ХИСАМОВ А. А., ПРОСТОВ М. Ю., БЯХОВ М. Ю.
KHISAMOV A. A., PROSTOV M. Y., BYAKHOV M. Y.

Применение монотерапии винорелбином в лечении метастатического рака молочной железы в г. Москве в 2015 году

Vinorelbine as a monotherapy in metastatic breast cancer treatment

Цитирование: Khisamov A. A., Prostov M. Y., Byakhov M. Y. Vinorelbine as a monotherapy in metastatic breast cancer treatment. *Malignant Tumours* 2017; 1: 78–83.

DOI: 10.18027/2224–5057–2017–1–78–83

Резюме

Цель: проанализировать результаты лечения винорелбином у пациентов с метастатическим раком молочной железы (РМЖ).

Пациенты и методы: Всего в 2015 г. в г. Москве было выявлено 5943 случаев установления диагноза РМЖ. С IV стадией заболевания наблюдалось 2378 пациентов. Из них лечение винорелбином получили 113 пациентов, получили другие виды химиотерапии – 1056 пациентов, не проводилось никакого лечения 1209 пациентам. В качестве 1-й линии терапии препарат получили 13,5% больных, 2-й линии – 59,7%, 3-й линии – 26,8%.

Результаты: При расчете доверительных интервалов 1-летней выживаемости между группой больных, получивших лечение винорелбином (ДИ 95%; 0.25–1.0), получивших другие виды лечения (ДИ 95%; 0.47–1.0) и не получивших лечения вообще (ДИ 95%; 0.32–0.49), достоверной разницы получено не было, однако, отмечена четкая тенденция к появлению разницы между группой больных, получивших винорелбин и группой пациентов, не получивших никакого лечения.

Заключение: Винорелбин является эффективным и хорошо переносимым препаратом при лечении больных с метастатическим РМЖ, однако необходимо проведение рандомизированных мультицентровых исследований с целью оценить его эффективность в качестве монотерапии у больных с метастатическим РМЖ.

Abstract

Aim: to analyze the results of treatment with vinorelbine in patients with metastatic breast cancer (BC).

Patients and methods: There were 5943 of new cases of BC in Moscow and there were 2378 patients with IV stage of the disease. 113 patients were treated with vinorelbine as a monotherapy, 1056 had other options of chemotherapy and 1209 patients had no treatment. As a first-line therapy vinorelbine was used in 13.5% of patients, as a second-line – in 59.7% and as a third-line – in 26.8%.

Results: There were no significant difference in 1-year survival between group of treatment with vinorelbine (CI 95%; 0.25–1.0), group of other options of chemotherapy (CI 95%; 0.47–1.0) and group with no treatment (CI 95%; 0.32–0.49). But there were a clear tendency of increasing of difference between vinorelbine group and group without treatment.

Conclusion: Vinorelbine is an effective and well-tolerated agent in patients with metastatic BC. But randomized multicenter trials are needed to evaluate efficacy of vinorelbine as a monotherapy.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

метастатический рак молочной железы; винорелбин; монотерапия

KEY WORDS

metastatic breast cancer; vinorelbine; monotherapy

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Хисамов Артур Альбертович – врач-хирург, Московский клинический научный центр, г. Москва, e-mail: arthisamov@mail.ru

Простов Михаил Юрьевич – медицинский статистик, фонд «Онкопрогресс», г. Москва

Бяхов Михаил Юрьевич – д.м.н., профессор, главный онколог Московской области, зам. директора по онкологии Московского клинического научного центра, г. Москва

CONTACT INFORMATION

Khislamov Artur Al'bertovich – MD surgeon, Moscow Clinical Scientific Center, Moscow, e-mail: arthisamov@mail.ru

Prostov Mikhail Yur'evich – medical statistician, «Oncoprogress Foundation», Moscow

Byakhov Mikhail Yur'evich – MD, PhD, DSc, professor, chief oncologist of Moscow region, deputy-chief in oncology in Moscow Clinical Scientific Center, Moscow

ВВЕДЕНИЕ

Рак молочной железы (РМЖ) – наиболее часто встречающееся злокачественное новообразование у женщин во всем мире, занимает второе место в структуре онкологической смертности, уступая лишь раку легкого. В течение последних 10 лет смертность от РМЖ значительно уменьшилась вследствие успехов в ранней диагностике и улучшения лечения [1]. Большинство случаев РМЖ диагностируются на ранних локализованных стадиях, а 5-летняя выживаемость приближается к 100%. В то же время, у 5–9% пациенток с впервые установленным диагнозом имеются отдаленные метастазы, а 5-летняя выживаемость составляет 26% [1, 2], у 30% пациенток с ранней стадией заболевания разовьются метастазы несмотря на лечение [3].

Наиболее активными и часто используемыми препаратами для лечения РМЖ являются антрациклины и таксаны. В то же время, потенциальная токсичность (осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы и нейтропения) должны приниматься во внимание в каждом конкретном случае [4]. Целью лечения пациенток с метастатическим РМЖ является улучшение качества и увеличение длительности ремиссии при сохранении качества жизни пациенток [5].

