

## Место пегилированного липосомального доксорубина в терапии метастатического рака молочной железы

Е. В. Артамонова

ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478, Москва, Каширское шоссе, 23

Контакты: Елена Владимировна Артамонова artamonovae@mail.ru

Обзор посвящен исследованиям пегилированного липосомального доксорубина (ПЛД) при метастатическом раке молочной железы (мРМЖ), включая монотерапию 1-й линии, «поддерживающую» терапию, комбинации с другими цитостатиками, режимы с трастузумабом при HER-2-позитивном подварианте, а также «терапию спасения» при интенсивно предлеченных формах заболевания. Показано, что ПЛД не уступает обычным антрациклинам по эффективности и значительно превосходит их по безопасности, особенно у больных с высоким риском кардиальных осложнений; отсутствие кумулятивной токсичности и предельно допустимой дозы позволяет проводить терапию до прогрессирования, использовать препарат в качестве «поддержки», а также эффективно и безопасно комбинировать ПЛД с трастузумабом при HER-2-позитивном мРМЖ. Клиническая польза от назначения ПЛД не зависит от чувствительности к обычным антрациклинам. Препарат является также важной опцией лечения таксан-рефрактерного мРМЖ.

**Ключевые слова:** метастатический рак молочной железы, антрациклины, пегилированный липосомальный доксорубин

DOI: 10.17 650/1994-4098-2016-12-2-35-45

### Place of pegylated liposomal doxorubicin in the therapy of metastatic breast cancer

E. V. Artamonova

N. N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Ministry of Health of Russia; 23 Kashirskoe Shosse, Moscow, 115478, Russia

The review deals with trials of pegylated liposomal doxorubicin (PLD) used to treat metastatic breast cancer (mBC), including first-line monotherapy, maintenance therapy, combinations with other cytostatics, trastuzumab regimens for a HER-2-positive subvariant, and rescue therapy for intensively pretreated forms of the disease. PLD is shown to be highly competitive with conventional anthracyclines in efficacy and to greatly surpass them in safety particularly in patients at high cardiac risk; the lack of cumulative toxicity and maximum allowable dose makes it possible to perform therapy until the disease progresses, to use the drug as a support, and to effectively and safely combine PLD with trastuzumab in HER-2-positive mBC. A clinical benefit from the administration of PLD does not depend on susceptibility to anthracyclines. The drug is also an important treatment option for taxane-refractory mBC.

**Key words:** metastatic breast cancer, anthracyclines, pegylated liposomal doxorubicin

#### Введение

Метастатический рак молочной железы (мРМЖ) продолжает оставаться неизлечимым заболеванием, и лишь небольшая часть пациенток, как правило, с гормонозависимым типом опухоли, может рассчитывать на значительную продолжительность жизни от момента выявления диссеминации. Благодаря научным достижениям последних 2 десятилетий в арсенале онкологов появилось большое число новых лекарственных агентов, включающих биологические таргетные препараты. Это позволило улучшить контроль роста опухоли и увеличить выживаемость, однако в целом наши успехи в лечении мРМЖ можно оценить как незначительные: медиана выживаемости больных составляет на сегодняшний день 24–36 мес и только 24 % живут более 5 лет [1].

Кроме увеличения продолжительности жизни важнейшей целью является сохранение ее качества, которое может значительно снизиться в результате нежелательных явлений на фоне применения цитостатиков. Комбинации являются более токсичными, чем монотерапия, и при этом не имеют доказанных преимуществ в отношении увеличения общей выживаемости (ОВ), поэтому при мРМЖ рекомендовано последовательное назначение монорежимов, по крайней мере начиная со 2-й линии лечения. Так как комбинации обеспечивают большую частоту объективного ответа (ЧОО), эту стратегию следует рассматривать при быстром прогрессировании болезни и наличии угрожающих жизни висцеральных метастазов [2–7].

Не менее серьезным является вопрос о том, когда специфическое противоопухолевое лечение должно

быть остановлено. Считается доказанным, что при отсутствии ответа на 3 последовательные линии химиотерапии (ХТ) дальнейшее назначение цитостатиков при мРМЖ является нецелесообразным, симптоматическое лечение рекомендовано также для предлеченных пациенток со статусом по шкале ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group)  $\geq 3$  [8]. Во всех остальных случаях ХТ может даже повысить качество жизни больных за счет эффективного контроля симптомов опухолевого процесса. Подтверждением этого факта может служить результат рандомизированного проспективного одноцентрового исследования по оценке качества жизни интенсивно предлеченных больных мРМЖ ( $n = 252$ ), рандомизированных на проведение очередной линии ХТ или наилучшее поддерживающее лечение. Анализ опросников EORTC QLQ-C30 и QLQ-BR23 показал, что качество жизни было достоверно выше в группе ХТ ( $p = 0,008$ ) [9].

#### **Выбор 1-й линии химиотерапии метастатического рака молочной железы**

Антрациклины и таксаны являются основой 1-й линии ХТ мРМЖ у пациенток, которые не получали эти препараты в неоадьювантных/адьювантных программах, а также в тех случаях, когда время от окончания лечения до прогрессирования не позволяет уверенно высказаться о наличии резистентности.

#### **Влияние подтипа рака молочной железы на выбор 1-й линии химиотерапии**

Должен ли влиять подтип рака молочной железы (РМЖ) на выбор режима ХТ? Достаточно долго в литературе обсуждался вопрос о возможных преимуществах производных платины при трижды негативном и *BRCA*-ассоциированном подвариантах мРМЖ. Точка в дискуссии была поставлена А. Tutt и соавт. в 2014 г. на симпозиуме по РМЖ в Сан-Антонио [10]. В рандомизированном исследовании III фазы TNT ( $n = 376$ ) авторы сравнили эффективность карбоплатина АУС 6 и доцетаксела 100 мг/м<sup>2</sup> 6 курсов каждые 3 нед в 1-й линии ХТ трижды негативного и *BRCA1/2*-позитивного мРМЖ. Необходимо отметить, что все опухоли с мутацией *BRCA1* были трижды негативными, тогда как при мутациях *BRCA2* встречались эстроген-позитивные случаи. После прогрессирования в исследовании разрешался перекрест (т.е. переход на лечение другой группы), первичной конечной точкой была ЧОО во всей популяции, вторичными — выживаемость без прогрессирования (ВБП), ОВ, ЧОО после перекреста и токсичность. При оценке всей популяции достоверных различий в эффективности карбоплатина и доцетаксела не отмечено: ЧОО составила 31,4 и 35,6 % соответственно ( $p = 0,44$ ), медианы ВБП — 3,1 и 4,5 мес, медианы ОВ — 12,4 и 12,3 мес, однако результаты подгруппового анализа оказались весьма интересными. При наличии мутации *BRCA*

карбоплатин превосходил доцетаксел по непосредственной эффективности (ЧОО 68,0 и 33,3 % соответственно;  $p = 0,03$ ) и ВБП (медианы ВБП 6,8 и 4,8 мес соответственно). Напротив, в группе трижды негативного мРМЖ без мутации *BRCA* карбоплатин несколько уступал доцетакселу по всем оцениваемым показателям (ЧОО 28,1 и 36,6 %, медианы ВБП 3,1 и 4,6 мес соответственно).

