

ЭФФЕКТИВНОСТЬ НИЗКИХ ДОЗ ГЕМЦИТАБИНА В КОМБИНАЦИИ С ЦИСПЛАТИНОМ В ЛЕЧЕНИИ ДИССЕМИНИРОВАННОГО РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ С ПРОГРЕССИРОВАНИЕМ ПОСЛЕ ПРИМЕНЕНИЯ АНТРАЦИКЛИНОВ, ТАКСАНОВ И КАПЕЦИТАБИНА

Т.Ю. Семиглазова¹, М.Л. Гершанович¹, Д.Х. Латипова¹,

Л.В. Филатова¹, В.А. Чубенко¹, В.В. Семиглазов²,

Д.Е. Мацко¹, В.В. Клименко²

¹ ФГБУ "НИИ онкологии им. профессора Н.Н. Петрова" Минздравсоцразвития,
Санкт-Петербург

² СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург

Статья посвящена изучению эффективности и токсичности низких доз комбинированной химиотерапии гемцитабина с цисплатином для 131 больной диссеминированным раком молочной железы (РМЖ), прогрессирующим после применения антрациклических антибиотиков, таксанов, капецитабина и других цитостатиков. Гемцитабин назначали внутривенно капельно в дозе 600–750 мг/м², цисплатин – 30 мг/м² в 1-й и 8-й дни каждые 3 недели. Комбинация гемцитабина с цисплатином в низких дозах оказалась эффективной в лечении диссеминированного РМЖ не только во 2-й, но и в 3-й, 4-й и последующих линиях химиотерапии и может быть использована с целью получения повторных лечебных эффектов при исчерпанных возможностях лекарственного лечения антрациклиновыми антибиотиками, таксанами, капецитабином и другими противоопухолевыми агентами. Преимуществом комбинации гемцитабина с цисплатином является умеренная и предсказуемая токсичность, не требующая редукции дозы, что позволяет применять ее после многократных курсов химиотерапии, а также пожилым и ослабленным больным диссеминированным РМЖ, в т. ч. в амбулаторных условиях.

Ключевые слова: рак молочной железы, гемцитабин, цисплатин, антрациклины, таксаны, капецитабин

The article is dedicated to the examination of efficacy and toxicity of combination chemotherapy with low-dose gemcitabine and cisplatin in 131 patients with metastatic breast cancer (BC) progressing after application of anthracycline antibiotics, taxanes, capecitabine, and other cytotoxic agents. Gemcitabine was administered intravenously by drop infusion at a dose of 600–750 mg/m², cisplatin – at a dose 30 mg/m² on the 1st and 8th days every 3 weeks. The combination of gemcitabine with cisplatin at low doses was effective in the treatment of metastatic breast cancer not only in the 2nd, but in the 3rd, 4th, and subsequent lines of chemotherapy, and can be used to produce repeat therapeutic effects against the background of exhausted possibilities of drug treatment with anthracycline, taxanes, capecitabine, and other anticancer agents. Moderate and predictable toxicity, that does not require dose reduction and allows to use multiple courses of chemotherapy, as well as in elderly and debilitated patients with metastatic breast cancer, including in outpatient settings, are the advantage of application of gemcitabine with cisplatin.

Key words: breast cancer, gemcitabine, cisplatin, anthracyclines, taxanes, capecitabine

Лечение диссеминированного рака молочной железы (РМЖ), несмотря на успехи терапии антрациклическими антибиотиками, таксанами, капецитабином и другими цитостатиками, является паллиативным и направленным на увеличение общей выживаемости и повышение качества жизни больных. Создание нового аналога дезоксицитидина – гемцитабина, обладающего синергизмом со всеми цитостатиками, используемыми в лечении РМЖ, расширило перспективы ранее существовавших стандартных подходов. Наибольший синергизм гемцитабина отмечен к цисплатину (73 %), что проявляется способностью подавлять естественное восстановление ДНК клетки после повреждения ее цисплатином, и это в конечном итоге при-

водит к апоптозу опухолевой клетки [1]. В настоящее время продолжается дальнейшее изучение оптимальных доз комбинированной химиотерапии (ХТ) гемцитабином с цисплатином для различных режимов лечения диссеминированного РМЖ в фазе прогрессирования опухоли (табл. 1).

