

Областное бюджетное учреждение здравоохранения  
КУРСКИЙ ОБЛАСТНОЙ КЛИНИЧЕСКИЙ ОНКОЛОГИЧЕСКИЙ  
ДИСПАНСЕР

# **Химиотерапия распространенного (метастатического) рака молочной железы: современные возможности контроля заболевания.**

Врач-онколог ХТО №2

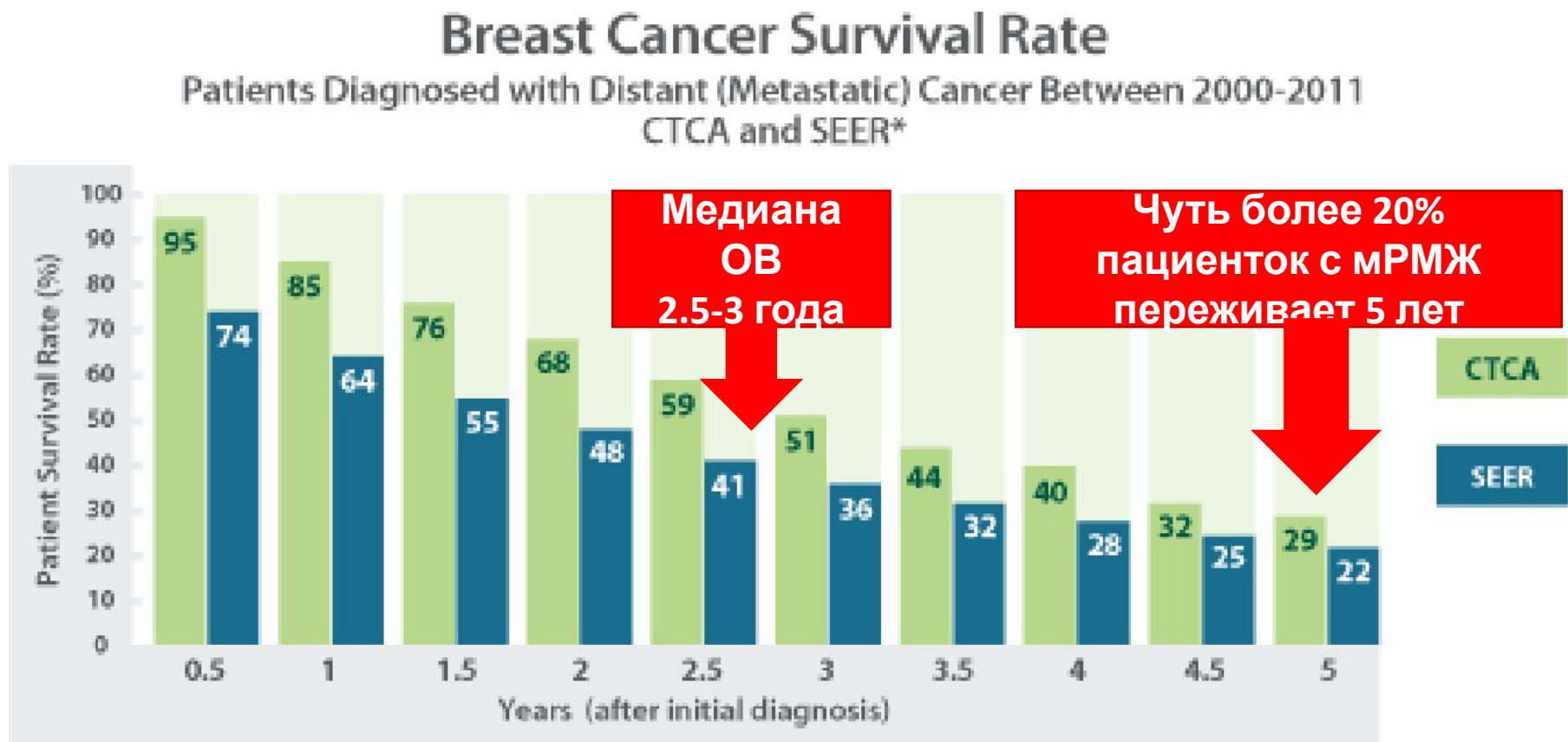
Маштапа Виктория  
Валерьевна

КУРСК 2017

# Актуальность проблемы.

- **Рак молочной железы (РМЖ)** остается ведущим злокачественным новообразованием у женщин всех стран.
- **В России** на протяжении многих лет показатель заболеваемости РМЖ остается на стабильном уровне и составляет около **50 на 100 тысяч населения**.
- Благодаря мероприятиям, направленным на выявление ранних форм заболевания, существенно снизился процент больных, у которых РМЖ выявляется на стадии метастатического процесса (**мРМЖ**).
- Однако, **с течением времени**, у большинства пациенток диагностируют **генерализацию опухолевого процесса** с появлением отдаленных

**Метастатический рак молочной железы – неизлечимое хроническое заболевание. Цель терапии – продление жизни при максимальном сохранении ее качества.**



# Молекулярно-генетические подтипы РМЖ

## Люминальный А

(РЭ+ и РП+, низкий Ki67<30%, HER2-)

## Гормонотерапия

## Люминальный В HER2-

(РЭ+ и хотя бы один из признаков:  
высокий Ki 67, низкие ПР, высокий RR).

## Гормонотерапия, химиотерапия

## Люминальный В HER2+

(РЭ+, любые ПР, любой Ki67, HER2+).

Анти-HER2-терапия +  
химиотерапия или  
гормонотерапия

## HER2-ПОЗИТИВНЫЙ

(РЭ-, РП-, HER2+).

Анти-HER2-терапия +  
химиотерапия

## Трижды-негативный

## Химиотерапия

# Алгоритм лечения мРМЖ

## Диагноз мРМЖ

Оценка статуса HER2, ГР, определение локализации и размеров очагов, безрецидивного интервала, возраста, менопаузального статуса