Таким образом, стратегия выбора 1-й линии терапии трижды негативного мРМЖ без мутации *BRCA* не отличается от всей популяции, в первую очередь решается вопрос о назначении антрациклинов и/или таксанов. В случае гормонозависимого мРМЖ при отсутствии висцерального криза лечение начинается с гормонотерапии, однако при развитии гормонорезистентности, а также в случае висцерального криза пациенток переводят на ХТ, которая проводится по общим правилам [7].

#### **Антрациклины в сравнении с таксанами в 1-й линии терапии метастатического рака молочной железы**

Как отмечено выше, предпочтительным вариантом выбора терапии мРМЖ является последовательное назначение цитостатиков в монорежимах. Возникает вопрос: что выбрать при отсутствии данных, подтверждающих резистентность, — таксан или антрациклин?

В метаанализе 2008 г. оценили эффективность антрациклинов, таксанов и комбинаций на их основе в 1-й линии терапии мРМЖ [11]. Оказалось, что в монорежиме таксаны не превосходят антрациклины по ЧОО (33 и 38 % соответственно; отношение рисков (ОР) 1,29; 95 % доверительный интервал (ДИ) 0,99–1,70;  $p = 0,063$ ) и ОВ (медианы 19,5 и 18,6 мес соответственно; ОР 1,01; 95 % ДИ 0,88–1,16;  $p = 0,90$ ) и даже достоверно уступают антрациклинам по ВБП (медианы 5,1 и 7,2 мес соответственно; ОР 1,19; 95 % ДИ 1,04–1,36;  $p = 0,011$ ). Комбинации таксанов с антрациклинами значительно увеличивают как общую эффективность лечения, так и время до прогрессирования болезни по сравнению с антрациклинсодержащими схемами без таксанов, но не влияют на ОВ. Отсутствие различий в продолжительности жизни в обоих случаях может быть связано с перекрестом (последующим назначением таксанов после прогрессирования на антрациклинсодержащих режимах).

#### **Оптимальная продолжительность одной линии терапии метастатического рака молочной железы**

Вопрос о продолжительности одной линии терапии у больных с объективной регрессией или стабилизацией долгое время оставался предметом для дискуссий, и мы могли лечить пациентку до достижения какого-то определенного числа курсов (обычно 6), продолжать ХТ, пока нарастает эффект, или лечить

непрерывно до прогрессирования болезни. Ранее считалось, что пролонгированная («поддерживающая») терапия может увеличить время до прогрессирования, однако ухудшает качество жизни, а ее влияние на ОВ долгое время оставалось неясным [12].

Для определения оптимальной длительности одной линии ХТ мРМЖ и оценки влияния продленной ХТ на ОВ был проведен метаанализ рандомизированных исследований, данные которого представлены на ASCO в 2010 г., а затем опубликованы в виде статьи [13].

В отобранных для анализа исследованиях после проведения определенного числа циклов полихимиотерапии (ПХТ) в контрольной группе лечение прекращали, а в экспериментальной в зависимости от исследования либо продолжали ту же самую ПХТ, либо переводили больных на «поддерживающую» монотерапию одним из цитостатиков. В метаанализ включено 11 рандомизированных контролируемых исследований с данными 2269 пациенток. Впервые показано, что пролонгированная ХТ 1-й линии ассоциируется с достоверным увеличением ВБП (ОР 0,66; 95 % ДИ 0,61–0,72;  $p < 0,001$ ) и ОВ (ОР 0,92; 95 % ДИ 0,67–0,90;  $p = 0,046$ ) больных мРМЖ.

Результаты метаанализа о влиянии пролонгированной ХТ на продолжительность жизни больных мРМЖ нашли свое отражение в последних рекомендациях европейских экспертов, представленных на 3-й Международной консенсусной конференции по лечению мРМЖ 5–7 ноября 2015 г. в Лиссабоне. В итоговом докладе F. Cardoso сказано, что *каждый режим ХТ следует проводить до прогрессирования или неприемлемой токсичности*. Однако лишь незначительная часть химиопрепаратов может применяться в течение длительного периода. Так, применение обычных антрациклинов ограничено кумулятивной кардиотоксичностью и, соответственно, предельно допустимой дозой препаратов, использование таксанов – периферической полинейропатией и т. д. С этих позиций очень важен поиск цитостатиков, которые можно эффективно и безопасно применять в течение более длительного времени. Одним из таких цитостатиков является пегилированный липосомальный доксорубин (ПЛД).

#### **Пегилированный липосомальный доксорубин в терапии метастатического рака молочной железы**

Как показано в обсужденном ранее метаанализе, антрациклины в монорежиме являются эффективной опцией терапии мРМЖ, однако их применение ограничено предельно допустимой дозой. В отличие от стандартных антрациклинов, ПЛД благодаря своей уникальной формуле обладает благоприятным профилем кардиобезопасности и не имеет предельно допустимой дозы.

#### **Пегилированный липосомальный доксорубин в монорежиме в 1-й линии терапии метастатического рака молочной железы**

В рандомизированном международном многоцентровом открытом исследовании III фазы ПЛД в дозе 50 мг/м<sup>2</sup> 1 раз в 4 нед сравнили с обычным доксорубином 60 мг/м<sup>2</sup> 1 раз в 3 нед в 1-й линии терапии местно-распространенного РМЖ или мРМЖ ( $n = 509$ ) [14]. Допускалась предшествующая адъювантная терапия антрациклинами с суммарной дозой доксорубина  $\leq 300$  мг/м<sup>2</sup> и свободным от ХТ интервалом  $\geq 12$  мес. Включались пациентки с исходно нормальной функцией сердца, конечными точками были ВБП (дизайн non-inferior, т. е. «не уступает по ВБП») и кардиотоксичность.

Эффективность ПЛД и обычного доксорубина оказалась сопоставимой по всем оцениваемым показателям, включая ВБП (медианы 6,9 и 7,8 мес соответственно), ОВ (медианы 21 и 22 мес соответственно) и ЧОО (33 и 38 % соответственно) (табл. 1). Кривые ВБП были практически идентичными (рис. 1), а вот результаты по кардиобезопасности значительно различались (табл. 2). ПЛД, в отличие от обычного доксорубина, характеризовался очень низкой частотой развития сердечно-сосудистых осложнений, а случаев кардиотоксичности с симптомами застойной сердечной недостаточности на фоне терапии ПЛД не зарегистрировано (см. табл. 2). В целом риск кардиотоксичности был в 3 раза выше у больных, получающих обычный доксорубин, по сравнению с ПЛД (ОР 3,16;  $p < 0,001$ ).

