

Katarzyna Pogoda^{1,2}, Maciej Krzakowski^{2,3}, Agnieszka Jagiełło-Gruszfeld¹¹Klinika Nowotworów Piersi i Chirurgii Rekonstrukcyjnej, Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie²Klinika Gastroenterologii, Hepatologii i Onkologii Klinicznej, Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego w Warszawie³Klinika Nowotworów Płuca i Klatki Piersiowej, Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego w Warszawie

Chemioterapia metronomiczna w raku piersi

Metronomic chemotherapy in breast cancer

Artykuł jest tłumaczeniem pracy:Pogoda K, Krzakowski M, Jagiełło-Gruszfeld A. Metronomic chemotherapy in breast cancer. *Oncol Clin Pract* 2017; 13: 161–168.

DOI: 10.5603/OCP.2017.0018.

Należy cytować wersję pierwotną.

Adres do korespondencji:Lek. Katarzyna Pogoda
Klinika Nowotworów Piersi
i Chirurgii Rekonstrukcyjnej
Centrum Onkologii — Instytut
ul. Roentgena 5, 02–781 Warszawa
e-mail: katarzynapogoda@gazeta.pl**STRESZCZENIE**

U chorych na raka piersi poszukuje się nowych metod leczenia i podejmuje się próby modyfikacji sposobu dawkowania już dostępnych leków. Duże wyzwanie stanowi leczenie chorych ze współistniejącymi chorobami, u których istnieją ograniczone możliwości stosowania standardowej chemioterapii. Alternatywą może być chemioterapia metronomiczna, która polega na stosowaniu leku w małej dawce każdego dnia lub w krótkich odstępach. Pozwala to dodatkowo uzyskać efekt antyangiogeny i immunomodulujący. Tolerancja chemioterapii metronomicznej jest zdecydowanie lepsza, co ma korzystny wpływ na jakość życia.

Niniejszy artykuł omawia doniesienia na temat zastosowania chemioterapii metronomicznej u chorych na uogólnionego raka piersi i wskazuje schematy najbardziej uzasadnione naukowo do rozważenia — przede wszystkim u chorych w starszym wieku lub ze współistniejącymi chorobami, u których nie ma konieczności uzyskania szybkiej odpowiedzi na leczenie. Dostępne wyniki badań uzasadniają również rozważenie stosowania wielolekowych schematów chemioterapii metronomicznej w szerszej grupie chorych na raka piersi. Jednocześnie w opracowaniu przedstawiono kierunki badań z zastosowaniem chemioterapii metronomicznej w leczeniu uzupełniającym oraz w postępowaniu podtrzymującym u chorych na potrójnie ujemnego raka piersi.

Słowa kluczowe: chemioterapia metronomiczna, zaawansowany rak piersi, leczenie podtrzymujące, toksyczność, jakość życia

ABSTRACT

New effective therapies are under development in breast cancer; at the same time attempts are being made to modify the schedules of administration and doses of already available drugs. The major challenge is to treat patients with multiple comorbidities, who are not candidates for standard chemotherapy. An alternative for these patients may be a metronomic chemotherapy, which is based on continuous administration of drugs at very low doses every day or in short intervals. This also causes antiangiogenic and immune-modulating effects. The tolerance of the metronomic therapy is better, which improves the patients' quality of life. More and more data indicate the use of multidrug metronomic regimens in a broader group of breast cancer patients.

This article discusses the use of metronomic chemotherapy in patients with metastatic breast cancer and focuses on the best established regimens of potential use as first-line therapy in elderly patients with comorbidities, who do not need a rapid response to therapy. Published data support also the consideration of the use of multi-drug metronomic chemotherapy in wider group of breast cancer patients. The course of research in this approach has been outlined in patients undergoing adjuvant therapy and receiving maintenance treatment in patients with triple-negative breast cancer.

Key words: metronomic chemotherapy, advanced breast cancer, maintenance therapy, toxicity, quality of life

Wstęp

Chemioterapia jest jedną z podstawowych metod systemowego leczenia chorych z rozpoznaniem różnych podtypów raka piersi, co dotyczy wczesnego i zaawansowanego stadium choroby. Standardowe schematy chemioterapii stosuje się cyklicznie (najczęściej w rytmie co 2–4 tygodnie) w tzw. dawkach maksymalnie tolerowanych. Odstępy między kolejnymi cyklami pozwalają na odtworzenie prawidłowych komórek proliferujących, które również ulegają uszkodzeniu (jest to szczególnie istotne w odniesieniu do toksyczności ze strony szpiku kostnego lub błon śluzowych). Jednocześnie jednak w okresie przerwy może dochodzić do repopulacji komórek nowotworowych i powstania oporności na stosowane leczenie. Od wielu lat prowadzone są badania nad nowymi — bardziej skutecznymi — metodami postępowania (w tym nad stosowaniem leków ukierunkowanych molekularnie) i lepszym wykorzystaniem dostępnych już leków cytotoksycznych. Rozwinięciem drugiej strategii jest chemioterapia metronomiczna, która zakłada ciągłe podawanie leku/leków w małej dawce. Założeniem leczenia metronomicznego jest uzyskanie porównywalnej lub większej skuteczności i lepszej tolerancji w porównaniu ze standardową chemioterapią [1].

W niniejszym artykule podsumowano obecny stan wiedzy na temat chemioterapii metronomicznej u chorych na raka piersi. Przedstawiono wyniki najważniejszych badań klinicznych u chorych na zaawansowanego raka piersi, jak również wskazano nowe kierunki badań nad zastosowaniem chemioterapii metronomicznej.

