не была внедрена в клиническую практику из-за нестабильности действующего вещества. Третья форма представляет капсулы из мягкого геля, содержащие винорелбина тартрат, разведенный в растворе этанола, воды, глицерола и макрогола 400, она имеет

длительный срок годности, стабильна и коммерчески целесообразна.

Пероральная форма винорелбина быстро (1.5–3 часа) всасывается, а время полувыведения составляет около 40 часов. Винорелбин плохо связывается с белками плазмы (13%) и хорошо с тромбоцитами (78%), метаболизируется в печени, а абсолютная биодоступность составляет 40%. Прием пищи не оказывает влияния на фармакокинетический профиль пероральной формы винорелбина, а тошнота и рвота наблюдаются реже у тех пациентов, которые принимали препарат не натощак, поэтому пероральную форму винорелбина рекомендуется совмещать с легким приемом пищи. К настоящему времени идентифицированы все метаболиты винорелбина, но только один – диацетил-винорелбин – активен как у внутривенной, так и у пероральной формы препарата и метаболизируется примерно одинаково. Пероральная форма элиминируется в основном в неконъюгированной форме вместе с желчью. При этом пути метаболизма задействована CYP 3A4, изоформа цитохрома P450. Абсорбция препарата не замедлена у пациентов старшей возрастной группы. После приема внутрь, у пациентов старшего возраста концентрации винорелбина укладываются в разброс концентраций у молодых пациентов, а абсолютная биодоступность 38% статистически не отличается от таковой по сравнению с молодыми пациентами. В сравнении с внутривенной формой, пероральная демонстрирует линейную фармакокинетику с абсолютной биодоступностью в ~40%. Соответствие в дозировках между пероральной и внутривенной формой следующее: 80 мг/м² пероральной формы соответствует 30 мг/м² внутривенной, а 60 мг/м² – 25 мг/м² [12].

Цитотоксический эффект является основным в химиотерапии пациентов с гормон-нечувствительным или гормон-резистентным распространенным РМЖ. Недавние достижения в этой области включают важные исследования о влиянии интенсивности дозирования, модифицировании имеющихся препаратов с целью уменьшения побочных эффектов и разработку и внедрение пероральных форм химиопрепаратов. Возможность использования такого лечения может увеличить эффективность паллиативной терапии и увеличить общую выживаемость пациентов с распространенными формами РМЖ. За последние два десятилетия внутривенная форма винорелбина продемонстрировала высокий уровень активности с частотой ответа на лечение в 35–50% и приемлемым уровнем токсичности [13]. Пероральная форма винорелбина продемонстрировала клиническую эффективность 55,7% и выживаемость без прогрессирования заболевания 8,2 месяца [95%ДИ] в клиническом исследовании II фазы [15].

Пероральная форма винорелбина в капсулах из мягкого геля была внедрена в практику в 1994 году, когда в работе,

оценивающей оптимальную дозу препарата, исследовалась эффективность 60, 80 и 100 мг/м² в неделю у 26 пациентов с распространенным РМЖ. Фармакокинетические характеристики оценивались при первом введении препарата. Все пациенты получили перед исследованием не более чем две схемы химиотерапии. Уровень максимально переносимой дозы составил 100 мг/м² в неделю, а основными побочными эффектами, ограничивающими увеличение дозировки препарата, были нейтропения, тошнота/рвота и запоры. Побочные эффекты при дозе 80 мг/м² в неделю были хорошо корригируемыми. Тошнота, рвота и диарея встречались часто, но редко носили тяжелый характер. Противоопухолевая активность была отмечена при всех дозах препарата, а рекомендуемая для дальнейших исследований доза составляла 80 мг/м² в неделю с постоянным мониторингом количества нейтрофилов в крови. Объективный ответ опухоли на лечение был отмечен у 6 из 14 пациентов при дозировке >80 мг/м² в неделю. Профиль безопасности пероральной формы винорелбина оказался сравним с таковым у внутривенной формы [16].