**Таблица 1.** Сравнение пегилированного липосомального доксорубина и обычного доксорубина в терапии метастатического рака молочной железы: результаты рандомизированного исследования III фазы (эффективность)

Показатель	Пегилированный липосомальный доксорубин ( $n = 254$ )	Доксорубин ( $n = 255$ )
Выживаемость без прогрессирования:		
медиана, мес	6,9	7,8
отношение рисков (95 % доверительный интервал)	1,00 (0,82–1,22)	
Общая выживаемость:		
медиана, мес	21	22
отношение рисков (95 % доверительный интервал)	0,94 (0,74–1,19)	
Частота объективного ответа, %	33	38

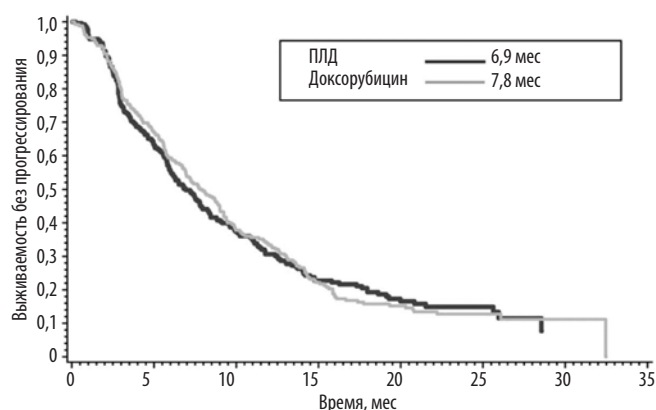


Рис. 1. Пегелированный липосомальный доксорубин (ПЛД) vs обычный доксорубин (III фаза): выживаемость без прогрессирования [14]

Таблица 2. Анализ случаев кардиотоксичности пегелированного липосомального доксорубина и обычного доксорубина в рандомизированном исследовании III фазы [14]

Случаи кардиотоксичности	Пегелиро- ванный липосо- мальный доксорубин (n = 254)	Доксо- рубин (n = 255)
Кардиотоксичность (снижение фракции выброса левого желудочка), %	4	19
Кардиотоксичность с симптомами ЗСН*, %	0	4
Кардиотоксичность без симптомов ЗСН, %	4	15
Только признаки и симптомы ЗСН, %	< 1	< 1

\*ЗСН — застойная сердечная недостаточность.

Особый интерес представляют данные подгруппового анализа кардиотоксичности у больных с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений. Как известно, в России средний возраст заболевших РМЖ 61,4 го-

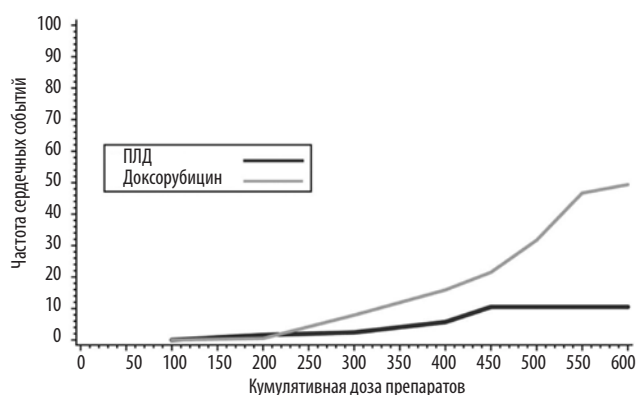


Рис. 2. Частота сердечных событий в зависимости от кумулятивной дозы препаратов: на фоне терапии пегелированным липосомальным доксорубином (ПЛД) дальнейшего увеличения риска кардиотоксичности не происходит [14]

да [15], поэтому значительную часть контингента больных, получающих ХТ, составляют пациентки с сопутствующей сердечно-сосудистой патологией. В этом исследовании факторами риска кардиальных осложнений считали предшествующую лучевую терапию на средостение, возраст старше 65 лет, сердечную патологию в анамнезе (инфаркт миокарда, аритмию или стенокардию), а также гипертензию или требующий лечения диабет. Кроме того, были выделены подгруппы больных старше 65 лет или с предшествующей адъювантной терапией антрациклинами. Высокий уровень безопасности при применении ПЛД (в отличие от обычного доксорубина) продемонстрирован во всех анализируемых подгруппах (табл. 3). Для пациенток с предшествующей терапией антрациклинами назначение обычного доксорубина по сравнению с ПЛД увеличивало риск кардиальных осложнений более чем в 7 раз, а общая частота сердечных событий на фоне лечения доксорубином достигла неприемлемой цифры 38 % против 2,7 % на фоне ПЛД (см. табл. 3).

Необходимо также отметить, что кривая сердечных событий при применении ПЛД достаточно быстро выходит на плато и дальнейшего увеличения риска кардиальных осложнений не происходит в отличие от традиционного доксорубина (рис. 2).

Таблица 3. Кардиотоксичность в подгруппах больных с высоким риском сердечных осложнений

Подгруппа	Пегелированный липосомальный доксорубин, %	Доксорубин, %	Отношение рисков (95 % доверительный интервал)
Возраст $\geq 65$ лет	0	13,6	—
Наличие факторов риска кардиальных осложнений	4,3	21,0	2,7
Предшествующая терапия антрациклинами	2,7	38,0	7,27 (0,93–56,8)

Таким образом, в рандомизированном исследовании III фазы была подтверждена сопоставимая эффективность и высокая кардиобезопасность ПЛД. Отсутствие кумулятивной токсичности и предельно допустимой дозы делает этот препарат одним из немногих кандидатов для длительного применения в качестве монотерапии мРМЖ.

Монотерапия капецитабином является одним из вариантов выбора у пожилых пациенток с мРМЖ. Данные о хорошей переносимости ПЛД послужили основой для проведения рандомизированного исследования III фазы OMEGA по сравнению ПЛД и капецитабина в 1-й линии ХТ больных мРМЖ пожилого возраста ( $\geq 65$  лет, из них 54 %  $\geq 75$  лет) [16].

Включено 78 пациенток, рандомизированных на 6 циклов ПЛД (45 мг/м<sup>2</sup> 1 раз в 4 нед) или 8 циклов капецитабина (1000 мг/м<sup>2</sup> 2 раза в день с 1-го по 14-й дни каждые 3 нед). Медиана интенсивности полученной дозы цитостатиков была одинаковой, показатели эффективности (и токсичности) существенно не различались: медианы ВВП в группах ПЛД и капецитабина составили 5,6 и 7,7 мес соответственно ( $p = 0,011$ ), медианы ОВ – 13,8 и 16,8 мес соответственно ( $p = 0,59$ ). Только 1 из 10 пациенток старше 80 лет завершила планируемую терапию. Авторы делают вывод о сопоставимой эффективности и приемлемой переносимости монотерапии капецитабином или ПЛД у больных пожилого возраста, за исключением подгруппы старше 80 лет.

#### Пегилированный липосомальный доксорубицин в «поддерживающей» терапии метастатического рака молочной железы

Пролонгированная терапия достоверно увеличивает продолжительность жизни больных мРМЖ [13], однако применение большинства цитостатиков не может быть безопасно продолжено до прогрессирования болезни. Поэтому в рандомизированном исследовании III фазы GEICAM 2001–01 оценили эффектив-

ность ПЛД в качестве «поддерживающего» лечения мРМЖ после 6 циклов индукционной ХТ антрациклинами и таксанами [17]. На 1-м этапе в исследование было включено 288 пациенток, которым проводили лечение по схеме: 3 цикла доксорубицина 75 мг/м<sup>2</sup>, затем 3 цикла доцетаксела 100 мг/м<sup>2</sup> каждые 3 нед. При отсутствии прогрессирования после 6 циклов ХТ ( $n = 155$ ) больных рандомизировали на «поддерживающую» терапию ПЛД или наблюдение; «поддержку» ПЛД проводили в сниженной до 40 мг/м<sup>2</sup> дозе 1 раз в 4 нед. Результаты исследования представлены в табл. 4. ПЛД достоверно увеличивал время до прогрессирования болезни по сравнению с наблюдением (медианы 8,4 и 5,1 мес соответственно; ОР 0,54;  $p = 0,0002$ ) и годовую выживаемость (81 и 66 % соответственно;  $p = 0,04$ ). В группе ПЛД отмечено также численное преимущество в медиане ОВ (24,8 мес против 22,0 мес), однако различия не достигли статистической значимости. По заключению исследователей, токсичность была управляемой и типичной для ПЛД: негематологические нежелательные явления III–IV степени (общее недомогание, мукозит, ладонно-подошвенный синдром (ЛПС)) зарегистрированы у 5 % пациенток, нейтропения III–IV степени – у 12 %.