Mechanizmy działania chemioterapii metronomicznej

Istnieje kilka mechanizmów potencjalnie odpowiedzialnych za skuteczność chemioterapii metronomicznej. Jednym z najlepiej poznanych jest efekt antyangiogeny [2]. Nowotwór do wzrostu potrzebuje dobrego unaczynienia. W klasycznych schematach chemioterapii występują kilkutygodniowe przerwy, w trakcie których może dochodzić zarówno do odbudowy komórek nowotworowych, jak i neoangiogenezy. W kilku badaniach podstawowych wykazano, że stosowanie leku cytotoksycznego w małych dawkach pozwala na zmniejszenie proliferacji komórek śródbłonkowych w obrębie guza. Zmniejsza się ich potencjał neoangiogeny, zwiększa się ekspresja trombospondyny 1 (inhibitor angiogenezy kodowany przez gen *THBS-1*) i dochodzi do zablokowania mobilizacji progenitorowych komórek śródbłonka. Obserwuje się zwiększoną perfuzję krwi i naprawę zmienionych naczyń krwionośnych w obrębie zmian nowotworowych [2].

Drugi mechanizm chemioterapii metronomicznej jest związany z bezpośrednim oddziaływaniem na ko-

mórki nowotworowe, który polega na bezpośrednim wpływie na macierzyste komórki nowotworowe i hamowaniu ekspresji czynnika indukowanego hipoksją typu 1 alfa (*HIF1 α* , *hypoxia-inducible factor 1 α*) [3].

Chemioterapia metronomiczna stymuluje funkcje układu immunologicznego. Komórki dendrytyczne dojrzewają, nasileniu ulegają procesy prezentacji antygeny, a następnie nasila się cytotoksyczność komórek efektorowych układu odpornościowego. Zmniejszają się również liczba i immunosupresyjny potencjał krążących limfocytów T regulatorowych [2].

Trzy główne mechanizmy działania chemioterapii metronomicznej uzupełniają się wzajemnie i pozwalają na lepszą kontrolę nad chorobą nowotworową.

Chemioterapia metronomiczna w przerzutowym raku piersi

Zastosowanie chemioterapii należy rozważać u wszystkich chorych na uogólnionego raka piersi [4]. U chorych na luminalne raki piersi chemioterapia ma zastosowanie w przypadku wystąpienia hormonooporności. W rakach HER2-dodatnich leki cytotoksyczne stosuje się w połączeniu z inhibitorami HER2. Natomiast u chorych na potrójnie ujemnego raka piersi chemioterapia nadal stanowi jedyną standardową metodę leczenia. Zgodnie z zaleceniami ESO-ESMO ABC3 (*European School of Oncology-European Society of Medical Oncology Advanced Breast Cancer 3*), jeżeli istnieją wskazania do stosowania chemioterapii, to preferowana jest monoterapia. Chemioterapię wielolekową należy rozważać jedynie w przypadku szybkiej progresji, obecności przerzutów zagrażających życiu lub w razie konieczności osiągnięcia szybkiej kontroli nad „silnie objawową” chorobą. Do leków stosowanych w ramach pierwszej linii paliatywnej chemioterapii należą antracykliny lub taksoidy. U niektórych chorych można rozważyć stosowanie kapecytabiny lub winorelbiny. W leczeniu chorych na uogólnionego raka piersi ogromne znaczenie — oprócz wydłużenia przeżycia — ma wpływ na jakość życia, co należy zawsze brać pod uwagę, dokonując wyboru schematu i dawek leków.

Kapecytabina i winorelbina mają postać doustną (winorelbina występuje również w postaci dożylniej). Przeprowadzono wiele badań klinicznych z użyciem wymienionych leków podawanych w schematach metronomicznych. We wcześniejszych badaniach oceniono też wartość cyklofosfamidu, metotreksatu i etopozydu.

Monoterapia

Kapecytabinę typowo stosuje się przez 2 tygodnie (2 dawki po 1250 mg/m² = 2500 mg/m² w ciągu doby), po czym następuje tydzień przerwy. W badaniu Stocklera i wsp. [5] 323 chore na zaawansowanego raka piersi