Результаты исследования II фазы, в которое вошли 70 пациентов с медианой возраста 60,6 лет (34% пациентов были в возрасте 65 лет и старше), показали, что пероральная форма винорелбина продемонстрировала клиническую эффективность в 55,7% с длительностью клинической эффективности – 11,1 месяцев и выживаемость без прогрессирования заболевания 8,2 месяца [15]. В другое мультицентровое исследование II фазы были включены 131 пациент, ранее получавшие полноценное химиотерапевтическое лечение, ответ на лечение пероральной формой винорелбина составил 11%. В обоих исследованиях винорелбин был хорошо переносим пациентами. Как и при лечении внутривенной формой препарата, часто отмечалась нейтропения, а нейропатия встречалась достаточно редко. В противоположность внутривенной форме введения, тошнота, рвота и диарея встречались часто лишь при отсутствии симптоматической (антиэметической и противодиарейной) терапии [16].

В первом крупном исследовании II фазы, оценивающим эффективность, переносимость и фармакокинетический профиль пероральной формы винорелбина, было включено 64 пациента с распространенным РМЖ, получивших препарат в качестве первой линии терапии. Препарат назначался в дозе 60 мг/м² в неделю в течение первых 3 недель, с последующим повышением дозы до 80 мг/м² в неделю при отсутствии нейтропии 4 степени, либо при не более чем одном эпизоде нейтропии 3 степени. Пациенты с объективным ответом на лечение или стабилизацией заболевания продолжали получать лечение в течение ≥12 недель. Из 58 доступных оценке пациентов у 4 (6,9%) был отмечен полный ответ на лечение и у 14 (24,1%) –

частичный, с общей частотой ответа 31% (95% ДИ: 19–43%). Необходимо отметить, что большинство включенных в исследование пациентов имели метастатическое поражение печени, легких или мультиорганное поражение, являющиеся плохими прогностическими факторами. Медиана выживаемости без прогрессирования составила 17,4 недели. Не было отмечено летальных исходов вследствие лечения. Наиболее часто встречающимся побочным эффектом была нейтропения – нейтропения 4 степени отмечена у 17,2% пациентов. Тошнота и/или рвота 3 и 4 степени отмечены у 3,1% и 4,6% соответственно. У одного пациента была отмечена нейротоксичность. Анализ качества жизни при помощи опросника С30 не выявил значимого влияния терапии винорелбином перорально до лечения, спустя 8 и 16 недель после начала лечения. Такой режим терапии винорелбином является эффективным и хорошо переносимым у пациентов с распространенным РМЖ и представляет альтернативу внутривенной форме. Серийные оценки качества жизни с помощью опросника EORTC QLQ-C30 демонстрируют отличную приемлемость лечения винорелбином перорально в качестве паллиативной терапии у пациентов с распространенным РМЖ. На преимущества такого лечения не влияли симптомы, вызванные побочными эффектами, а хорошее общее состояние пациентов удавалось поддерживать на протяжении всего лечения [18].

К похожим результатам пришли авторы исследования II фазы, в которое были включены 72 пациента с распространенным РМЖ, получавшие винорелбин перорально в качестве терапии первой линии. Увеличение дозы препарата с 60 мг/м² в неделю до 80 мг/м² в неделю было успешно у 85% пациентов. Медиана числа введений препарата составила 10. Общая частота ответа на лечение составила 30%, медиана продолжительности жизни без прогрессии составила 4,6 месяцев, а медиана выживаемости – 21 месяц [19].

В исследовании, проведенном в Венском медицинском университете, представлен опыт лечения пероральной формой винорелбина у 100 пациентов. Большинство из них были позитивными по наличию рецепторов к гормонам, и все были резистентными к антрациклинам. 42% пациентов получали винорелбин в качестве первой линии терапии, 36% – в качестве второй и 22% – в качестве третьей или более. HER2-позитивные опухоли были у 24% пациентов, вследствие чего этой категории пациентов назначался трастузумаб. Общая частота ответа на лечение составила 26%, включая 4% случаев полного ответа на лечение. Медиана выживаемости без прогрессирования составила 7 месяцев, а медиана общей выживаемости – 17 месяцев. Авторами была отмечена большая эффективность пероральной формы винорелбина в качестве терапии первой линии. Из побочных эффектов 3 и 4 сте-

пени отмечена только нейтропения (18%) и тошнота/рвота (9%) [20].