ГР+, нет угрозы жизни

- Позитивные ГР
- Безрецидивный интервал  $\geq 2$  г
- Ограниченное поражение
- Mts в кости, мягкие ткани, л/у

Гормонотерапия

ГР- или угроза жизни

- Массивное поражение или висцеральный криз
- Негативные ГР
- Безрецидивный интервал до 1 года

Химиотерапия

По данным международных рекомендаций – при лечении метастатического рака молочной железы необходимо рассматривать применение последовательных вариантов **химиотерапии.**

- **2016 ESMO**  
HER 2 негативный распространенный РМЖ  
HER 2 позитивный распространенный РМЖ  
Метрономная химиотерапия
- **2016 NCCN**  
HER 2 негативный инвазивный  
HER 2 позитивный инвазивный
- **2016 ASCO**  
HER 2 негативный распространенный РМЖ
- **2016 RUSSCO**  
Рецидивный и метастатический РМЖ  
В комбинации с таргетной (анти - HER2) терапией
- **2014 Ассоциация онкологов России**  
Рецидивный и метастатический РМЖ  
В комбинации с таргетной (анти - HER2) терапией

# «Идеальный» цитостатик для длительной терапии

- иметь доказанную эффективность
- быть доступным как в парентеральной, так и в пероральной форме, что исключает необходимость госпитализации и не требует инвазивных процедур
- улучшать качество жизни пациентов.

Всем этим критериям соответствует препарат



Pierre Fabre





# Винорелбин

**Винорелбин** — цитостатический лекарственный препарат из группы алкалоидов барвинка, винкаалкалоид 2-го поколения. Используется для химиотерапии рака, включая

## Винорелбин и таксаны – митотические яды с различными механизмами действия





# Винорелбин

**Винорелбин** — цитостатический лекарственный препарат из группы алкалоидов барвинка, винкаалкалоид 2-го поколения. Используется для химиотерапии рака, включая РМЖ.