losowo przydzielono do 3 grup, w których w pierwszej linii leczenia stosowano kapecytabinę dawkowaną standardowo ($1000 \text{ mg/m}^2 \times 2$ × dziennie w dniach 1.–14. co 21 dni), kapecytabinę w schemacie metronomicznym ($650 \text{ mg/m}^2 \times 2$ × dziennie w dniach 1.–21. co 21 dni) lub klasyczny schemat CMF (cyklofosfamid doustnie w dawce 100 mg/m^2 w dniach 1.–14., metotreksat dożylnie w dawce 40 mg/m^2 i fluorouracyl dożylnie w dawce 600 mg/m^2 w dniach 1. i 8. co 28 dni) [5]. Wyniki leczenia kapecytabiną były lepsze w porównaniu z chemioterapią według schematu CMF w zakresie mediany czasu przeżycia całkowitego [OS, *overall survival*: 22 vs. 18 miesięcy; ryzyko względne (HR, *hazard ratio*) = 0,72; 95% przedział ufności (CI, *confidence interval*): 0,55–0,94; $p = 0,02$]. Nie wykazano różnicy w skuteczności i toksyczności kapecytabiny w zależności od sposobu dawkowania (standardowy lub metronomiczny). Wyniki wspomnianego badania nie zostały potwierdzone w innym badaniu klinicznym II fazy (typu *non-inferiority*), w którym uczestniczyło 195 chorych na uogólnionego HER2-ujemnego raka piersi [6]. Skuteczność schematu metronomicznego ($800 \text{ mg/m}^2 \times 2$ × dziennie w dniach 1.–21. co 21 dni) — oceniona po roku — była nieco gorsza niż skuteczność terapii standardowej ($1250 \text{ mg/m}^2 \times 2$ × dziennie w dniach 1.–14. co 21 dni), ponieważ odsetki chorych bez progresji choroby wyniosły, odpowiednio, 25,3% i 27,3% (95% CI: 11,5–15,5, przy założeniu wyniku znamiennego do 15%). Częstość powikłań skórnych pod postacią zespołu ręka–stopa była podobna w obu grupach, natomiast działania niepożądane 3.–4. stopnia według CTCAE (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*) — neutropenia, trombocytopenia, biegunka i zapalenie błon śluzowych — częściej obserwowano w grupie poddanej chemioterapii metronomicznej.

W badaniach klinicznych I fazy z udziałem chorych na zaawansowane nowotwory ustalono, że dawka winorelbiny stosowanej doustnie wynosi 50 mg $3 \times$ w tygodniu przez 3 tygodnie w schemacie co 28 dni (schemat metronomiczny) [7]. W innym badaniu klinicznym II fazy przeprowadzonym u 34 chorych na raka piersi w starszym wieku winorelbina stosowana w pierwszej linii leczenia w dawce 70 mg/m^2 (dawka tygodniowa podzielona na 3 podania — dni 1., 3., i 5./tydzień, leczenie przez 3 tygodnie i następnie tydzień przerwy; leczenie do 12 cykli). Mediana czasu przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS, *progression-free survival*) wyniosła 7,7 miesiąca (95% CI: 6,9–9,1). Kontrolę choroby stwierdzono u 68% chorych. Tolerancja leczenia była dobra — nie obserwowano powikłań 4. stopnia, a najczęstszymi działaniami niepożądanymi były neutropenia (57% chorych) i wyłysienie (79% chorych) [8]. W drugim badaniu, również przeprowadzonym u chorych na raka piersi w starszym wieku (mediana wieku 76 lat), doustną winorelbina w dawce 30 mg stosowano co drugi dzień. Nie odnotowano toksyczności 3.–4. stopnia,

a jakość życia chorych — oceniona po 6 miesiącach leczenia — była lepsza w porównaniu z wyjściową. U 87% chorych stwierdzono kontrolę choroby [9].

Obecnie oczekiwane są wyniki badania TempoBreast-1, które zakłada porównanie wartości winorelbiny stosowanej w schemacie metronomicznym (doustnie 50 mg $3 \times$ w tygodniu) z leczeniem standardowym (pierwszy cykl — doustnie dawka 60 mg/m^2 co 7 dni w dniach 1., 8. i 15., a następnie — w przypadku nieobecności działań niepożądanych 3. lub 4. stopnia — zwiększenie dawki do 80 mg/m^2 co tydzień). Wyniki badania pozwolą porównać wartość winorelbiny w schemacie metronomicznym i standardowym pod względem przeciwnowotworowej skuteczności i tolerancji.

Schematy wielolekowe

Chemioterapię metronomiczną oceniano również, stosując schematy 2- lub 3-lekowe. W jednym z pierwszych badań klinicznych 63 chore poddano chemioterapii cyklofosfamidem (50 mg dziennie) i metotreksatem ($2,5 \text{ mg} \times 2$ × dziennie w dniach 1. i 2./tydzień) [10]. Wyniki nie były jednak zbyt zachęcające. Korzyść kliniczną odniosło 32% chorych.

Przeprowadzono kilka badań z użyciem winorelbiny i kapecytabiny stosowanych doustnie w schemacie metronomicznym. W badaniu klinicznym VICTOR-1 ustalono maksymalną dawkę winorelbiny podawanej doustnie, wynoszącą $40 \text{ mg} \times 3$ × w tygodniu w połączeniu z kapecytabiną stosowaną $3 \times$ dziennie w dawce 500 mg w sposób ciągły [11]. W badaniu wzięły udział 34 chore (mediana wieku 73 lata), przy czym u 74% chorych stwierdzono cechę ER/PgR(+). U 76% chorych stosowano wcześniej maksymalnie jedną linię chemioterapii. Tolerancja leczenia była bardzo dobra, odnotowano pojedyncze przypadki działań niepożądanych 3. lub 4. stopnia. Korzyść kliniczną odnotowano u 58% chorych. Mediana PFS wyniosła 18,5 miesiąca.

W kolejnym badaniu klinicznym VICTOR-2 (dawkowanie takie, jak ustalono w badaniu VICTOR-1) pierwszorzędownym punktem końcowym był odsetek korzyści klinicznej u chorych poddanych pierwszej lub drugiej linii leczenia [12]. U 65% chorych uczestniczących w badaniu rozpoznano raka piersi z ekspresją ER/PgR, a 35% stanowiły chore na potrójnie ujemnego raka piersi. U 70% pacjentek odnotowano kontrolę choroby. Mediana czasu do progresji choroby (TTP, *time to progression*) była podobna w obu grupach i wyniosła około 7 miesięcy. Tolerancja leczenia była dobra [11].