Таким образом, «поддерживающая» терапия ПЛД после 1-й линии ХТ достоверно увеличивает медиану времени до прогрессирования и годовую ОВ больных мРМЖ.

#### Комбинации с пегилированным липосомальным доксорубицином в 1-й линии терапии метастатического рака молочной железы

Комбинированные режимы ХТ имеют бесспорные преимущества перед монотерапией по ЧОО и являются вариантом выбора у больных с быстрым прогрессированием опухолевого процесса или массивным поражением висцеральных органов. Наиболее очевидным вариантом в данной клинической ситуации являются комбинации на основе антрациклинов и/или таксанов.

Таблица 4. Результаты исследования III фазы GEICAM 2001–01: «поддерживающая» терапия пегилированным липосомальным доксорубицином vs наблюдение

Показатель	«Поддерживающая» терапия ( $n = 78$ )	Наблюдение ( $n = 77$ )	Отношение рисков, $p$
Медиана времени до прогрессирования	8,4 мес	5,1 мес	0,54; $p = 0,0002$
Одногодичная общая выживаемость	81 %	66 %	$p = 0,04$
Медиана общей выживаемости	24,8 мес	22,0 мес	0,85; $p = 0,4$
Токсичность III–IV степени: негематологическая нейтропения	5 % 12 %	– –	

Однако широкое использование антрациклинов в программах неадьювантной и адьювантной ХТ значительно увеличивает риск кардиотоксичности во время их повторного применения при мРМЖ, а также резко ограничивает число курсов ХТ 1-й линии из-за быстрого достижения предельно допустимой дозы. С этих позиций большой практический интерес представляют результаты изучения комбинаций на основе ПЛД, так как препарат не обладает кумулятивной токсичностью и не имеет предельно допустимой дозы.

В рандомизированном исследовании III фазы сравнили комбинацию ПЛД с доцетакселом и доцетаксел в монорежиме у больных мРМЖ, которые ранее получали антрациклины в неадьювантных/адьювантных режимах [18]. Включена 751 пациентка с прогрессированием не менее чем через 12 мес после окончания применения антрациклинов. В группе контроля проводили стандартную ХТ 1-й линии — доцетаксел 75 мг/м<sup>2</sup> 1 раз в 3 нед, экспериментальная группа получала комбинацию ПЛД 30 мг/м<sup>2</sup> + доцетаксел 60 мг/м<sup>2</sup> 1 раз в 3 нед.

Добавление ПЛД достоверно увеличивало по сравнению с монотерапией медиану ВДП (7,0 и 9,8 мес соответственно; ОР 0,65; 95 % ДИ 0,55–0,77;  $p = 0,000001$ ) и ЧОО (26 и 35 % соответственно;  $p = 0,0085$ ). Подгрупповой анализ времени до прогрессирования продемонстрировал преимущества добавления ПЛД у больных со статусом по шкале ECOG 0–1 и в возрасте до 65 лет. Различий в ОВ не выявлено (медианы 20,6 и 20,5 мес для монотерапии и комбинации соответственно; ОР 1,02; 95 % ДИ 0,86–1,22;  $p = 0,81$ ), что объясняется возможностью последующего перекреста. Интересно, что частота нежелательных явлений была одинаковой в сравниваемых группах, как и качество жизни, оцененное по опросникам FACT-B. Токсичность III–IV степени отмечена у 72 и 78 % больных в группах монотерапии и комбинации соответственно, частота серьезных нежелательных явлений была также одинаковой — 16 и 18 %.

Очень важно, что добавление ПЛД не увеличивало риск кардиотоксичности: симптомные сердечные события зарегистрированы у 4 % больных группы доцетаксела и у 5 % больных группы ПЛД + доцетаксел, значимое снижение фракции выброса левого желудочка отмечено у 5 % пациенток каждой группы.

*Таким образом, добавление ПЛД к доцетакселу в 1-й линии ХТ мРМЖ после неадьювантного/адьювантного применения антрациклинов достоверно увеличивает время до прогрессирования и ЧОО, не ухудшая качество жизни и переносимость лечения. Частота сердечных событий на терапии с включением ПЛД не увеличивается.*

Кроме представленного исследования, комбинации ПЛД с различными цитостатиками изучались в целой серии однорукавных исследований II фазы,

в том числе в когортах пациенток, для которых особое значение имеет кардиобезопасность лечения.

Так, в многоцентровом исследовании II фазы оценили эффективность комбинации ПЛД с циклофосфамидом в 1-й линии терапии больных пожилого возраста с гормонорезистентным мРМЖ. Включено 35 пациенток 65–75 лет, схема лечения: ПЛД 40 мг/м<sup>2</sup>, циклофосфамид 500 мг/м<sup>2</sup> 1 раз в 4 нед. Предложенный режим характеризовался высоким уровнем безопасности: не отмечено значимой кардиальной токсичности или снижения фракции выброса левого желудочка. ЧОО составила 28,6 %, контроль роста опухоли — 69 %, медиана ВБП — 8,8 мес и медиана ОВ — 20,3 мес [19]. Еще в одном исследовании II фазы [20] оценили эффективность этой комбинации в 1-й линии ХТ мРМЖ с прогрессированием через 12 и более мес после завершения антрациклинсодержащей адьювантной ХТ ( $n = 70$ ). ЧОО составила 38 %, контроль роста опухоли — 71 %, медиана ВДП — 12,2 мес, медиана ОВ — 16,5 мес. Наиболее частыми побочными эффектами III–IV степени были ЛПС (10 %), одышка (9 %) и нейтропения (9 %).

В 2 рандомизированных исследованиях III фазы [21, 22] было показано, что еженедельный режим введения паклитаксела при мРМЖ достоверно превосходит стандартную схему назначения (1 раз в 3 нед) по ЧОО, времени до прогрессирования болезни и, самое главное, продолжительности жизни больных: медиана ОВ составила 24 и 12 мес соответственно ( $p = 0,0092$ ) [22]. Поэтому для оценки эффективности комбинации паклитаксела с ПЛД у больных мРМЖ с высоким риском кардиотоксичности был также выбран еженедельный режим дозирования: ПЛД 10 мг/м<sup>2</sup> + паклитаксел 70 мг/м<sup>2</sup> еженедельно в 1, 8, 15-й дни. В однорукавное исследование II фазы включено 35 пациенток, отмечена очень высокая непосредственная эффективность предложенной схемы: зарегистрировано 4 полных и 16 частичных регрессий, ЧОО составила 64,5 %, контроль роста опухоли — 83,8 %. Токсичность комбинации была типичной (III–IV степень ЛПС — 8,5 %, мукозиты — 2,8 %, лейкопения — 12,5 %, анемия — 2,8 %; повышение аланинаминотрансферазы/аспартатаминотрансферазы — 2,8 %); ни одного случая кардиотоксичности не отмечено [23].