**Винорелбин ингибирует полимеризацию тубулина с дифференцированной аффинностью**



Высокая селективная аффинность к микротрубочкам митотического веретена



**Высокая противоопухолевая активность**

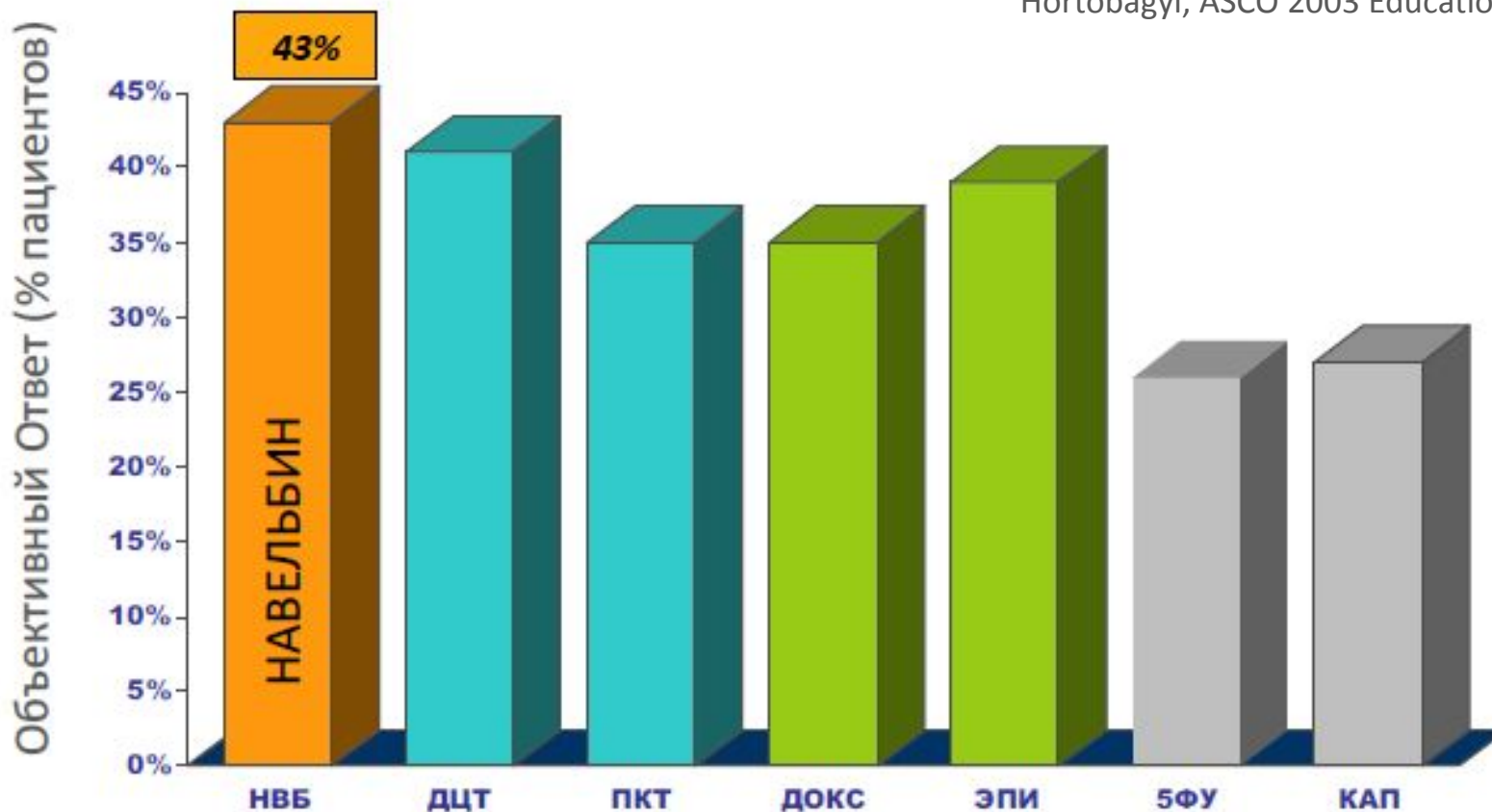


Низкая аффинность к аксональным микротрубочкам



**Низкая нейротоксичность**

# Винорелбин при I линии терапии мРМЖ опережает препараты-«конкуренты» по непрямому сравнению общего ответа. Исследование Silence.