Wyniki badania XeNa pozwalają stwierdzić, że skuteczność dwulekowego schematu metronomicznego złożonego z winorelbiny (50 mg $3 \times$ w tygodniu doustnie) i kapecytabiny (2000 mg/m^2 dziennie w dniach 1.–14. co 3 tygodnie) jest porównywalna ze skutecznością schematu klasycznego (doustna winorelbina 60 mg/m^2 w dniach

1. i 8., a następnie 80 mg/m², kapecytabina 2000 mg/m² dziennie w dniach 1.–14. co 3 tygodnie) [13]. Dodatkowo, u chorych poddanych chemioterapii metronomicznej odnotowano mniejszą częstość leukopenii, neutropenii, nudności i neuropatii. Odsetki korzyści klinicznej były porównywalne i wyniosły, odpowiednio, 41% i 37%.

W innym badaniu klinicznym oceniono kapecytabinę (828 mg/m² 2 × dziennie w dniach 1.–14. co 3 tygodnie) w połączeniu z cyklofosfamidem (33 mg/m² 2 × dziennie w dniach 1.–14. co 3 tygodnie) w pierwszej lub drugiej linii leczenia chorych na zaawansowanego raka piersi z cechą HER2(–) [14]. Korzyść kliniczną odniosło 58% chorych spośród 51 wszystkich osób uczestniczących w badaniu. Mediana PFS wyniosła 12,3 miesiąca (w tym 10,7 miesiąca w grupie chorych na potrójnie ujemnego raka piersi i 13,2 miesiąca u chorych na raka piersi z ekspresją ER). U chorych wystąpiły działania niepożądane 3. stopnia pod postacią leukopenii (26% chorych), neutropenii (16%) i niedokrwistości (2%).

Opracowano również 3-lekowe schematy chemioterapii metronomicznej. W badaniu klinicznym II fazy VEX uczestniczyło 108 chorych na HER2-ujemnego raka piersi [15]. W pierwszej linii leczenia stosowano doustnie winorelbinę w dawce 40 mg 3 × w tygodniu, cyklofosfamid 50 mg dziennie i kapecytabinę 500 mg 3 × dziennie. Mediana TTP (pierwszorzędowy punkt końcowy badania) u wcześniej nieleczonych i leczonych chorych wyniosły, odpowiednio, 25 i 11 miesięcy. Nie obserwowano toksyczności 4. stopnia. Korzyść kliniczną stwierdzono u 88% wcześniej nieleczonych i 81% u poprzednio leczonych z powodu uogólnienia. Wyniki badania są bardzo zachęcające ze względu na korzystną tolerancję — wśród najczęstszych powikłań 2. stopnia u wcześniej nieleczonych zwracają uwagę leukopenia i neutropenia (odpowiednio, u 37% i 23%), a u chorych poddanych wcześniejszej paliatywnej chemioterapii zespół ręka–stopa i neutropenia (odpowiednio, 19% i 12%). Wśród niehematologicznych działań niepożądanych 3. stopnia nasilenia obserwowano zespół ręka–stopa i odwracalne zwiększenie stężenia transaminaz (po 5%).

Chemioterapia metronomiczna w połączeniu z lekami ukierunkowanymi molekularnie

Chemioterapię metronomiczną badano również w połączeniu z bewacyzumabem. Wyniki leczenia w schemacie z paklitaksemem w porównaniu z kapecytabiną i cyklofosfamidem podawanymi metronomicznie były podobne [16]. Grupy nie różniły się również częstością działań niepożądanych, poza ryzykiem wyłysienia, które było mniejsze u chorych leczonych schematem metronomicznym.

Podjęte są też próby łączenia chemioterapii metronomicznej z lekami anti-HER2. W małym bada-

niu klinicznym II fazy u 22 chorych wcześniej leczonych z powodu uogólnionego raka piersi z cechą HER2(+) stosowano cyklofosfamid (50 mg dziennie), metotreksat (2,5 mg 2 × dziennie w dniach 1. i 4. w tygodniu) i trastuzumab (6 mg/kg masy ciała) [17]. Korzyść kliniczną odnotowano u 46% chorych. Mediana PFS wyniosła 6 miesięcy. Nasilenie toksyczności było niewielkie, a najczęściej obserwowanym działaniem niepożądanym była leukopenia 2. stopnia (14% chorych). Chemioterapię metronomiczną próbowano także łączyć z hormonoterapią. W badaniu z udziałem 33 pomenopauzalnych chorych na zaawansowanego raka piersi z ekspresją ER, wcześniej poddanych kilku liniom leczenia, oceniono skuteczność fulwestrantu (250 mg domięśniowo co 4 tygodnie) w połączeniu z chemioterapią metronomiczną cyklofosfamidem (50 mg dziennie) i metotreksatem (2,5 mg 2 × dziennie, w dniach 1. i 4. tygodniowo) [18]. Korzyść kliniczną stwierdzono u 56% chorych. Jednocześnie nie odnotowano poważnych działań niepożądanych.

Podjęte są również próby łączenia chemioterapii metronomicznej z innymi lekami (erlotynib, talidomid, wandetanib, neratynib) [19–22].