Целью настоящего исследования является изучение эффективности и токсичности низких доз [1] гемцитабина с цисплатином во 2-й, 3-й, 4-й и последующих линиях ХТ для больных диссеминированным РМЖ.

Материал и методы

С 2000 по 2011 г. в исследование включили 131 женщину в возрасте от 33 до 73 лет (средний возраст – 54 года) с диссеминированным РМЖ, прогрессирующим после применения антраци-

клинов, таксанов, капецитабина и других цитостатиков. Комбинированную ХТ гемцитабином и цисплатином в низких дозах во 2-й линии получили 28 больных, в 3-й – 54, в 4-й и последующих линиях – 49 (табл. 1). Гемцитабин назначали в дозе 600–750 мг/м² в виде 30-минутной инфузии, цисплатин – 30 мг/м² внутривенно капельно на фоне пре- и постгидратации в 1-й и 8-й дни каждого 3-недельного цикла. Всего проведено 549 циклов. Среднее число циклов на одну больную составило 4,2 (от 2 до 12 циклов). Группы были сопоставимы по возрасту, общему состоянию, рецепторному статусу, экспрессии HER2, локализации и числу метастатических очагов до начала лечения (табл. 2).

Более чем 60% пациентов в каждой группе были изначально рефрактерны

Таблица 1. Эффективность комбинации гемцитабина и цисплатина (2–5-я линии) в лечении больных диссеминированным РМЖ

Исследование	n	Доза (мг/м ²) и режим	ОО, %	ОВ, месяцы
Nagorney (2000) [1]	30	G 600–750; CP 30 – 1-й, 8-й, 21-й д. цикла	50	–
Heinemann (2006) [2]	38	G 750; CP 30 – 1-й, 8-й, 21-й д. цикла	40	13,5
Fuentes (2006) [3]	46	G 1200 – 1-й, 8-й; CP 75 – 1-й, 21-й д. цикла	81	27,9
Seo (2007) [4]	33	G 1250 – 1-й, 8-й, CP 75 – 1-й 21-й д. цикла	30	15
Sanchez-Escribano (2007) [5]	22	G 600–750; CP 20–30 – 1-й, 8-й, 21-й д. цикла	9,1	8
Tas (2008) [6]	27	G 2000; CP 50 – 1-й, 15-й 28-й д. цикла	26	7,4
Kim (2008) [7]	38	G 1200 – 1-й, 8-й; CP 75 – 1-й, 21-й д. цикла	28,9	19,5
Chew (2009) [8]	136	G 1000 – 2-й, 8-й; CP 25 – 1–4-й, 21-й д. цикла	26	НД
Somali (2009) [9]	33	G 1000; CP 30 – 1-й, 8-й, 21-й д. цикла	25,8	9,5

Примечание. G – гемцитабин, CP – цисплатин, n – число пациентов, ОО – объективный ответ, ОВ – общая выживаемость, НД – не достигнута, д. – день.

или стали резистентными к стандартным антрациклин-содержащим программам ХТ (табл. 3), что являлось отягощающим прогностическим фактором в отношении частоты и продолжительности изучавшихся лечебных эффектов.

Уровень рецепторов эстрогенов (ЭР) и прогестерона (ПР) определялся с помощью иммуногистохимического и радиоконкурентного методов у 70 % больных. Оценка HER2-статуса была выполнена для 62 % больных.

Детекция гиперэкспрессии рецепторов эпидермального фактора роста 2-го типа (HER2) выполнялась с помощью иммуногистохимической реакции, ампликация гена HER2 – FISH-методом. Качественную оценку рецепторного статуса всех больных выполнить не удалось в связи с давностью истории заболевания у большинства пациенток.

Объективный ответ (ОО) опухоли на лечение оценивался в соответствии с критериями оценки эффекта

для солидных опухолей (RECIST). Дополнительные критерии оценки эффективности лечения – время до прогрессирования заболевания (ВДП); длительность ответа (ДО), оцениваемая только у больных, достигших полной (ПР) или частичной ремиссии (ЧР), и общая выживаемость (ОВ). В число критериев субъективного ответа входили улучшение общего статуса и ослабление болевого синдрома. Общее состояние больных оценивалось по шкале ECOG.