# Высокая противоопухолевая активность Винорелбина при I линии терапии у больных мРМЖ. Исследование

Camprone.

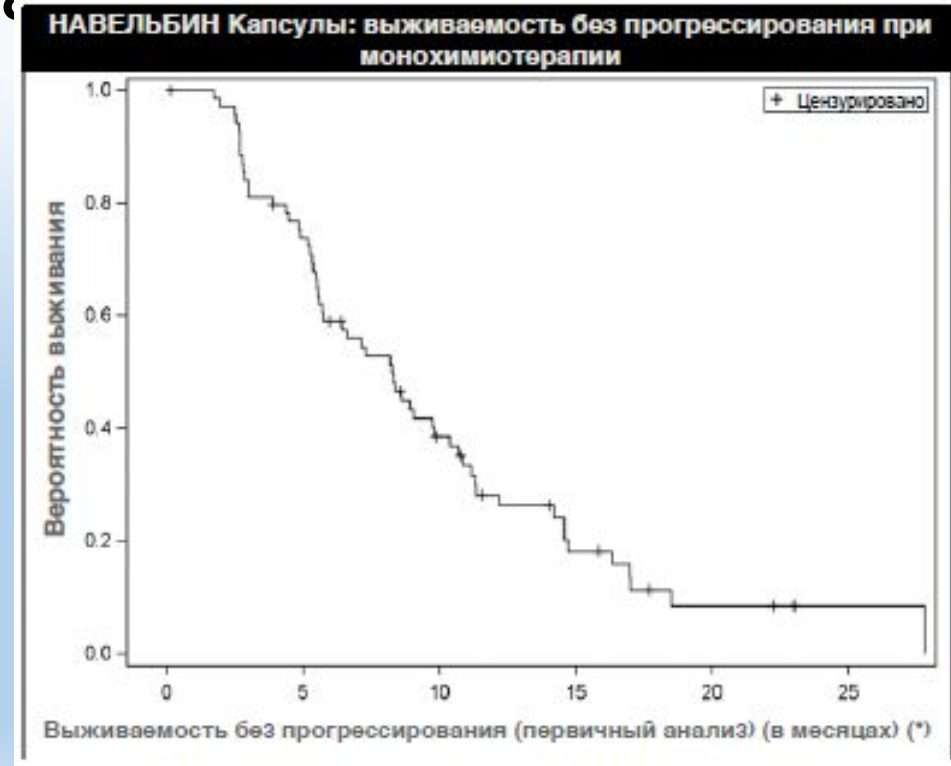
Camprone, The Breast Journal 2013

I линия терапии мРМЖ	Винорелбин по 30 мг/м <sup>2</sup> в неделю до прогрессирования заболевания, n=157
Общий ответ	41%
Общий ответ при mts в кожу	70%
Общий ответ при mts в л/у	67%
Общий ответ при mts в кости	90%
Общий ответ при mts в печень	23%
Общий ответ при mts в легкие	33%
Временная медиана полного ответа	7.9 месяцев
Медиана общей выживаемости	18 месяцев

# Высокая противоопухолевая активность Винорелбина при монотерапии у больных мРМЖ.

## Исследование Steger

- 70 пациентов (n=70).
- Медиана выживаемости без прогрессирования – **8.2 месяца**
- Клиническая эффективность **55.7%**
- (00 + 40 + стабилизация не менее чем на 24 нед.)
- 2/3 пациентов имели возможность проходить 6 четырехнедельных циклов (69%).
- 79% пациентов повысили дозу до стандартных 26 мг/м<sup>2</sup>