Metaanaliza

Ostatnio przeprowadzono metaanalizę 22 badań klinicznych oceniających chemioterapię metronomiczną u 1360 chorych na uogólnionego raka piersi [23]. Odsetki obiektywnych odpowiedzi i korzyści klinicznej wyniosły, odpowiednio, 34% i 56%. Odsetek chorych bez progresji choroby po 6 miesiącach wyniósł 57%, a odsetki chorych przeżywających 1 rok i 2 lata wyniosły, odpowiednio, 70% i 40%. Toksyczność 3. i 4. stopnia wystąpiła u 30% chorych. Nie wykazano znamiennej różnicy w zależności od stosowanego leku oraz liczby wykorzystywanych leków (monoterapia vs. schematy wielolekowe). Zaobserwowano natomiast trend mniejszej toksyczności u chorych poddanych monoterapii.

Zalecenia ABC3 i SIOG dotyczące chemioterapii metronomicznej

Chemioterapia metronomiczna — zgodnie z zaleceniami ESO-ESMO ABC3 — jest uznaną metodą leczenia chorych na zaawansowanego raka piersi [4]. Wyniki dotyczące skuteczności i profilu toksyczności są bardzo zachęcające. Należy rozważyć jej stosowanie przede wszystkim u chorych, u których nie ma konieczności uzyskania szybkiej odpowiedzi na leczenie. Zgodnie z wytycznymi najwięcej danych naukowych przemawia za stosowaniem schematu CM (cyklofosfamid + metotreksat; schemat z małymi dawkami leków podawanych doustnie). Wskazano, że trwają badania kliniczne oceniające inne leki (w tym kapecytabinę i winorelbinę). Zwrócono uwagę, że potrzebne jest przeprowadzenie ba-

dań klinicznych porównujących schematy metronomiczne z klasyczną chemioterapią. Zalecenia *International Society of Geriatric Oncology* (SIOG) również wskazują, że chemioterapia metronomiczna jest wartościową metodą postępowania u starszych chorych [24].

Chemioterapia metronomiczna we wczesnym i miejscowo zaawansowanym raku piersi

Zgodnie z aktualnymi wytycznymi St Gallen i ESMO uzupełniającą chemioterapię stosuje się przede wszystkim u chorych na HER-dodatniego lub potrójnie ujemnego raka piersi [25, 26]. Natomiast u chorych po leczeniu operacyjnym z powodu ER/PgR-dodatniego raka piersi chemoterapię należy rozważyć u chorych na raki luminalne B (w rakach luminalnych A — tylko w przypadku dużego ryzyka nawrotu choroby, co oznacza przerzuty w co najmniej 4 pachowych węzłach chłonnych). W ostatnich latach coraz częściej w pierwotnie operacyjnych rakach piersi [podtypy HER2-dodatni (z terapią anti-HER2) i potrójnie ujemny] stosuje się przedoperacyjną chemioterapię. Takie postępowanie pozwala na przeprowadzenie u większego odsetka chorych leczenia oszczędzającego. Jednocześnie możliwe jest sprawdzenie odpowiedzi na stosowane schematy leczenia. W ramach standardowej chemioterapii okołoperacyjnej najczęściej wykorzystuje się antracykliny [schemat AC (doksorubicyna + cyklofosfamid) stosowany co 2 lub 3 tygodnie], a następnie taksoidy (paklitaksel — 12 wlewów co tydzień lub docetaksel 4 cykle co 3 tygodnie). Uzupełniająca lub przedoperacyjna chemioterapia trwa kilka miesięcy. Stan ogólny chorych kwalifikowanych do leczenia musi pozwalać na przeprowadzenie zaplanowanego leczenia z zachowaniem dobrej względnej intensywności dawki (RDI, *relative dose intensity*).

Chemioterapia przedoperacyjna

Część chorych ze względu na współistniejące choroby i stan sprawności nie kwalifikuje się do standardowej chemioterapii okołoperacyjnej. U wymienionych chorych podejmowane są próby alternatywnych metod leczenia.

W badaniu klinicznym z udziałem 114 kobiet w starszym wieku (wiek powyżej 70 lat) z rozpoznaniem hormonozależnego raka piersi w ramach przedoperacyjnej hormonoterapii letrozolem u połowy chorych stosowano dodatkowo cyklofosfamid (50 mg dziennie) przez 6 miesięcy [27]. Stwierdzono większy odsetek odpowiedzi w grupie chorych z chemioterapią metronomiczną (88% vs. 72%). Niemniej odsetki całkowitych patologicznych odpowiedzi (pCR, *pathologic complete response*) były porównywalne w obu grupach (po 3,5%). Odsetki chorych

bez objawów choroby po 2 latach były podobne w obu grupach (82% w grupie z letrozolem i 83,5% w grupie chorych przyjmujących letrozol z cyklofosfamidem).

Z kolei w innym małym badaniu z udziałem 29 chorych na miejscowo zaawansowanego raka piersi, które nie kwalifikowały się do standardowej chemioterapii przedoperacyjnej z powodu współistniejących chorób lub u których występowało ryzyko powikłań, stosowano cyklofosfamid (50 mg dziennie przez 16 tygodni) z pegylowaną doksorubicyną liposomalną (20 mg/m² co 2 tygodnie — 8 cykli) [28]. U 90% chorych rozpoznano raka piersi z cechą ER(+). Zaplanowane leczenie ukończyło 76% chorych. U wszystkich pacjentek przeprowadzono leczenie chirurgiczne, ale wskaźnik całkowitych odpowiedzi potwierdzonych w badaniu patomorfologicznym (pCR) był udziałem 1 uczestniczki. Nie zaobserwowano toksyczności 4. stopnia. Wśród działań niepożądanych 3. stopnia wystąpiły zespół ręka–stopa, inne powikłania skórne i zaparcia.