В мультицентровом исследовании, проведенном в Испании, исследовали эффективность пероральной формы винорелбина. В работу было включено 45 пациентов, 53% из них были позитивными по наличию рецепторов к гормонам, и более 90% получали химиотерапию на ранних стадиях заболевания. Половина пациентов получила винорелбин в качестве первой линии терапии, вторая половина – в качестве второй линии. Медиана продолжительности лечения составила 13 недель (от 2 до 53 недель). Частота ответа на лечение (29.5%) оказалась близкой к результатам других исследований. Частота осложнений 3 и 4 степени оказалась достаточно низкой – у 7% пациентов отмечена нейтропения 3–4 степени [21].

В другом исследовании II фазы оценивалась эффективность пероральной формы винорелбина в качестве монотерапии первой линии у пациентов, получавших ранее в качестве адъювантного лечения химиотерапию антрациклинами или таксанами. В группе пациентов с неблагоприятными прогностическими факторами (у 77% диагностированы по крайней мере 3 локализации метастазов, у 81% – висцеральное поражение) отмечена достаточно высокая активность препарата – частота ответа на лечение составила 42%, а клинически положительный эффект отмечен у 69% пациентов. Медиана продолжительности жизни без прогрессирования составила 5 месяцев. Частота побочных эффектов была невысокой – у 12% отмечена лейкопения 3–4 степени [21].

Пероральная форма винорелбина в качестве монотерапии представляется оптимальным методом лечения в подгруппе пациентов, у которых основной целью лечения является контроль медленно прогрессирующего заболевания, например у пациентов с висцеральными метастазами (без жизнеугрожающих осложнений) или

у пациентов, резистентных к гормональной терапии. Согласно рекомендациям по терапии распространенного рака молочной железы ABC2, «У пациентов, предварительно принимавших антрациклины и таксаны (в условиях адъювантной терапии или метастазов) и не нуждающихся в комбинированной химиотерапии, предпочтительными вариантами являются капецитабин, винорелбин или эрибулин в качестве монотерапии» [1]. Пероральный прием винорелбина еженедельно является простым и легко достижимым методом лечения, одновременно сохраняя высокое качество жизни таких пациентов [2]. Несколько проведенных опросов показали, что при сравнимой эффективности и переносимости большинство пациентов внутривенным формам химиопрепаратов предпочитают принимать пероральные формы [5]. Пероральный прием может уменьшить тревожность у пациентов, опасаящихся внутривенных инъекций и может отсрочить необходимость использования центрального венозного катетера. Вне зависимости от того, принимается препарат дома или в лечебном учреждении, такое лечение уменьшает недостатки традиционного лечения за счет сокращения количества визитов к врачу и их продолжительности, мало влияя на повседневную активность пациентов [8].

Во многих работах прием винорелбина продолжался до установления факта прогрессии заболевания, без заранее запланированного количества циклов. Режимы химиотерапии, включающие пероральную форму винорелбина, позволяют увеличить длительность лечения вследствие их активности и отсутствия кумулятивной токсичности [2]. Приведенный обзор литературы позволяет заключить, что монотерапия пероральной формой винорелбина является эффективной и безопасной опцией в лечении пациентов с метастатическим РМЖ, облегчая проведение полноценного лечения, одновременно повышая качество жизни пациентов.

ЛИТЕРАТУРА • REFERENCES

- Cardoso F, Senkus-Konefka E, Fallowfield L, et al. Locally-recurrent or metastatic breast cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2010;21(Suppl. 5): v15–9.
- Aapro M, Finek J. Oral vinorelbine in metastatic breast cancer: a review of current clinical trial results. *Cancer Treat Rev*. 2012 Apr;38(2):120–6. doi: 10.1016/j.ctrv.2011.05.005. Epub 2011 Jul 13. Review.
- 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;17:180–5.
- Twelves C, Gollins S, Grieve R et al. A randomised cross-over trial comparing patient preference for oral capecitabine and 5-fluorouracil/leucovorin regimens in patients with advanced colorectal cancer. *Ann Oncol* 2006 17: 239–245.
- Liu G, Franssen E, Fitch MI et al. Patient preferences for oral versus intravenous palliative chemotherapy. *J Clin Oncol* 1997; 15: 110–115.