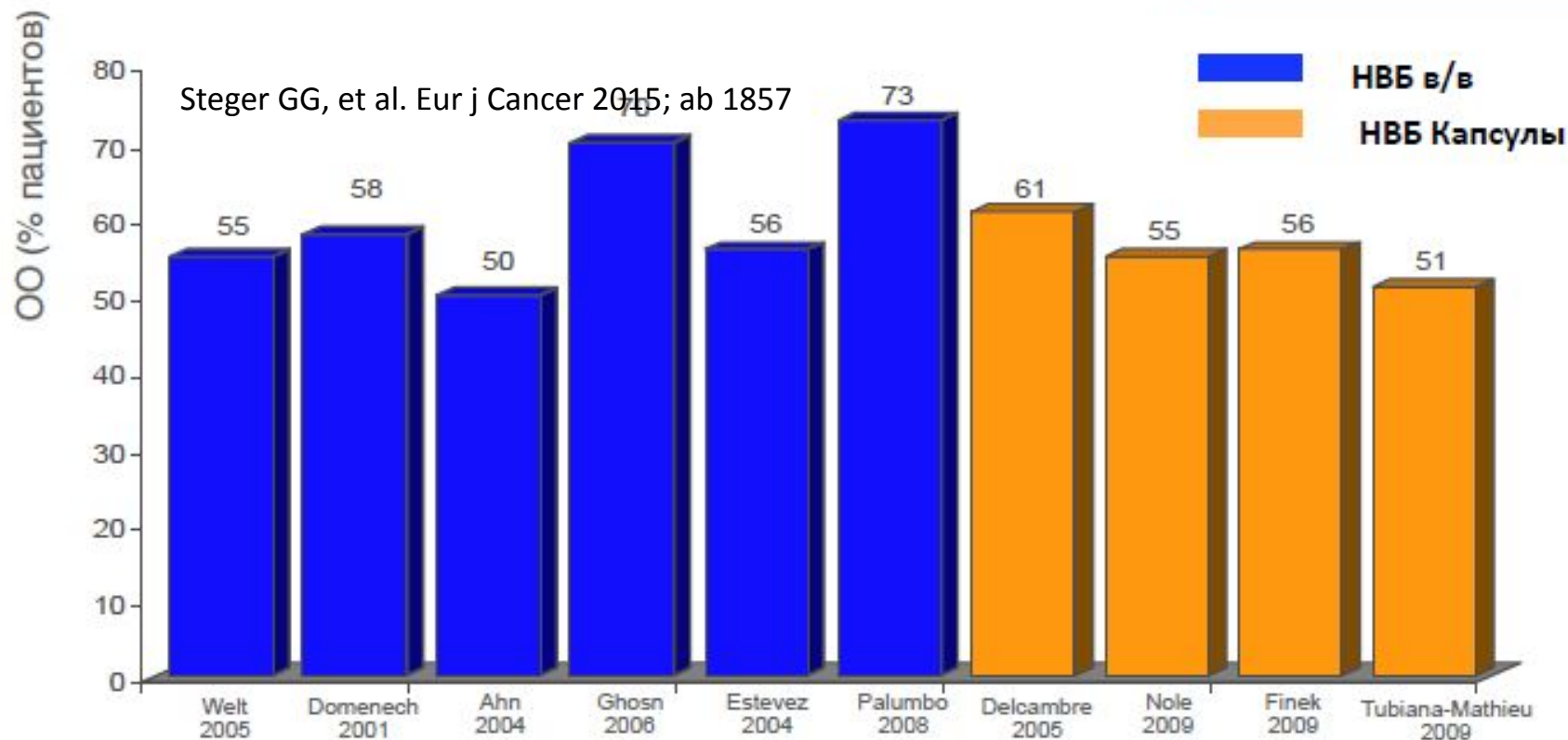


Steger GG, et al. Eur j Cancer 2015; ab 1857

# Общий ответ при монотерапии Винорелбином у больных мРМЖ в капсулах и при в/в введении. Исследование Steger.

Исследования II фазы

ОО: [50% – 73%]