Przeprowadzono również badania, w których chemioterapię metronomiczną porównywano ze schematami standardowymi, zakładając większą skuteczność pierwszego sposobu dawkowania. W badaniu SWOG-0012 uczestniczyły 372 chore na zapalny lub miejscowo zaawansowanego raka piersi [51% z cechą ER(+), 25% z cechą HER2(+)] [29]. Chore losowo przydzielono do 2 grup, w których stosowano 5 cykli AC (doksorubicyna 60 mg/m² + cyklofosfamid 600 mg/m²; rytm co 3 tygodnie) lub doksorubicynę (24 mg/m², 15 wlewów co tydzień) z cyklofosfamidem podawanym doustnie (60 mg/m² dziennie przez 15 tygodni) z profilaktyką gorączki neutropenicznej za pomocą filgrastymu. Następnie w obu grupach stosowano 12 cykli paklitakselu co tydzień i chore poddawano operacji. Odsetek pCR, który był pierwszorzędnym punktem końcowym badania, był podobny w obu grupach (20,7% w ramieniu standardowym vs. 24,3% w ramieniu z chemioterapią metronomiczną). Nie wykazano również istotnych różnic w zakresie DFS i OS. Klasyczny schemat chemioterapii był bardziej toksyczny, chociaż w grupie poddanej chemoterapii metronomicznej większy odsetek chorych zakończył leczenie krótko po rozpoczęciu terapii (10% chorych w tej grupie vs. 2% w ramieniu standardowym). Powikłania 4. stopnia wystąpiły, odpowiednio, u 10% i 35% chorych.

Chemioterapię metronomiczną próbuje się również dodawać do schematów standardowych, aby leczenie było jeszcze bardziej intensywne. W jednoramiennym badaniu z udziałem chorych na potrójnie ujemnego raka piersi po 4 cyklach ECF (epirubicyna + cisplatyna + fluorouracyl, co 3 tygodnie) stosowano paklitaksel z cyklofosfamidem (50 mg dziennie) przez 12 tygodni [30], uzyskując bardzo zachęcające wyniki. Odsetek pCR wyniósł 56%. Wśród działań niepożądanych 3. stopnia obserwowano: neutropenię, leukopenię, niedokrwistość i zapalenie błon śluzowych.

Chemioterapia pooperacyjna

Jednym z najstarszych schematów chemioterapii, w skład którego wchodzi lek cytotoksyczny podawany metronomicznie, jest CMF, którego skuteczność jest porównywalna do schematu AC [31]. Ze względu na dobry profil toksyczności schemat CMF można stosować u chorych w starszym wieku.

International Breast Cancer Study Group (IBCSG) przeprowadziła badanie CASA z udziałem 77 chorych w starszym wieku, którego celem było porównanie skuteczności i tolerancji 16-tygodniowego leczenia pegylowaną doksorubicyną liposomalną (20 mg/m² co 2 tygodnie) ze schematem CM złożonym z cyklofosfamidu (50 mg dziennie) i metotreksatu (2,5 mg 2 × dziennie w dniach 1. i 4. co tydzień) [32]. Leczenie zakończyło 68% chorych w grupie z doksorubicyną i 83% chorych poddanych chemioterapii według schematu CM. Tylko niecałe 50% chorych w każdej z grup nie wymagało modyfikacji dawkowania. U 97% chorych biorących udział w badaniu wystąpiły działania niepożądane, w tym 3. stopnia u 51% chorych leczonych doksorubicyną (najczęściej zespół ręka–stopa) i u 34% stosujących schemat CM (najczęściej nadciśnienie tętnicze). Nie wykazano różnicy pod względem ryzyka nawrotu raka piersi w zależności od stosowanego schematu chemioterapii.

Wyniki badania CASA stanowią podstawę rekomendacji ESMO do rozważenia stosowania obu schematów chemioterapii u chorych w starszym wieku z mniejszą rezerwą czynnościową [26]. Należy jednak pamiętać o braku badań klinicznych porównujących wspomniane schematy z klasycznymi schematami, wykorzystywanymi w zdrowszej populacji.

Chemioterapia metronomiczna jako terapia podtrzymująca w agresywnych rakach piersi

Bardzo interesującym kierunkiem badań u chorych na raka piersi jest stosowanie dodatkowego leczenia u chorych na jego agresywne podtypy w przypadku niesatysfakcjonujących wyników standardowego postępowania.

Przeprowadzono kilka badań klinicznych z kapecytabiną stosowaną uzupełniająco u chorych na raka piersi poddanych standardowej chemioterapii przed- lub pooperacyjnej i leczeniu operacyjnemu. W kilku badaniach kapecytabinę stosowano metronomicznie. W dwóch badaniach u chorych na potrójnie ujemnego raka piersi po uzupełniającej chemioterapii dodatkowo stosowano kapecytabinę.

W pierwszym z tych badań u 41 chorych po chemioterapii uzupełniającej (6 cykli FEC100) przez kolejne 6 miesięcy podawano kapecytabinę w dawce 500 mg 2 × dziennie [33]. Było to jednoramienne badanie II fazy. U 92% chorych rak piersi był w II lub III stopniu

zaawansowania. Po 34 miesiącach obserwacji nie osiągnięto mediany DFS. Działania niepożądane nie były znacznie nasilone (najczęściej 1. stopnia nasilenia) — wystąpiły zespół ręka–stopa (32%), wymioty (12%) lub biegunki (5%) [33].