Таблица 2. Характеристика пациентов с диссеминированным РМЖ, получавших комбинированную ХТ гемцитабином и цисплатином в низких дозах

Клинические данные	Общая группа (n = 131)	2-я линия (n = 28)	3-я линия (n = 54)	4-я и последующие линии (n = 49)	p
Средний возраст, годы (колебания)	54 (33–73)	53,2 (37–73)	51,7 (33–68)	51,8 (34–69)	> 0,05
ECOG					
0	23 (17,6 %)	8 (28,6 %)	7 (13,0 %)	8 (16,3 %)	> 0,05
1	55 (42,0 %)	9 (32,1 %)	27 (50,0 %)	19 (38,8 %)	
2	47 (35,9 %)	11 (39,3 %)	17 (31,5 %)	19 (38,8 %)	
3	6 (4,5 %)	0	3 (5,5 %)	3 (6,1 %)	
Болевой синдром					
0	66 (50,4 %)	13 (46,4 %)	28 (51,9 %)	25 (51,0 %)	> 0,05
I	36 (27,5 %)	9 (32,1 %)	15 (27,8 %)	12 (24,5 %)	
II	28 (21,4 %)	6 (21,5 %)	10 (18,5 %)	12 (24,5 %)	
III	1 (0,7 %)	0	1 (1,8 %)	0	
Рецепторный статус					
ЭР+ ПР+	36 (27,5 %)	10 (35,7 %)	12 (22,2 %)	14 (28,6 %)	> 0,05
ЭР+ ПР-	20 (15,3 %)	5 (17,9 %)	6 (11,1 %)	9 (18,4 %)	
ЭР- ПР+	14 (10,7 %)	3 (10,6 %)	4 (7,4 %)	7 (14,3 %)	
ЭР- ПР-	21 (16,0 %)	5 (17,9 %)	10 (18,5 %)	6 (12,2 %)	
Нет данных	40 (30,5 %)	5 (17,9 %)	22 (40,8 %)	13 (26,5 %)	
Экспрессия HER2					
HER2+	20 (15,5 %)	2 (10,0 %)	10 (17,8 %)	6 (12,7 %)	> 0,05
HER2-	61 (46,5 %)	14 (33,0 %)	22 (41,1 %)	17 (34,7 %)	
Нет данных	50 (38,0 %)	12 (57,0 %)	22 (41,1 %)	26 (52,6 %)	
Количество метастатических очагов					
1–2	13 (9,9 %)	4 (14,3 %)	6 (11,1 %)	3 (6,2 %)	> 0,05
3–4	33 (25,2 %)	7 (25,0 %)	13 (24,1 %)	13 (26,5 %)	
5 и более	85 (64,9 %)	17 (60,7 %)	35 (64,8 %)	33 (67,3 %)	
Локализация метастатических очагов					
Кости	71 (54,2 %)	16 (57,1 %)	28 (51,9 %)	27 (55,1 %)	> 0,05
Печень	36 (27,5 %)	6 (21,4 %)	14 (25,9 %)	16 (32,7 %)	
Легкие	51 (38,9 %)	8 (28,6 %)	26 (48,1 %)	17 (34,7 %)	
Плевра	32 (24,4 %)	8 (28,6 %)	10 (18,5 %)	14 (28,6 %)	
Лимфоузлы	86 (65,6 %)	16 (57,1 %)	38 (70,4 %)	32 (65,3 %)	
Кожа	59 (45,0 %)	8 (28,6 %)	25 (46,3 %)	26 (53,1 %)	

Таблица 3. Предшествующее лечение больных диссеминированным РМЖ, подвергшихся ХТ по схеме гемцитабин + цисплатин

Лечение	Общая группа (n = 131) (%)	2-я линия (n = 28) (%)	3-я линия (n = 54) (%)	4-я и последующие линии (n = 49) (%)	p
Лучевая терапия	75 (57,3)	18 (64,3)	28 (51,9)	29 (59,2)	0,810
Операция	94 (71,8)	22 (78,6)	37 (68,5)	35 (71,4)	0,594
Гормонотерапия	74 (56,5)	17 (60,7)	25 (46,3)	32 (65,3)	0,463
ХТ:					
· адьювантная	67 (51,1)	17 (60,7)	29 (53,7)	21 (42,9)	0,117
· неоадьювантная	20 (15,3)	7 (25,0)	8 (14,8)	5 (10,2)	0,093
Резистентность/рефрактерность	91 (69,5)	17 (60,7)	38 (70,4)	36 (73,5)	0,266