Burstein, JCO 2001\* ; Jahanzeb, The Oncologist 2002 ; Burstein, JCO 2003 ; Bayo, SABCS 2004\*

Chan, BJC 2006 ; Bernardo, EBCC 2008 ; Bartsch, BCRT 2007 ; Bernardo, EBCC 2008 ; Heinemann, Annals of Oncology 2010

# Винорелбин в капсулах + капецитабин не уступает по эффекту схеме доцетаксел + капецитабин

при терапии мРМЖ. Исследование Steger

Рандомизированное исследование II фазы (3-нед. циклы)	Доцетаксел 75мг/м <sup>2</sup> Д 1 + капецитабин 2000 мг/м <sup>2</sup> Д 1 – 14	НАВЕЛЬБИН Кап. 80 мг/м <sup>2</sup> Д 1, 8 + капецитабин 2000 мг/м <sup>2</sup> день 1 - 14	НВБ Кап. (3 цикла) → Капецитабин (3 цикла) → НВБ Капсулы (3 цикла) → ...
КЗ	71 %	71 %	37 %
ОО	35 %	32 %	9 %
ВБП	8.9 мес.	7.2 мес.	3.4 мес.
Медиана ВДН	4.3 мес.	5.6 мес.	3.0 мес.
Медиана ОВ	24.2 мес.	22.2 мес.	19.4 мес.

ОО – общий ответ, ВБП – время без прогрессирования, ОВ – общая выживаемость



**Винорелбин в капсулах + капецитабин** может быть альтернативной комбинированной схемой на основе таксанов при терапии мРМЖ.  
Исследование Steger.

Рандомизированное исследование II фазы (3-нед. циклы)	НАВЕЛЬБИН Капсулы 80 мг/м <sup>2</sup> Д 1, 8 + Капецитабин 2000 мг/м <sup>2</sup> Дни 1 - 14	Гемцитабин 1000 мг/м <sup>2</sup> Д 1, 8 + Паклитаксел 175 мг/м <sup>2</sup> Д 1	Гемцитабин 1000 мг/м <sup>2</sup> Д 1, 8 + Доцетаксел 75 мг/м <sup>2</sup> Д 1
КЗ	<b>74 %</b>	78 %	80 %
ОО	<b>33 %</b>	24 %	50 %
ВБП	<b>7.6 мес.</b>	9.0 мес.	11.4 мес.
Медиана ВДН	<b>4.6 мес.</b>	4.8 мес.	5.2 мес.
Медиана ОВ	<b>30.2 мес.</b>	29.6 мес.	31 мес.

ОО – общий ответ, ВБП – время без прогрессирования, ОВ – общая выживаемость



# Исследование Steger.

## Винорелбин в капсулах + капецитабин: меньший процент побочных явлений,

Рандомизированное исследование II фазы ст.3-4, % пациентов	НАВЕЛЬБИН Капсулы + Капецитабин	Гемцитабин + Паклитаксел	Гемцитабин + Доцетаксел
Нейтропения	50%	46%	86%
Фебрильная нейтропения	4 пациента	0	3 пациента
Анемия	<b>2%</b>	4%	8%
Тошнота	8%	4%	2%
Рвота	10%	2%	2%
Диарея	6%	4%	2%
Усталость	<b>10%</b>	12%	22%
Алопеция (ст. 2)	<b>8%</b>	72%	76%

особенно таких, как анемия, алопеция и общая усталость.