В рандомизированном исследовании III фазы по определению оптимальной последовательности цитостатиков при мРМЖ продемонстрированы преимущества более раннего назначения гемцитабина (в 1-й линии в составе комбинации) [24]. В нескольких программах II фазы была изучена комбинация ПЛД и гемцитабина. Так, в исследовании II фазы оценили эффективность комбинации ПЛД и гемцитабина в 1-й линии терапии мРМЖ [25]. Включено 49 пациенток, 27 из них получали адьювантную ХТ (19 — антрациклины с медианой кумулятивной дозы 240 мг/м<sup>2</sup>),

оценено 46. ЧОО достигла 52 % (95 % ДИ 37–67), включая 3 полные регрессии. Медиана длительности ответа составила 5,6 мес, контроль роста опухоли – 78 %, медиана времени до прогрессирования – 4,5 мес, медиана ОВ – 16,1 мес. Наиболее частыми нежелательными явлениями были тошнота и рвота, общее недомогание, стоматит и ЛПС. В подгруппе с предшествующей терапией антрациклинами ЧОО была не менее высокой и составила 58 %. В другом исследовании II фазы эффективность комбинации ПЛД с гемцитабином в 1-й линии ХТ мРМЖ составила 39,1 % объективных ответов, включая 12,5 % полных регрессий [26]. Еще в одной программе II фазы комбинацию ПЛД с гемцитабином назначали как антрациклин-«наивным», так и предлеченным антрациклинами пациенткам [27]. По результатам лечения 50 больных были получены сопоставимые с предыдущими исследованиями данные по эффективности этого режима: ЧОО составила 47,8 %, в подгруппе с предшествующим применением антрациклинов – 46,6 %. Медиана времени до прогрессирования оказалась выше, чем в предыдущих программах (7 мес), при медиане времени наблюдения 10 мес медиана ОВ не достигнута, 1 год живы 79,4 % больных мРМЖ. В литературе также имеются отдельные сообщения о высокой эффективности комбинации ПЛД и гемцитабина при трижды негативном мРМЖ с поражением кожи и мягких тканей [28].

*Таким образом, при наличии висцерального криза или необходимости достижения быстрого контроля симптомов заболевания вариантом выбора 1-й линии терапии мРМЖ являются комбинированные режимы. ПЛД изучен в комбинациях с различными цитостатиками и может эффективно и безопасно применяться в данной клинической ситуации.*

#### **Комбинация пегилированного липосомального доксорубицина с трастузумабом в терапии HER-2+ метастатического рака молочной железы**

Около 25 % всех случаев РМЖ относятся к HER-2+ подварианту, который характеризуется высокой агрессивностью, относительной химиорезистентностью и при отсутствии специфической анти-HER-2-терапии быстро приводит пациентку к гибели [29, 30]. Известно, что мишенью антрациклинов является топоизомераза-2 – ключевой фермент репликации ДНК. Ген топоизомеразы-2 расположен на хромосоме 17 q12 – q21 вслед за геном *HER-2/neu*, амплификация которого коррелирует с генными абберациями топоизомеразы-2. Показано, что 35 % HER-2/*neu*+ опухолей имеют амплификацию топоизомеразы-2, которая определяет высокую чувствительность к антрациклинам [31–35]. Однако совместное применение антрациклинов и трастузумаба характеризуется высоким уровнем кардиотоксичности [36] и на сегодняшний день возможно только в неоадьювантных режимах ХТ

с ограничением предельно допустимой дозы доксорубицина до 180 мг/м<sup>2</sup> и эпирубицина до 360 мг/м<sup>2</sup>. Поэтому особый интерес вызывают данные целой серии проспективных многоцентровых исследований II фазы по применению комбинации ПЛД и трастузумаба при HER-2+ мРМЖ.

C. Christodoulou и соавт. [37] оценили эффективность комбинации трастузумаба и ПЛД 30 мг/м<sup>2</sup> 1 раз в 3 нед у больных с таксан-резистентным HER-2+ мРМЖ ( $n = 37$ ). ЧОО составила 22 %, медиана ВБП – 6,5 мес, медиана ОВ – 18,7 мес. Не отмечено значимого снижения фракции выброса левого желудочка. Авторы делают вывод об эффективности и безопасности исследуемого режима. В других проспективных исследованиях II фазы также подтверждена кардиобезопасность совместного применения трастузумаба и ПЛД, ЧОО достигала 52 %, контроль роста опухоли – 90 %, медиана ВБП – 9,7–12 мес, односторонняя выживаемость – 64 %, медиана ОВ – 16 мес [38–41]. В большинстве исследований не отмечено случаев симптомной сердечной недостаточности, основными видами токсичности были ЛПС и нейтропения. E. Andreoulou и соавт. [39] сообщили об 1 случае кардиотоксичности III степени и 3 случаях снижения фракции выброса левого желудочка II степени при применении комбинации трастузумаба с ПЛД в группе из 12 больных HER-2+ мРМЖ (большинство – с прогрессированием на предшествующем лечении), однако у всех 4 пациенток эти изменения носили обратимый характер и регрессировали после прекращения терапии. Авторы делают вывод о том, что комбинация трастузумаба и ПЛД может быть опцией у интенсивно предлеченных больных HER-2+ мРМЖ.

В исследовании II фазы E3198 Восточной кооперативной онкологической группы оценили комбинацию ПЛД с доцетакселом (+ трастузумаб при HER-2+ подтипе) в качестве 1-й линии терапии в широкой когорте больных мРМЖ [42]. Всего было включено 84 пациентки, первичная цель – кардиобезопасность. Не отмечено различий в частоте неблагоприятных сердечных событий (только I–III степени) между группами А (HER-2– статус, схема без трастузумаба,  $n = 38$ ) и В (HER-2+ статус, схема с трастузумабом,  $n = 46$ ). Эффективность по группам: ЧОО 47,4 и 45,7 %, медианы длительности ответа 10,1 и 14,7 мес, медианы ВБП 11 и 10,6 мес, медианы ОВ 24,6 и 31,8 мес соответственно. В исследовании отмечен высокий для мРМЖ уровень 5-летней выживаемости – 24,9 и 22,2 % в HER-2– и HER-2+ группах соответственно.

Еще одна комбинация на основе ПЛД (ПЛД + циклофосфамид + трастузумаб) была изучена при HER-2+ мРМЖ в исследовании II фазы GECAM/2004–05 [43]. В группе из 48 оцененных пациенток зарегистрирована очень высокая непосредственная эффективность режима (ЧОО 68,8 %, включая

12,5 % полных регрессий), а также впечатляющие показатели времени до прогрессирования (медиана 12 мес) и ОВ (медиана 34,2 мес). Основными видами токсичности III–IV степени были фебрильная нейтропения (3 случая), ЛПС III степени (29,2 %) и мукоциты III–IV степени (22,9 %). Случаев симптомных сердечных нарушений не зарегистрировано.

*Таким образом, в исследованиях II фазы подтверждена высокая кардиобезопасность и эффективность комбинации ПЛД с трастузумабом. Режим может быть вариантом выбора одной из линий терапии HER-2+ РМЖ.*

### **Антрациклин-таксан-резистентный метастатический рак молочной железы**

#### **Определение резистентности к антрациклинам и таксанам**

Полного единства мнений по поводу этого термина при РМЖ до сих пор не существует, 2-й Европейский консенсус по лечению распространенного РМЖ [7] также не дает четкого определения. Как правило, к химиорезистентным относят случаи прогрессирования до 12 мес (реже — до 6 мес) после окончания применения антрациклинов и таксанов в адъювантных режимах или до 6 мес (иногда до 3 мес) после применения препарата по поводу метастатической формы болезни [44]. Выделяют первичную (истинную) и вторичную (приобретенную) резистентность. Иногда используется термин «рефрактерность», предполагающий прогрессирование непосредственно на терапии каким-либо препаратом или в течение 2–3 мес после введения последней дозы.