Для пациенток с метастатическим РМЖ, которым продолжение терапии таксанами или антрациклинами противопоказано, на сегодняшний день не существует стандартов режимов лечения [4], так как план лечения таких пациенток должен строиться на индивидуальном подходе и принимать во внимание такие факторы, как безрецидивная продолжительность жизни, предыдущие режимы лечения, биология и распространенность опухоли, наличие висцеральных метастазов, сопутствующая патология и предпочтения пациента [5], которые зачастую играют не последнюю роль [6]. Таким образом, на настоящий момент имеется необходимость подбора монотерапии для данной категории больных. Наиболее исследованными и часто применяемыми монотерапевтическими препаратами являются винорелбин и капецитабин. Их противоопухолевая активность была сравнима, но профили

токсичности различались. Так при терапии винорелбина чаще отмечалась гемотоксичность, а при терапии капецитабином – диарея и пальмарно-плантарный синдром [5].

Винорелбин показал свою эффективность и хорошую переносимость в режиме монотерапии при метастатическом РМЖ с частотой ответа на лечение в 40–60% у пациентов, ранее не получивших какого-либо лечения [7].

В данной статье, мы попытались проанализировать эффективность монотерапии винорелбином в г. Москве за 2015 год.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Анализ производился по данным Московского городского канцер-регистра. Всего в 2015 г. в г. Москве было выявлено 5943 случаев установления диагноза РМЖ, смертность от РМЖ составила 3.24%, годовичная смертность (отношение количества умерших к количеству впервые выявленных случаев) составила 6.69%; для сравнения по Российской Федерации те же показатели составили 3.42% и 6.61%. Пик заболеваемости РМЖ приходится на возрастную группу 55–65 лет (рис. 1).

Рис. 1. Распределение заболеваемости РМЖ по возрасту в г. Москве за 2015 г.

Таблица 1. Виды терапии при лечении РМЖ (количество пациентов по стадиям, 2015 год)

Стадия	не проводилось	не известно	самостоятельная	адъювантная	неоадъювантная
I	4 000	6	205	1 906	104
II	3 978	14	828	3 992	1 158
III	1 428	18	888	1 736	1 577
IV	1 209	11	953	109	107

Таблица 2. Учет прогрессирования РМЖ в г. Москве за 2015 г.

прогрессирование было установлено на динамическом осмотре, терапию не получали	644
получали терапию в связи с прогрессированием ранее установленного диагноза (архивного)	2025
получали терапию в связи с прогрессированием ранее установленного диагноза актуального	1768
Итого:	4437

Большинству пациентов с IV стадией заболевания лечение не проводилось (n=1209), в качестве самостоятельного вида лечения химиотерапию получили 953 пациента. Также необходимо отметить, что в 2015 г. было выявлено 597 случаев впервые выявленного метастатического РМЖ. Данные по виду получаемой терапии в зависимости от стадии приведены в таблице 1.

В таблице 2 приведены данные по учету прогрессирования заболевания за 2015 г.

В таблице представлены общие данные о применении препарата винорелбин в г. Москве при лечении первичных пациентов. Нет возможности достоверно распределить препарат винорелбин по формам выпуска, т. к. на сегодняшний день используются разные варианты учета.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Всего в 2015 г. в г. Москве пациенты с метастатическим РМЖ лечение винорелбином получили 113 пациентов, получили другие виды химиотерапии – 1056 пациентов, не проводилось никакого лечения 1209 пациентам. В качестве 1-й линии терапии препарат получили 13,5% больных, 2-й линии – 59,7%, 3-й линии – 26,8%. Большинство получивших препарат пациентов относилось к возрастной группе 60–64 года. Распределение пациентов с метастатическим РМЖ по возрасту в группах пациентов, получивших винорелбин, получивших другие виды химиотерапии и не получивших никакого лечения, приведено на рис. 2–4 соответственно.

В 2015 г. препарат отменялся гораздо реже в группе пациентов, получивших пероральную форму винорелби-

Рис. 2. Распределение пациентов с метастатическим РМЖ, получивших винорелбин, по возрасту, в г. Москве за 2015 г. **Рис. 3.** Распределение пациентов с метастатическим РМЖ, получивших другие виды химиотерапии, по возрасту, в г. Москве за 2015 г. **Рис. 4.** Распределение пациентов с метастатическим РМЖ, не получивших никакого лечения, по возрасту, в г. Москве за 2015 г.

Рис. 5. 1-летняя выживаемость у пациентов с РМЖ IV стадии в группе винорелбина

на, чем в группе инъекционного введения – 12% и 53% соответственно, что может косвенно указывать на большее удобство и приемлемость пациентами пероральной формы.

Также был проведен анализ 1-годовой выживаемости у пациентов, больных метастатическим РМЖ, получивших винорелбин, получивших другие схемы терапии и не получивших лечения. Графики 1-годовой выживаемости представлены на рис. 5–7.