W drugim badaniu z udziałem 19 chorych na potrójnie ujemnego raka piersi (z przerzutami w pachowych węzłach chłonnych lub z guzem > 1 cm) kapecytabinę stosowano w dawce 650 mg/m² 2 × dziennie przez 12 miesięcy [34]. Wcześniej chore poddano uzupełniającej chemioterapii według schematów: FAC, FEC lub FEC–taksoidy. Odsetki chorych bez objawów choroby po 2 i 3 latach wyniosły, odpowiednio, 88% i 82%. Żadna chora nie wymagała redukcji dawki kapecytabiny. Zespół ręka–stopa i biegunka w 3. stopniu nasilenia wystąpiły u 5% chorych.

Trwają badania kliniczne III fazy oceniające skuteczność kapecytabiny stosowanej metronomicznie w ramach leczenia podtrzymującego.

W tym samym wskazaniu badano również schemat CM. U 158 chorych na potrójnie ujemnego raka piersi (guz > 1 cm lub przerzuty węzłach chłonnych) po leczeniu operacyjnym stosowano schemat FEC → docetaksel (grupa kontrolna) lub schemat FEC → docetaksel + karboplatyna, a następnie schemat CM (cyklofosamid 50 mg dziennie i metotreksat 2,5 mg 2 × dziennie w dniach 1. i 2. co tydzień) przez 12 miesięcy [35]. Mediany DFS w grupie kontrolnej i eksperymentalnej wyniosły, odpowiednio, 23,5 i 28 miesięcy (p = 0,05), a mediany OS osiągnęły, odpowiednio, 29 i 37 miesiące (p = 0,04). Do najczęściej obserwowanych działań niepożądanych należała neutropenia (17–19% — 3. stopień w obu grupach). Dodatkowo w grupie eksperymentalnej nieco częściej występowały gorączka neutropeniczna, nudności i wymioty, biegunka. Należy jednak zaznaczyć, że powikłania w grupie eksperymentalnej mogły mieć związek z karboplatyną.

Niedawno opublikowano wyniki dużego badania klinicznego III fazy IBCSG 22-00, w którym również sprawdzono wartość podtrzymującej chemioterapii uzupełniającej metronomicznym schematem CM [36]. W badaniu wzięło udział 1086 chorych na potrójnie ujemnego raka piersi (T1–4, N0/+) oraz 19% chorych na HER2-dodatniego raka piersi. Dawkowanie leków w schemacie było identyczne jak w badaniu powyżej (cyklofosamid 50 mg dziennie i metotreksat 2,5 mg 2 × dziennie w dniach 1. i 2. co tydzień) przez 12 miesięcy. Po medianie obserwacji wynoszącej prawie 7 lat nie stwierdzono znamiennej różnicy w odsetkach nawrotów raka piersi, analizując całą grupę chorych (5-letnie odsetki DFS wyniosły 74,7% w grupie kontrolnej i 78,1% w grupie eksperymentalnej). Różnica była największa u chorych na potrójnie ujemnego raka piersi z przerzutami w pachowych węzłach chłonnych, ale nadal nie osiągnęła statystycznej istotności (340 chorych; odsetki, odpowied-

Tabela 1. Najczęściej stosowane schematy chemioterapii metronomicznej u chorych na raka piersi

	Lek/schemat	Dawkowanie	Uwagi
Monoterapia	Kapecytabina	650 mg/m ² 2 × dziennie w sposób ciągły	Skuteczność i toksyczność porównywalne ze schematem standardowym
	Winorelbina	50 mg doustnie 3 × w tygodniu	Oczekiwane wyniki badania TempoBreast porównujące schemat metronomiczny ze standardowym dawkowaniem
Schematy dwulekowe	CM	Cyklofosfamid 50 mg dziennie i metotreksat 2,5 mg 2 × dziennie w dniu 1. i 2. co tydzień	Odsetek korzyści klinicznej = 32%
	Kapecytabina + winorelbina	Winorelbina doustnie 40 mg 3 × w tygodniu, kapecytabina 3 × dziennie po 500 mg w sposób ciągły	Odsetki korzyści klinicznej 60–70%; w badaniu brały udział chore na luminalne i potrójnie ujemne raki piersi
Schemat trójlekowy	VEX	Winorelbina doustnie 40 mg 3 × w tygodniu, cyklofosfamid 50 mg dziennie i kapecytabina 500 mg 3 × dziennie	Chore wcześniej nieleczone: mediana TTP = 25 miesięcy, korzyść kliniczna — 88%; chore wcześniej leczone z powodu rozszewu: mediana TTP = 11 miesięcy, korzyść kliniczna — 81%

nio, 64,6% i 72,5%). Niemniej korzyść z podtrzymującej terapii była znamienna, jeśli podano zaplanowane $\geq 75\%$ dawki CM. U 14% chorych w grupie eksperymentalnej odnotowano powikłania 3. stopnia (najczęściej zwiększenie aktywności transaminaz i leukopenię).