Оценка болевого синдрома производилась по шкале ВОЗ:

- 0 (нет симптомов);
- 1 (умеренные симптомы);
- 2 (симптомы средней выраженности);
- 3 (тяжелые симптомы);
- 4 (особенно тяжелые симптомы, угрожающие жизни).

Токсичность оценивалась с использованием общепринятых критериев NCIC-CTC на протяжении всего лечения и в течение 28 дней после последнего введения препаратов.

Результаты и обсуждение

В общей группе ОО и клинически значимый ответ (КО) оказались достаточно высокими (26,7 и 71,7 % соответственно) с медианой ВДП 8,1 месяца (95 % доверительный интервал [ДИ] – 7,7–8,5 месяцев) и медианой ОВ 14,6 месяца (95 % ДИ – 12,1–17,1 месяца; табл. 4).

Проведенные дискриминантный и регрессионный анализы зависимости критериев эффективности всей выбор-

Таблица 4. Эффективность лечения гемцитабином с цисплатином в низких дозах больных диссеминированным РМЖ

Критерии эффективности	n
ПР (%)	2 (1,5)
ЧР	33 (25,2)
ОО (ПР + ЧР) (%)	35 (26,7)
Стабилизация (СТ) > 6 месяцев (%)	59 (45,0)
КО (ПР + ЧР + СТ) (%)	94 (71,7)
Прогрессирование (%)	37 (28,3)
Медиана ДО	4,8 месяца (95 % ДИ – 3,9–5,7 месяца)
Медиана ВДП	8,1 месяца (95 % ДИ – 7,7–8,5 месяца)
Медиана ОВ	14,6 месяца (95 % ДИ – 12,1–17,1 месяца)

ки от клинических факторов выявили ряд корреляций (табл. 5). Аналогичные результаты были получены при выполнении дискриминантного и регрессионного анализов в зависимости от линии лекарственного лечения.

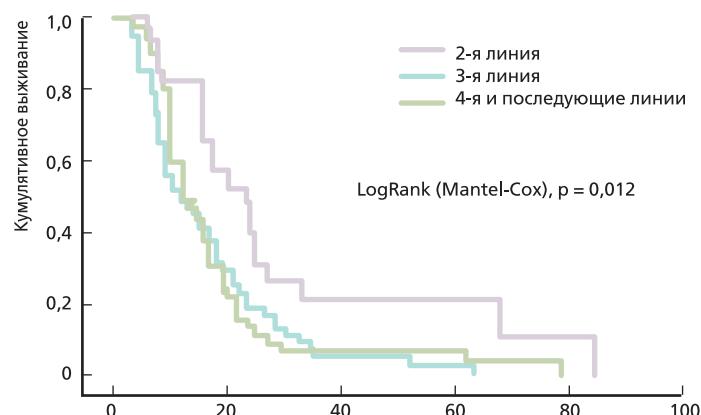
Так, например, у больных в удовлетворительном состоянии были выше медиана ОВ (при ECOG 0–1 – 16,2 месяца, при ECOG 2–3 – 12,4 месяца; p = 0,003) и ВДП (при ECOG 0–1 – 5,0 месяцев, при ECOG 2–3 – 4,0 месяца; p = 0,026). Выявлена корреляция между выраженным болевым син-

дромом и снижением ОВ (p = 0,0001). Медиана ВДП у больных с метастазами в лимфатические узлы составила 4,0 месяца, а в их отсутствие – 6,4 месяца (p = 0,003); при метастатическом поражении печени – 3,5 против 5,2 месяца соответственно (p = 0,022). Медиана ОВ при диссеминации процесса в лимфатические узлы также была ниже (12,3 против 17,0 месяцев; p = 0,002). Таким образом, статус больного, наличие болевого синдрома, метастатическое поражение лимфатических узлов и печени