Кроме того, достаточно часто в исследования включают пациенток с невозможностью продолжения терапии антрациклинами из-за достижения предельно допустимой дозы.

#### **Возможности терапии метастатического рака молочной железы, предлеченного антрациклинами и таксанами**

На сегодняшний день в литературе перечисляется достаточно большой выбор вариантов «терапии спасения» больных HER-2– РМЖ с прогрессированием после антрациклинов и таксанов, однако значительная часть этих возможностей или практически недоступна (например, включение в клинические исследования I–II фазы, которое рекомендуется экспертами), или является недостаточно изученной с позиций доказательной медицины (к этому разряду можно отнести индивидуализированную таргетную терапию, метроную терапию, а также некоторые известные цитостатики, которые не оценивались в больших клинических исследованиях у данной категории пациенток, например производные платины, иринотекан, митомицин, этопозид и др.). Наиболее часто при антрациклин-таксан-резистентном РМЖ используются

классические цитостатики капецитабин, гемцитабин и винорелбин, а также альбуминсвязанный паклитаксел, эрибулин и иксабепилон. Результаты исследований по персонализированной терапии, основанной на анализе геномных нарушений и применении различных таргетных препаратов, подобранных на основе молекулярных характеристик конкретной опухоли, в практическом плане можно пока назвать скорее разочаровывающими, чем многообещающими [45, 46]. Неэффективным оказалось также применение бевацизумаба у больных с антрациклин- и таксан-резистентным РМЖ. Добавление бевацизумаба достоверно увеличивало ЧОО как по независимой оценке (19,8 % против 9,1 %), так и по оценке исследователей (30,2 % против 19,1 %), однако эти ответы были кратковременными, а ВБП и ОВ между группами капецитабина и капецитабина с бевацизумабом не различались [47].

#### **Пегилированный липосомальный доксорубицин в терапии интенсивно предлеченного метастатического рака молочной железы (после таксанов или антрациклинов)**

В рандомизированном исследовании III фазы сравнили эффективность ПЛД и терапии по выбору врача (ТВВ) у больных РМЖ после неудачи 1 или 2 линий предшествующей терапии с таксанами и доказанной таксан-рефрактерностью [48]. Включена 301 пациентка, в группе ТВВ проводили лечение винорелбином или комбинацией митомицина С и винбластина. ПЛД продемонстрировал 3-месячный численный выигрыш в медиане ОВ по сравнению с ТВВ, однако различия не достигли статистической значимости: медианы ВБП составили 2,9 мес для ПЛД и 2,5 мес для ТВВ (ОР 1,26; 95 % ДИ 0,98–1,62;  $p = 0,11$ ), медианы ОВ — 11,0 и 9,0 мес соответственно (ОР 1,05; 95 % ДИ 0,82–1,33;  $p = 0,71$ ). В антрациклин-«наивной» подгруппе ( $n = 44$ ) ВБП на терапии ПЛД была значительно больше и преимущества ПЛД оказались достоверными: медианы ВБП составили 5,8 мес для ПЛД и 2,1 мес для ТВВ (ОР 2,40; 95 % ДИ 1,16–4,95;  $p = 0,01$ ). Нежелательные явления были типичными для выбранных режимов ХТ: ПЛД ассоциировался с большей частотой ЛПС (18 % III степени, 1 случай IV степени) и стоматита (5 % III–IV степени), винорелбин — с нейропатией (11 %) и нейтропенией (14 %). Частота алопеции была низкой в обеих группах (3 % для ПЛД и 5 % для винорелбина).

*Таким образом, ПЛД представляет собой важную опцию «терапии спасения» больных с таксан-рефрактерным РМЖ.*

Возможности повторного применения антрациклинов при РМЖ были проанализированы в представленном на ASCO обзоре данных 21 исследования по этой проблеме [49]. Оказалось, что такая стратегия может быть эффективной, но в отношении традици-

**Таблица 5.** Эффективность терапии пегилированным липосомальным доксорубицином после обычных антрациклинов в зависимости от статуса по шкале ECOG

Статус по шкале ECOG	Клиническая польза, %	Медиана выживаемости без прогрессирования, мес	Медиана общей выживаемости, мес
0	53,3	4,1	15,5
1	35,5	3,4	11,4
2	18,2	1,7	4,1

\*ECOG – Eastern Cooperative Oncology Group.

онных антрациклинов сопряжена с высоким риском кардиотоксичности, а назначение антрацендиона характеризуется низкими ЧОО (12 %) и медианой ОВ (8,85 мес) при существенном риске сердечных осложнений (7,6 %) [49].

Эффективность назначения ПЛД после обычных антрациклинов оценена в 4 проспективных исследованиях, которые послужили основой для проведения объединенного анализа [50, 51]. В этот анализ были включены 274 пациентки с интенсивно предлеченным мРМЖ, получавшие ПЛД после обычных антрациклинов. Медиана числа предшествующих линий ХТ составила 3,5 (от 1 до 9), антрациклины были использованы адъювантно у 14 %, по поводу метастатической формы болезни – у 46 % и дважды (адъювантно и при мРМЖ) – у 40 %. В качестве критерия эффективности терапии оценивалась клиническая польза (полные регрессии + частичные регрессии + длительные стабилизации  $\geq 6$  мес), частота которой для всей когорты составила 37,2 % (95 % ДИ 32,4–42,0). Подгрупповой анализ показал, что выигрыш от назначения ПЛД не зависел от чувствительности к обычным антрациклинам, времени, прошедшего после их применения, режима (адъювантный или лечебный) и кумулятивной дозы. Частота клинической пользы составила 40,5 % в антрациклин-резистентной группе и 34,1 % в антрациклин-чувствительной группе. Самым значимым предиктором выигрыша от назначения ПЛД оказался функциональный статус по шкале ECOG: наибольшую клиническую пользу имели пациентки с ECOG 0 vs 1 vs 2 ( $p < 0,001$ ) (табл. 5).

Таким образом, эффективность ПЛД не зависит от чувствительности к обычным антрациклинам, максимальный выигрыш имеют пациентки с хорошим общим состоянием по шкале ECOG.

### Заключение

В завершение нашего обсуждения необходимо отметить, что расширение арсенала эффективных и практически доступных цитостатиков является важнейшим фактором успеха в борьбе против мРМЖ, так как предоставляет врачу дополнительные лечебные возможности и увеличивает шансы пациенток на длительный контроль заболевания. Антрациклины являются важной опцией лечения мРМЖ, включая повторное назначение или терапию после таксанов, однако кумулятивная кардиотоксичность значительно ограничивает их применение.