# Винорелбин в комбинации с трастузумабом: альтернативный вариант I линии терапии HER2+ мРМЖ.

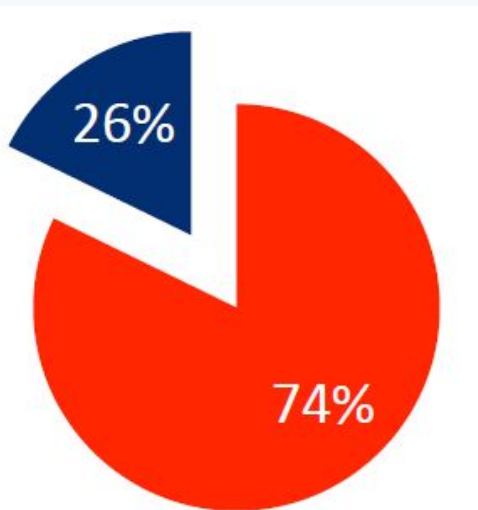
Anderson, 2011; Bergen, 2014

HERNATA III фаза (3-нед. циклы)	НАВЕЛЬБИН 30-35 мг/м <sup>2</sup> День1, 8 + Трастузумаб 8→6 мг/кг День1	Доцетаксел 100 мг/м <sup>2</sup> День1 + траст. 8→6 мг/кг День1
ОО	59.3%	59.3%
КЗ	75.6%	75.5%
Медиана ВДН	7.7 мес.	5.6 мес.
ВБП	15.3 мес.	12.4 мес.
МВ	38.8 мес.	35.7 мес.

ОО – общий ответ, ВБП – время без прогрессирования, МВ – медиана выживаемости, ВДН – время до неуплачи

# Винорелбин в капсулах:

доказанная эффективность в различных клинических ситуациях мРМЖ.



74 % пациентов предпочитают **Винорелбин** в капсулах.

Медленно прогрессирующий РМЖ HER2-

НАВЕЛЬБИН Капсулы в монотерапии

Агрессивный РМЖ HER2-

НАВЕЛЬБИН Капсулы + Капецитабин

HER2+ РМЖ

НАВЕЛЬБИН Капсулы + Трастузумаб

# Винорелбин капсулы в России

- Навельбин (винорелбин) – форма выпуска по 20мг и 30мг капсулах.
- Биодоступность капсул Навельбин = 40%.
- Эквивалентность доз для пероральной и в/в форм Навельбина:  $60 (80) \text{ мг/м}^2 = 25 (30) \text{ мг/м}^2$ .
- Показания к применению мРМЖ и НМРЛ.
- Срок годности – 3 года.
- Условия хранения от  $+2^{\circ}\text{C}$  до  $+8^{\circ}\text{C}$ .



**Режим дозирования пероральной формы Навельбина для монорежима**  
–  
**первые 3 приема 60 мг/м<sup>2</sup>, затем – решение вопроса о увеличении дозы до 80 мг/м<sup>2</sup>**

# Кто нуждается в ХТ Винорелбином при мРМЖ.

- Трижды-негативный мРМЖ
- Большинство больных с HER2+ мРМЖ
- Висцеральный криз
- Гормонорезистентность
- Все остальные пациенты на более поздних этапах лечения.

# В каких режимах ХТ может применяться Винорелбин при мРМЖ.

- В монорежиме.
- В комбинации с другим цитостатиком капецитабином (возможна полностью пероральная ХТ при необходимости назначения комбинированных схем).
- В комбинации с трастузумабом при HER2+ мРМЖ.

# Выводы:

1. Пероральные цитостатики (**Винорелбин**) могут быть предложены в течении значительно большего периода времени, чем традиционные антрациклины или таксаны.
2. Пролонгированная ХТ **Винорелбином** достоверно увеличивает продолжительность жизни больных мРМЖ.
3. Препарат **Винорелбин** характеризуется гибким и удобным режимом дозирования, высокой доступностью и процентом ответа, высокой эффективностью при сохранении высокого качества жизни.



**Спасибо за  
внимание!**