Таблица 5. Значимость клинических характеристик в дискриминантном анализе ОО и регрессионном анализе ВДП, ДО и ОВ у пациентов с диссеминированным РМЖ, получавших ХТ гемцитабином и цисплатином в низких дозах

Клинические характеристики	ОО	ВДП	ДО	ОВ
Возраст	0,185	0,162	0,329	0,397
Гормональный статус	0,768	0,066	0,090	0,426
Гиперэкспрессия HER2	0,378	0,772	0,604	0,236
Общий статус	0,034	0,026	0,142	0,003
Хирургическое лечение	0,439	0,813	0,595	0,996
Лучевое лечение	0,035	0,028	0,881	0,370
Гормонотерапия	0,246	0,395	0,637	0,233
Адьювантная ХТ	0,407	0,369	0,707	0,314
Неоадьювантная ХТ	0,331	0,486	0,305	0,739
Количество метастазов	0,123	0,611	0,106	0,184
Метастазы в кости	0,280	0,425	0,249	0,708
Метастазы в печень	0,315	0,022	0,159	0,149
Метастазы в легкие	0,123	0,983	0,348	0,615
Метастазы в плевру	0,320	0,357	0,838	0,514
Метастазы в лимфоузлы	0,152	0,003	0,063	0,002
Метастазы в кожу	0,309	0,151	0,808	0,170
Болевой синдром	0,077	0,009	0,072	0,0001
Резистентность/рефрактерность	0,053	0,172	0,670	0,876

Рис. 1. ОВ больных РМЖ, получивших исследуемую ХТ в ($p < 0,05$) между 2-й и 3-й линиями, 2-й – > 4-й линиями



являются прогностическими факторами в отношении эффективности изучаемой комбинации. Важно, что ОО у больных диссеминированным РМЖ не зависел от резистентности к антрациклиновым антибиотикам, а также от уровня в опухоли рецепторов эстрогенов и HER2.

Как и предвиделось, ОО на проводимое лечение был выше во 2-й линии по сравнению с 3-й и ≥ 4 -й линиями

ХТ (39,3, 27,8 и 18,4 % соответственно; $p < 0,05$), но КО (ПР + ЧР + СТ) был достаточно высок независимо от линии ХТ, в т. ч. у интенсивно леченных пациентов (85,7, 59,3 и 77,6 % соответственно; $p > 0,05$). При этом ПР метастатических очагов был зарегистрирован у двух больных, получавших комбинированную химиотерапию гемцитабином с цисплатином в исследуемых дозах в 3-й линии ХТ (табл. 6).

Медиана ОВ (рис. 1) при использовании исследуемой комбинации ГР была также выше во 2-й линии по сравнению с последующими линиями ХТ (23,4, 11 и 13 месяцев соответственно; $p < 0,05$).

Изучение субъективного ответа на ХТ гемцитабином и цисплатином во всех исследуемых группах больных с прогрессирующим диссеминированным РМЖ (независимо от линии ХТ) показало достоверное снижение интенсивности болевого синдрома и улучшение общего статуса больных, а следовательно, и повышение качества жизни (рис. 2, 3). Улучшение общего состояния до ECOG 0 было отмечено у 28,6, 28,5 и 18,5 пациентов во 2-й, 3-й и ≥ 4 -й линиях соответственно, т. е. многие больные стали способны выполнять работу, которую осуществляли до болезни, без ограничений (рис. 2). Снижение интенсивности болевого синдрома отмечено во всех исследуемых группах. Число пациентов, нуждающихся в назначении нестероидных противовоспалительных средств и наркотических анальгетиков уменьшилось почти в 3 раза во всех группах.