Благодаря своей уникальной формуле ПЛД практически не обладает антрациклиновой кардиотоксичностью. При прямом сравнении с обычным доксорубицином ПЛД продемонстрировал схожую эффективность и значимо меньшую кардиотоксичность, особенно у антрациклин-предлеченных пациенток или больных с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений. Отсутствие у ПЛД кумулятивной токсичности и предельно допустимой дозы позволяет проводить пролонгированную терапию до прогрессирования болезни, что достоверно увеличивает ОВ больных мРМЖ, а также использовать препарат в качестве «поддерживающего» лечения. В зависимости от клинической ситуации возможно назначение комбинированных режимов на основе ПЛД, включая комбинацию ПЛД с трастузумабом, которая продемонстрировала высокую кардиобезопасность и эффективность и может быть вариантом выбора одной из линий лечения HER-2+ мРМЖ. ПЛД может также использоваться в качестве «терапии спасения» у интенсивно предлеченных пациенток, причем клиническая польза от препарата не зависит от чувствительности к обычным антрациклинам.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. American Cancer Society. Cancer Facts & Figures 2011. <http://www.cancer.org/acs/groups/content/@epidemiologysurveillance/documents/document/acspc-029771.pdf>.
2. Fossati R., Confalonieri C., Torri V. et al. Cytotoxic and hormonal treatment of metastatic breast cancer: a systematic review of published randomized trials involving 31,510 women. *J Clin Oncol* 1998;16(10):3439–60.
3. O'Shaughnessy J., Miles D., Vukelja S. 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):2812–23.
4. Albain K.S., Nag S., Calderillo-Ruiz G. et al. Global phase III study of gemcitabine plus paclitaxel (GT) vs. paclitaxel (T) as frontline therapy for metastatic breast cancer (MBC): First report of overall survival. *Proc ASCO* 2004;23:5. Abstract 510.
5. Martin M., Ruiz A., Muñoz M. et al. Gemcitabine plus vinorelbine versus vinorelbine monotherapy in patients with metastatic breast cancer previously treated with anthracyclines and taxanes: final results of the phase III Spanish Breast Cancer Research Group (GEICAM) trial. *Lancet Oncol* 2007;8(3):219–25. DOI: 10.1016/S1470-2045(07)70041-4.
6. Cardoso F., Bedard P.L., Winer E.P. et al. International guidelines for management of metastatic breast cancer: combination vs sequential single-agent chemotherapy. *J Natl Cancer Inst* 2009;101(17):1174–81. DOI: 10.1093/jnci/djp235.
7. Cardoso F., Costa A., Norton L. et al. ESO-ESMO 2nd international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC2). *Ann Oncol* 2014;25(10):1871–88. DOI: 10.1093/annonc/mdl385.
8. NCCN Guidelines Version 3.2013, Invasive Breast Cancer BINV-20. [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/breast.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf).
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;16(5):433–8. DOI: 10.1111/j.1365-2354.2006.00771.x.
10. Tutt A., Ellis P., Kilburn L. et al. The TNT trial: A randomized phase III trial of carboplatin (C) compared with docetaxel (D) for patients with metastatic or recurrent locally advanced triple negative or BRCA1/2 breast cancer (CRUK/07/012). *SABCS 2014*. Abstract S3-01.
11. Piccart-Gebhart M.J., Burzykowski T., Buyse M. et al. Taxanes alone or in combination with anthracyclines as first-line therapy of patients with metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2008;26(12):1980–6. DOI: 10.1200/JCO.2007.10.8399.
12. Falkson G., Gelman R.S., Pandya K.J. et al. Eastern Cooperative Oncology Group randomized trials of observation versus maintenance therapy for patients with metastatic breast cancer in complete remission following induction treatment. *J Clin Oncol* 1998;16(5):1669–76.
13. Gennari A., Stockler M., Puntoni M. et al. Duration of chemotherapy for metastatic breast cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *J Clin Oncol* 2011;29(16):2144–9. DOI: 10.1200/JCO.2010.31.5374.
14. O'Brien M.E.R., Wigler N., Inbar M. et al. Reduced cardiotoxicity and comparable efficacy in a phase III trial of pegylated liposomal doxorubicin HCl (CAELYX/Doxil) versus conventional doxorubicin for first-line treatment of metastatic breast cancer. *Ann Oncol* 2004;15(3):440–9.
15. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2014 году (заболеваемость и смертность). М.: 2016. С. 13. [Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Petrova G.V. Malignant neoplasms in Russia in 2014 (morbidity and mortality). Moscow, 2014. P. 13. (In Russ.)].
16. Smorenburg C.H., de Groot S.M., van Leeuwen-Stok A.E. et al. A randomized phase III study comparing pegylated liposomal doxorubicin with capecitabine as first-line chemotherapy in elderly patients with metastatic breast cancer: results of the OMEGA study of the Dutch Breast Cancer Group BOOG. *Ann Oncol* 2014;25(3):599–605. DOI: 10.1093/annonc/mdt588.
17. Alba E., Ruiz-Borrego M., Margeli M. et al. Maintenance treatment with pegylated liposomal doxorubicin versus observation following induction chemotherapy for metastatic breast cancer: GEICAM 2001-01 study. *Breast Cancer Res Treat* 2010;122(1):169–76. DOI: 10.1007/s10549-010-0860-9.
18. Sparano J.A., Makhson A.N., Semiglazov V.F. et al. Pegylated liposomal doxorubicin plus docetaxel significantly improves time to progression without additive cardiotoxicity compared with docetaxel monotherapy in patients with advanced breast cancer previously treated with neoadjuvant-adjuvant antracycline therapy: results from a randomized phase III study. *J Clin Oncol* 2009;27(27):4522–9. DOI: 10.1200/JCO.2008.20.5013.
19. Kurtz J.E., Rousseau F., Meyer N. et al. Phase II trial of pegylated liposomal doxorubicin-cyclophosphamide combination as first-line chemotherapy in older metastatic breast cancer patients. *Oncology* 2007;73(3–4):210–4. DOI: 10.1159/000127411.
20. Trudeau M.E., Clemons M.J., Provencher L. et al. Phase II multicenter trial of anthracycline rechallenge with pegylated liposomal doxorubicin plus cyclophosphamide for first-line therapy of metastatic breast cancer previously treated with adjuvant anthracyclines. *J Clin Oncol* 2009;27(35):5906–10. DOI: 10.1200/JCO.2009.22.7504.
21. Verill M.W., Lee J., Cameron D.A. et al. Anglo-Celtic IV: first results of a UK National Cancer Research Network randomized phase III pharmacogenetic trial of weekly compared to 3 weekly paclitaxel in patients with locally advanced or metastatic breast cancer (ABC). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2007;25:33s. Abstract LBA1005.
22. Seidman A., Berry D., Cirincione C. et al. CALGB 9840: Phase III study of weekly (w) paclitaxel via 1-hour (h) infusion versus standard (S) 3 h infusion every third week in the treatment of metastatic breast cancer (MBC), with trastuzumab (T) for HER-2 positive metastatic breast cancer and randomized for T in HER-2 normal MBC. *Proc ASCO* 2004;22:6s. Abstract 512.
23. Leonardi V., Palmisano V., Pepe A. et al. Weekly pegylated liposomal doxorubicin and paclitaxel in patients with metastatic breast carcinoma: a phase II study. *Oncol Lett* 2010;1(4):749–53. DOI: 10.3892/ol\_00000131.
24. Seidman A.D., Brufsky A., Ansari R.H. et al. Phase III trial of gemcitabine plus docetaxel (GD) compared to capecitabine plus docetaxel (CD) with planned crossover to the alternate single agent in metastatic breast cancer (MBC). *J Clin Oncol* 2009;27(suppl):15s. Abstract 1000.
25. Rivera E., Valero V., Arun B. et al. Phase II study of pegylated liposomal doxorubicin in combination with gemcitabine in patients with metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2003;21(17):3249–54. DOI: 10.1200/JCO.2003.03.111.
26. Adamo V., Lorusso V., Rossello R. et al. Pegylated liposomal doxorubicin and gemcitabine in front-line treatment of recurrent/metastatic breast cancer: a multicenter phase II study. *Br J Cancer* 2008;98(12):1916–21. DOI: 10.1038/sj.bjc.6604409.
27. Fabi A., Ferretti G., Papaldo P. et al. Pegylated liposomal doxorubicin in combination with gemcitabine: a phase II study in anthracycline-naïve and anthracycline pretreated metastatic breast cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 2006;57(5):615–23. DOI: 10.1007/s00280-005-0116-2.
28. Franchina T., Adamo B., Ricciardi G.R. et al. Activity of pegylated liposomal doxorubicin in combination with gemcitabine in triple negative breast cancer with skin involvement: two case reports. *Cancer Biol Ther* 2012;13(7):472–6. DOI: 10.4161/cbt.19593.
29. Slamon D.J., Clark G.M., Wong S.G. et al. Human breast cancer: correlation of relapse