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

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 & Finck J. Cancer Treat Rev. 2012;38:120-6. 3. Bannoun J et al. Clin Lung Cancer. 2014;15:258-65. 4. Freyer G et al. J Clin Oncol. 2003;21:35-40. 5. Compone 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

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

6. Wojtacki J, Wiraszka R, Rolka-Stempniewicz G et al. Breast cancer patients' preferences for oral versus intravenous second-line anticancer therapy. *Eur J Cancer* 2006; 4 (Suppl 2): 159 (Abstr 381).
7. Fallowfield L, Atkins L, Catt S et al. Patients' preference for administration of endocrine treatments by injection or tablets: results from a study of women with breast cancer. *Ann Oncol* 2006; 17: 205–210.
8. Findlay M, von Minckwitz G, Wardley A. Effective oral chemotherapy for breast cancer: pillars of strength. *Ann Oncol*. 2008 Feb;19(2):212–22. Epub 2007 Nov 15. Review.
9. Fellous A, Ohayon R, Vacassin T, et al. Biochemical effects of vinorelbine on tubulin and associated proteins. *Semin Oncol* 1989;16(Suppl. 4).
10. Cros S, Wright M, Morimoto M, et al. Experimental antitumor activity of vinorelbine. *Semin Oncol* 1989;16(Suppl. 4).
11. Goa K, Faulds D. Vinorelbine: a review of its pharmacological properties and clinical use in cancer chemotherapy. *Drug Aging* 1994;5(3):200–34.
12. Gebbia V, Puozzo C. *Expert Opin Drug Saf.* 2005 Sep;4(5):915–28. Review.
13. Fumoleau P, Delgado DM, Delozier T et al. Phase II trial of weekly intravenous vinorelbine in firstline advanced breast cancer chemotherapy. *J. Clin. Oncol.* (1993) 11:1245–1252.
14. Garcia-Conde J, Lluch L, Martin M et al. Phase II trial of weekly IV vinorelbine in first-line advanced breast cancer chemotherapy. *Ann. Oncol.* (1994) 5(9):854–857.
15. G.G. Steger, A. Dominguez, O. Switsers, N. Dobrovolskaya, F. Giotto, I. Glogowska, N. Tubiana-Mathieu, M. Pecherstorfer, A. Ardizzoia, P. Bournoux, M. Blasinska, C. Veyret, S. Garcia, J. Dorca, C. Marth, G. Manikhas, M. Benasso, S. Protsenko G. Villanova, E. Espinosa. Phase II study evaluating oral vinorelbine as a single-agent as first-line chemotherapy for metastatic breast cancer patients with bone metastases (norbrest-228 trial): first efficacy results. *ESMO*, 2014.
16. Bonnetterre J, Chevalier B, Focan C, Mauriac L, Piccart M. Phase I and pharmacokinetic study of weekly oral therapy with vinorelbine in patients with advanced breast cancer (ABC). *Ann. Oncol.* (2001) 12(12):1683–1691.
17. Winer E, Chu L, Spicer DV. Oral vinorelbine (Navelbine) in the treatment of advanced breast cancer. *Semin. Oncol.* (1995) 22(2 Suppl. 5):72–78.
18. 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) 21(1):35–40.
19. Amadori D, Koralewski P, Tekiel A. Efficacy and safety of navelbine oral (NVBO) in first line metastatic breast cancer (MBC). *Eur. J. Cancer* (2001) 37:22 Abstract.
20. Pluschnig U, Bartsch R, Gampenrieder S, et al. Oral vinorelbine in metastatic breast cancer: the Vienna experience. *Ann Oncol* 2008;19(Suppl. 8) (abstract 160). Blancas I, Morales S, Diaz N, et al. Efficacy and safety of oral vinorelbine in first or second-line metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2010;28:15S (abstract 1090).
21. Mansour M, Haddad N. Phase II study of single agent oral vinorelbine as a first line chemotherapy for metastatic breast cancer patients previously treated with adjuvant anthracyclines and/or taxanes. *Proc 21st International Congress on Anti-Cancer Treatment*, 2010 (abstract 627).