Те или иные побочные эффекты (табл. 7) были зарегистрированы для

Рис. 2. Динамика общего статуса больных диссеминированным РМЖ при ХТ, гемцитабином и цисплатином ($p < 0,005$)

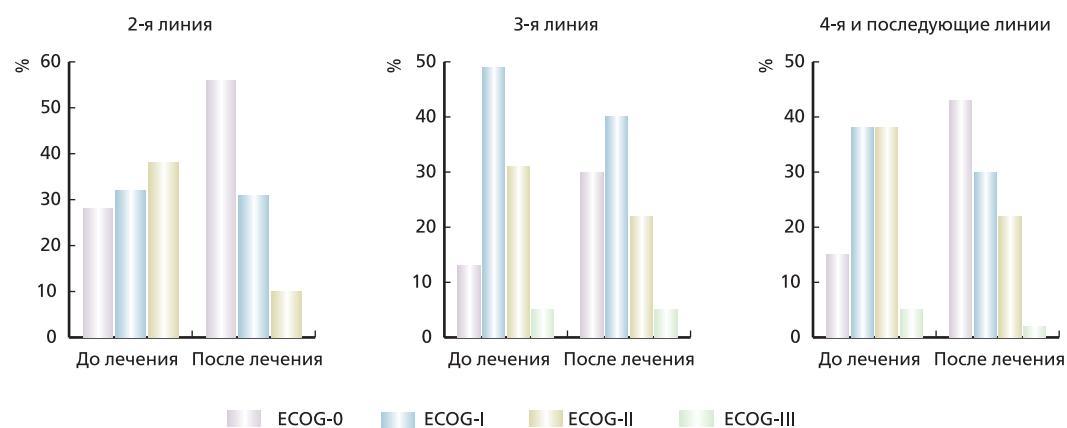
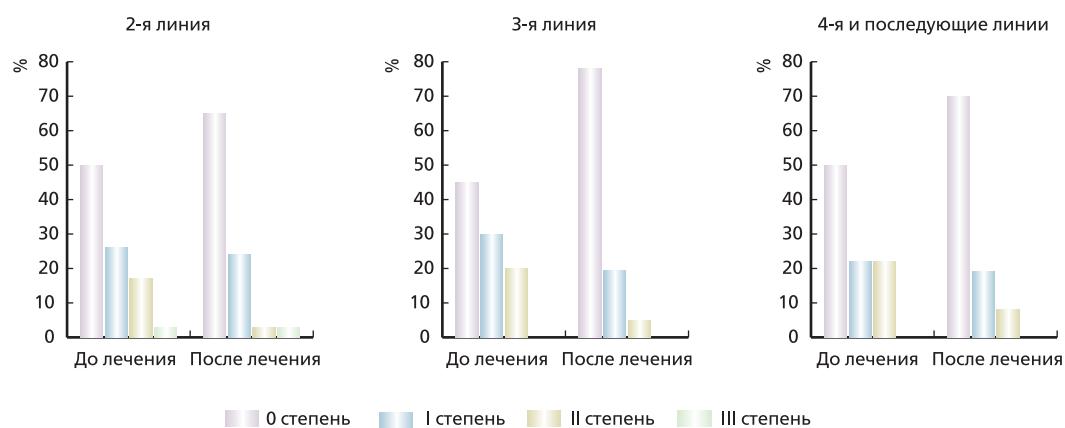


Таблица 6. Эффективность лечения гемцитабином с цисплатином в низких дозах в зависимости от линии ХТ

Критерии эффективности	2-я линия (n = 28) (%)	3-я линия (n = 54) (%)	4-я и последующие линии (n = 49) (%)	p
ОО	11 (39,3)	15 (27,8)	9 (18,4)	0,046
ПР	0	2 (3,7)	0	-
ЧР	11 (39,3)	13 (24,1)	9 (18,4)	0,050
СТ	13 (46,4)	17 (31,5)	29 (59,2)	0,127
КО	24 (85,7)	32 (59,3)	38 (77,6)	0,783
Прогрессирование	4 (14,3)	22 (40,7)	11 (22,4)	0,783

Таблица 7. Токсичность комбинации гемцитабина с цисплатином в низких дозах у больных диссеминированным РМЖ

Вид токсичности	Всего (%)	I-II степени (%)	III-IV степени (%)
Лейкопения	72,5	52,7	19,8
Нейтропения	55,0	23,4	31,6
Тромбоцитопения	26,7	23,6	3,1
Анемия	20,6	18,3	2,3
Дерматит	2,3	2,3	—
Анорексия	3,9	3,9	—
Тошнота	71	68,7	2,3
Рвота	40,5	39,7	0,8
Астения	38,2	38,2	—
Гипертерmia	9,9	9,1	0,8
Гепатотоксичность	11,3	10,7	0,8
Диарея	1,6	1,6	—