При расчете доверительных интервалов 1-летней выживаемости между группой больных, получивших лечение винорелбином (ДИ 95%; 0.25–1.0), получивших другие виды лечения (ДИ 95%; 0.47–1.0) и не получивших лечения вообще (ДИ 95%; 0.32–0.49), достоверной разницы получено не было, однако отмечена четкая тенденция к появлению разницы между группой больных, получивших винорелбин, и группой пациентов, не получивших никакого лечения.

ДИСКУССИЯ

Выбор препарата в режиме монотерапии у пациенток с метастатическим РМЖ требует индивидуализированного подхода с всесторонней оценкой эффективности, токсичности, анамнеза пациентки и индивидуальных предпочтений с целью продления жизни и сохранения ее качества за счет уменьшения симптомов, ассоциированных с метастатической болезнью. Для больных, уже получивших химиотерапию, на сегодняшний день оптимальный режим не установлен, несмотря на то, что несколько препаратов показали противоопухолевую активность в качестве монотерапии. Комбинированная терапия обладает, как правило, большей частотой ответа на проводимое лечение и увеличивает выживаемость без прогрессии, но не улучшает общую выживаемость в сравнении с монотерапией, а также обладает большей токсичностью.

Винорелбин, в особенности его пероральная форма, широко используется для лечения метастатического РМЖ прежде всего из-за его хорошей переносимости. На на-

Рис. 6. 1-летняя выживаемость у пациентов с РМЖ IV стадии в группе лечения не винорелбином (другие режимы)

стоящий момент не проводилось исследований III фазы, оценивающих эффективность винорелбина в качестве монотерапии. В клиническом исследовании II фазы, включившем 50 пациентов с распространенным РМЖ, винорелбин назначался внутривенно на 1-й и 8-й дни трехнедельного цикла. Частота ответа на проводимую терапию составила 20%, а медиана выживаемости до прогрессии составила 115 дней [8].

Пероральная форма винорелбина в качестве монотерапии может быть оптимальным режимом лечения у пациенток, где основной целью является контроль медленно прогрессирующей болезни, в том числе у пациенток без агрессивных висцеральных метастазов, либо у пациенток, резистентных к гормональной терапии. Такое лечение может сохранить качество жизни этой категории больных [5].

В данной ретроспективной работе был проведен анализ только лишь 1-годовой выживаемости, что было продиктовано недостаточностью первичных данных. Также

нет точных сведений о частоте, виде и степени побочных эффектов, причинах отмены лечения. В настоящий момент в г. Москве внедряется система всестороннего учета выявления и лечения онкологических больных, что несомненно позволит оценивать эффективность, переносимость и экономическую целесообразность различных видов терапии, а учет такого прогностически важного критерия, как биологический тип опухоли, уже был внедрен в конце 2016 г.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Винорелбин является эффективным и хорошо переносимым препаратом при лечении больных с метастатическим РМЖ. Данные опубликованных статей позволяют заключить, что пероральные формы этого препарата являются предпочтительными для данной тяжелой категории больных.

Рис. 7. 1-летняя выживаемость у пациентов с РМЖ IV стадии в группе больных, не получивших лечения

ЛИТЕРАТУРА • REFERENCES

1. Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A. Cancer statistics, 2016. *CA Cancer J. Clin* 2016;66:7–30.
2. American Cancer Society. Cancer Facts & Figures 2016.
3. (EBCTCG) Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials.
4. Xu Y.C., Wang H.X., Tang L., Ma Y., Zhang F.C. Breast J. A systematic review of vinorelbine for the treatment of breast cancer. *Breast J.* 2013 Mar-Apr;19(2):180–8. doi: 10.1111/tbj.12071. Epub 2013 Jan 16.
5. 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.
6. Cardoso F., Costa A., Senkus E., Aapro M., André F., Barrios C.H., Bergh J., Bhattacharyya G., Biganzoli L., Cardoso M.J., Carey L., Corneliussen-James D., Curigliano G., Dieras V., El Saghir N., Eniu A., Fallowfield L., Fenech D., Francis P., Gelmon K., Gennari A., Harbeck N., Hudis C., Kaufman B., Krop I., Mayer M., Meijer H., Mertz S., Ohno S., Pagani O., Papadopoulos E., Peccatori F., Pernaut-Llorca F., Piccart M.J., Pierga J.Y., Ruco H., Shockney L., Sledge G., Swain S., Thomssen C., Tutt A., Vorobiof D., Xu B., Norton L., Winer E. 3rd ESO-ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC3). *Ann Oncol.* 2017 Jan 1;28(1):16–33. doi: 10.1093/annonc/mdw544.
7. Gregory R.K., Smith I.E. Vinorelbine—a clinical review. *Br J. Cancer* 2000;82:1907–13.
8. Toi M., Saeki T., Aogi K. et al. Late Phase II clinical study of vinorelbine monotherapy in advanced or recurrent breast cancer previously treated with anthracyclines and taxanes. *Jpn. J. Clin. Oncol.* 35(6), 310–315 (2005).