- and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. *Science* 1987;235(4785):177–82.
30. Slamon D.J., Godolphin W., Jones L.A. et al. Studies of the HER-2/neu proto-oncogene in human breast and ovarian cancer. *Science* 1989;244(4905):707–12.
31. Gunnarsdottir K., Jensen M.B., Zahrieh D. et al. CEF is superior to CMF for tumors with topoisomerase II gene alterations: a STEPP (subpopulation treatment effect pattern plot) analysis on Danish breast cancer cooperative group study 89D. *Breast Cancer Res Treat* 2006;100(Suppl 1):S46. Abstract 1023.
32. Tanner M., Isola J., Wiklund T. et al. Topoisomerase II gene amplification predicts favorable treatment response to tailored and dose-escalated anthracycline-based adjuvant chemotherapy in HER-2/neu-amplified breast cancer: Scandinavian Breast Group Trial 9401. *J Clin Oncol* 2006;24(16):2428–36. DOI: 10.1200/JCO.2005.02.9264.
33. Knoop A.S., Knudsen H., Balslev E. et al. Retrospective analysis of topoisomerase IIa amplifications and deletions as predictive markers in primary breast cancer patients randomly assigned to cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil or cyclophosphamide, epirubicin, and fluorouracil: Danish Breast Cancer Cooperative Group. *J Clin Oncol* 2005;23(30):7483–90. DOI: 10.1200/JCO.2005.11.007.
34. Coon J.S., Marcus E., Gupta-Burt S. et al. Amplification and overexpression of topoisomerase II predict response to anthracycline-based therapy in locally advanced breast cancer. *Clin Cancer Res* 2002;8(4):1061–7.
35. Slamon D.J., Mackey J., Robert N. et al. Role of anthracycline-based therapy in the adjuvant treatment of breast cancer: efficacy analysis determined by molecular subtypes of the disease. *Breast Cancer Res Treat* 2007;106(suppl 1):S5. Abstract 13.
36. Keefe D.L. Trastuzumab-associated cardiotoxicity. *Cancer* 2002;95(7):1592–1600.
37. Christodoulou C., Kostopoulos I., Kalofonos H.P. et al. Trastuzumab combined with pegylated liposomal doxorubicin in patients with metastatic breast cancer. *Oncology* 2009;76(4):275–85. DOI: 10.1159/000207504.
38. Kim E., Gaiotti D.A., Volm M.D. et al. Reversible cardiotoxicity from pegylated liposomal doxorubicin plus trastuzumab: results from 2 prospective studies. *Breast Cancer Res Treat* 2004;88:S204. Abstract 5058.
39. Andreopoulou E., Gaiotti D., Kim E. et al. Feasibility and cardiac safety of pegylated liposomal doxorubicin plus trastuzumab in heavily pretreated patients with recurrent HER2-overexpressing metastatic breast cancer. *Clin Breast Cancer* 2007;7(9):690–6. DOI: 10.3816/CBC.2007.n.028.
40. Chia S., Clemons M., Martin L.A. et al. Pegylated liposomal doxorubicin and trastuzumab in HER-2 overexpressing metastatic breast cancer: a multicenter phase II trial. *J Clin Oncol* 2006;24(18):2773–8. DOI: 10.1200/JCO.2005.03.8331.
41. Stickeler E., Klar M., Watermann D. et al. Pegylated liposomal doxorubicin and trastuzumab in HER2/neu positive metastatic breast cancer: a multicenter phase II trial. *Breast Cancer Res Treat* 2009;117(3):591–8. DOI: 10.1007/s10549-008-0306-9.
42. Wolff A.C., Wang M., Li H. et al. Phase II trial of pegylated liposomal doxorubicin plus docetaxel with and without trastuzumab in metastatic breast cancer: Eastern Cooperative Oncology Group trial E3198. *Breast Cancer Res Treat* 2010;121(1):111–20. DOI: 10.1007/s10549-010-0838-7.
43. Martin M., Sánchez-Rovira P., Muñoz M. et al. Pegylated liposomal doxorubicin in combination with cyclophosphamide and trastuzumab in HER2-positive metastatic breast cancer patients: efficacy and cardiac safety from the GEICAM/2004–05 study. *Ann Oncol* 2011;22(12):2591–6. DOI: 10.1093/annonc/mdr024.
44. Pivot X., Asmar L., Buzdar A.U. et al. A unified definition of clinical anthracycline resistance breast cancer. *Br J Cancer* 2000;82(3):529–34. DOI: 10.1054/bjoc.1999.0958.
45. Andre F., Bachelot Th.D., Campone M. et al. Array CGH and DNA sequencing to personalize targeted treatment of metastatic breast cancer (MBC) patients (pts): A prospective multicentric trial (SAFIR01). ASCO 2013. Abstract 511.
46. Le Tourneau Ch., Delord J.P., Goncalves A. et al. Molecularly targeted therapy based on tumour molecular profiling versus conventional therapy for advanced cancer (SHIVA): a multicentre, open-label, proof-of-concept, randomised, controlled phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2015;16(13):1324–34. DOI: 10.1016/S1470-2045(15)00188-6.
47. 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):792–99. DOI: 10.1200/JCO.2005.05.098.
48. Keller A., Mennel R.G., Georgoulas V.A. et al. Randomized phase III trial of pegylated liposomal doxorubicin versus vinorelbine or mitomycin C plus vinblastine in women with taxane-refractory advanced breast cancer. *J Clin Oncol* 2004;22(19):3893–901. DOI: 10.1200/JCO.2004.08.157.
49. Krell J. What is the evidence for rechallenging with anthracyclines or taxanes in metastatic breast cancer? A review of the data. *J Clin Oncol* 2009;27(15S). Abstract 1072.
50. Al-Batran S., Scholz M., Jäger E. Anthracycline-rechallenge using pegylated liposomal doxorubicin (PLD) in previously treated patients with metastatic breast cancer (MBC): A meta-analysis using pooled individual data from four prospective trials. *J Clin Oncol* 2009;27(15S). Abstract 1047.
51. Al-Batran S.E., Gunter M., Pauligk C. et al. Anthracycline rechallenge using pegylated liposomal doxorubicin in patients with metastatic breast cancer: a pooled analysis using individual data from four prospective trials. *Br J Cancer* 2010;103(10):1518–23. DOI: 10.1038/sj.bjc.6605961.