Рис. 3. Динамика болевого синдрома у больных диссеминированным РМЖ при ХТ, гемцитабином и цисплатином ($p < 0,005$)

всех больных, но преимущественно I–II степени; осложнения III–IV степени (в основном III степени), как правило, не требовали соответствующей терапевтической коррекции несмотря на истощение резервов костного мозга и наличие структурно-функциональных изменений в паренхиматозных органах. Фебрильная нейтропения не регистрировалась ни в одном случае. Гематологические осложнения имели обратимый характер и не приводили к отказу от лечения. В ряде случаев увеличение интервала между циклами до 28 дней являлось вполне достаточным для восстановления гемопоэза. Наиболее частыми негематологическими осложнениями являлись умеренные тошнота и рвота. Летальных исходов, связанных с токсичностью препаратов, не было отмечено. Не выявлено различий гематологической и негематологической токсичности комбинации гемцитабина с цисплатином в зависимости от линии ХТ, что свидетельствует о безопасности назначения данной

комбинации, в т. ч. у ранее интенсивно леченных пациентов. Таким образом, осложнения комбинированной ХТ гемцитабином с цисплатином в низких дозах характеризовались умеренностью, предсказуемостью, обратимостью, т. е. не требовали редуцирования дозы.

Анализ результатов проведенных клинических исследований показал высокую активность комбинации гемцитабина с цисплатином в качестве ХТ 1-й линии у больных диссеминированным РМЖ с частотой ОО 81 % и медианой ОВ 27,9 месяца [3].

Tas и соавт. [6] и Kim и соавт. [7] назначали гемцитабин в дозе 1200–2000 мг/м² в 1-й и 8-й дни, а цисплатин в дозе 50–75 мг/м² в 1-й и 15-й дни каждого 3–4-недельного цикла больным диссеминированным РМЖ с прогрессированием после применения антрациклинов и/или таксанов. При этом показатели ОО и ОВ были сопоставимы с результатами, полученными нами при использовании

низких доз изучаемых цитостатиков во 2–3-й линиях ХТ.

В настоящее время с целью повышения эффективности лекарственного лечения диссеминированного РМЖ продолжается поиск комбинаторных партнеров гемцитабина для различных режимов и схем ХТ. В клинических исследованиях II–III фаз оценивается эффективность и переносимость гемцитабина в комбинации с различными цитостатиками, в частности препаратами платины, таксанами, винорелбином, капецитабином, а также с таргетными препаратами: трастузумабом, инипарибом и др. [6–14].

Заключение

Таким образом, результаты проведенной работы свидетельствуют о том, что комбинация гемцитабина с цисплатином эффективна в лечении диссеминированного РМЖ не только во 2-й, но и в 3-й, 4-й и последующих линиях ХТ, может быть использована с целью получения повторных

лечебных эффектов при исчерпанных возможностях лекарственного лечения антрациклином, таксанами, капецитабином и другими цитостатиками. Использование данного режима ХТ ведет к повышению качества жизни

больных в виде улучшения общего статуса и снижения интенсивности болевого синдрома. Преимуществом комбинации низких доз гемцитабина с цисплатином является умеренная и предсказуемая токсичность, как прави-

ло не требующая специальной коррекции или редукции дозы, что позволяет применять ее после многократных курсов ХТ, а также пожилым и ослабленным больным диссеминированным РМЖ, в т. ч. в амбулаторных условиях.

ЛИТЕРАТУРА

1. Nagorney RA, Link J, Blitzer J, et al. Gemcitabine plus cisplatin repainting doublet therapy in previously treated, relapsed breast cancer patient. *J Clin Oncol 2000;18(11):2245–49.*
2. Heinemann V, Stemmler HJ, Wohlrab A, et al. High efficacy of gemcitabine and cisplatin in patients with predominantly anthracycline- and taxane-pretreated metastatic breast cancer. *Cancer Chemother Pharmacol 2006;57(5):640–46.*
3. Fuentes H, Galderillo G, Alexander F, et al. Phase II study of gemcitabine plus cisplatin in metastatic breast cancer. *Anticancer Drugs 2006;17(5):565–70.*
4. Seo J, Oh S, Choi C, et al. Phase II study of a gemcitabine and cisplatin combination regimen in taxane resistant metastatic breast cancer. *Cancer Chemother Pharmacol 2007;59(2):269–74.*
5. Sanchez-Escribano Morcuende R, Ales-Martinez J, Aramburo Gonzalez P. Low dose gemcitabine plus cisplatin in a weekly-based regimen as salvage therapy for relapsed breast cancer after taxane-anthracycline-containing regimens. *Clin Transl Oncol 2007;9(7):459–64.*
6. Tas F, Guney N, Derin D, et al. Biweekly administration of gemcitabine and cisplatin chemotherapy in patients with anthracycline and taxane-pretreated metastatic breast cancer. *Invest New Drugs 2008;26(4):363–68.*
7. Kim G, Oh S, Kwon H, et al. Phase II study of Gemcitabine plus Cisplatin in Patients with Anthracycline- and Taxane-Pretreated Metastatic Breast Cancer. *Cancer Res Treat 2008;40(3):101–05.*
8. Chew H, Doroshow J, Frankel P, et al. Phase II studies of gemcitabine and cisplatin in heavily and minimally pretreated metastatic breast cancer. *J Clin Oncol 2009;27(13):2163–69.*
9. Somali I, Alacacioglu A, Tarhan M, et al. Cisplatin plus gemcitabine chemotherapy in taxane/anthracycline-resistant metastatic breast cancer. *Cancer Chemotherapy 2009;55(3):155–60.*
10. Chan S, Romieu G, Huober J, et al. Phase III study of gemcitabine plus docetaxel compared with capecitabine plus docetaxel for anthracycline-pretreated patients with metastatic breast cancer. *J Clin Oncol 2009;27(11):1753–60.*
11. Shehata S, Saad E, Goda Y, et al. A phase II study of gemcitabine combined with vinorelbine as first-line chemotherapy for metastatic breast cancer. *Hematol Oncol Stem Cell Ther 2010;3(1):1–6.*
12. Malmstrom A, Hansen J, Malmberg L, et al. Gemcitabine and capecitabine in combination for advanced anthracycline and taxane pretreated breast cancer patients: A phase II study. *Acta Oncol 2010;49(1):35–41.*
13. Yardley D, Burris H, Hanson S, et al. Weekly gemcitabine and trastuzumab in the treatment of patients with HER2-overexpressing metastatic breast cancer. *Clin Breast Cancer 2009;9(3):178–83.*
14. O'Shaughnessy J, Osborne C, Pippen JE, et al. Imiparib plus Chemotherapy in Metastatic Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med 2011;364:205–14.*

Информация об авторах:

Семиглазова Татьяна Юрьевна – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отдела терапевтической онкологии ФГБУ “НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова” Минздравсоцразвития РФ. E-mail: tsemiglazova@mail.ru;

Гершанович Михаил Лазаревич – доктор медицинских наук, профессор, руководитель отдела терапевтической онкологии ФГБУ “НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова” Минздравсоцразвития РФ. Тел. 8 (812) 596-89-39; e-mail: gershonovich@yandex.ru;

Латипова Дилором Хамидовна – аспирант отделения химиотерапии ФГБУ “НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова” Минздравсоцразвития РФ.

E-mail: dilat77@mail.ru;

Филатова Лариса Валентиновна – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отдела терапевтической онкологии ФГБУ “НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова” Минздравсоцразвития РФ. E-mail: Larisa_Filatova@list.ru;

Чубенко Вячеслав Андреевич – кандидат медицинских наук, заведующий отделением химиотерапии с палиативной помощью, ФГБУ “НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова” Минздравсоцразвития РФ.

E-mail: vchubenko@me.com;

Семиглазов Владислав Владимирович – доктор медицинских наук, заведующий кафедрой онкологии СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова.

E-mail: ssemiglazov@mail.ru;

Мацко Дмитрий Евгеньевич – доктор медицинских наук, профессор, руководитель лаборатории патоморфологии ФГБУ “НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова” Минздравсоцразвития РФ.

Клименко Вероника Викторовна – ординатор кафедры онкологии СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова.

E-mail: veronika30081987@mail.ru