Podsumowanie

Chemioterapia metronomiczna stanowi interesującą opcję terapeutyczną ze względu na dodatkowy efekt antyangiogeny przy jednocześnie niewielkiej toksyczności w porównaniu ze standardową chemioterapią. Opublikowano wyniki wielu badań klinicznych, zwłaszcza dotyczących chorych na uogólnionego raka piersi. Na ich podstawie można stwierdzić, że schematem metronomicznym o największej wartości jest CM. Coraz bardziej ugruntowaną pozycję mają kapecytabina i winorelbina, które mogą być stosowane również w skojarzeniu. Duże odsetki odpowiedzi uzyskano, stosując 3-lekowy schemat VEX (tab. 1).

Chemioterapię metronomiczną należy rozważyć przede wszystkim u chorych w starszym wieku, których stan sprawności jest nieco gorszy, oraz w sytuacji bez konieczności uzyskania szybkiej odpowiedzi na leczenie. Chemioterapia metronomiczna jest wartościowym postępowaniem u chorych na luminalne raki piersi w kolejnych liniach leczenia (po wystąpieniu hormonooporności).

Trwają intensywne badania nad chemioterapią metronomiczną stosowaną w ramach leczenia okołoperacyjnego. Schematy metronomiczne mogą w przyszłości stanowić alternatywę dla chorych z licznymi obciążeniami, u których nie można zastosować standar-

dowych dawek chemioterapii. Poza tym chemioterapia metronomiczna może znaleźć swoje miejsce jako leczenie podtrzymujące w najbardziej agresywnych podtypach biologicznych raka piersi, co wymaga potwierdzenia na podstawie spodziewanych wyników kolejnych badań klinicznych.

Piśmiennictwo

- Cardoso F, Colleoni M, Leo ADi, et al. Oral chemotherapy in advanced breast cancer: expert perspectives on its role in clinical practice. *Cancer Treatment Communications*. 2016; 6: S1–S10, doi: [10.1016/j.s2213-0896\(16\)06001-1](https://doi.org/10.1016/j.s2213-0896(16)06001-1).
- André N, Carré M, Pasquier E. Metronomics: towards personalized chemotherapy? *Nat Rev Clin Oncol*. 2014; 11(7): 413–431, doi: [10.1038/nrclinonc.2014.89](https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2014.89), indexed in Pubmed: [24913374](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24913374/).
- Munzone E, Colleoni M. Clinical overview of metronomic chemotherapy in breast cancer. *Nat Rev Clin Oncol*. 2015; 12(11): 631–644, doi: [10.1038/nrclinonc.2015.131](https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2015.131), indexed in Pubmed: [26241939](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26241939/).
- Cardoso F, Costa A, Senkus E, et al. 3rd ESO–ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 3). *Annals of Oncology*. 2016; mdw544, doi: [10.1093/annonc/mdw544](https://doi.org/10.1093/annonc/mdw544).
- Stockler MR, Harvey VJ, Francis PA, et al. Capecitabine versus classical cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil as first-line chemotherapy for advanced breast cancer. *J Clin Oncol*. 2011; 29(34): 4498–4504, doi: [10.1200/JCO.2010.33.9101](https://doi.org/10.1200/JCO.2010.33.9101), indexed in Pubmed: [22025143](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22025143/).
- Martín M, Martínez N, Ramos M, et al. Standard versus continuous administration of capecitabine in metastatic breast cancer (GEICAM/2009-05): a randomized, noninferiority phase II trial with a pharmacogenetic analysis. *Oncologist*. 2015; 20(2): 111–112, doi: [10.1634/theoncologist.2014-0379](https://doi.org/10.1634/theoncologist.2014-0379), indexed in Pubmed: [25601966](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25601966/).
- Rajdev L, Negassa A, Dai Q, et al. Phase I trial of metronomic oral vinorelbine in patients with advanced cancer. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2011; 68(5): 1119–1124, doi: [10.1007/s00280-011-1580-5](https://doi.org/10.1007/s00280-011-1580-5), indexed in Pubmed: [21373895](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21373895/).
- Addeo R, Sgambato A, Cennamo G, et al. Low-dose metronomic oral administration of vinorelbine in the first-line treatment of elderly patients with metastatic breast cancer. *Clin Breast Cancer*. 2010; 10(4): 301–306, doi: [10.3816/CBC.2010.n.039](https://doi.org/10.3816/CBC.2010.n.039), indexed in Pubmed: [20705563](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20705563/).
- De Iullis F, Salerno G, Taglieri L, et al. On and off metronomic oral vinorelbine in elderly women with advanced breast cancer. *Tumori*. 2015; 101(1): 30–35, doi: [10.5301/tj.5000207](https://doi.org/10.5301/tj.5000207), indexed in Pubmed: [25702645](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25702645/).

10. Colleoni M, Rocca A, Sandri MT, et al. Low-dose oral methotrexate and cyclophosphamide in metastatic breast cancer: antitumor activity and correlation with vascular endothelial growth factor levels. *Ann Oncol.* 2002; 13(1): 73–80, indexed in Pubmed: [11863115](#).
11. Cazzaniga ME, Torri V, Villa F, et al. Efficacy and Safety of the All-Oral Schedule of Metronomic Vinorelbine and Capecitabine in Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer Patients: The Phase I-II VICTOR-1 Study. *Int J Breast Cancer.* 2014; 2014: 769790, doi: [10.1155/2014/769790](#), indexed in Pubmed: [24551455](#).
12. Cazzaniga ME, Cortesi L, Ferzi A, et al. VICTOR Study Group. Metronomic chemotherapy with oral vinorelbine (mVNR) and capecitabine (mCAPE) in advanced HER2-negative breast cancer patients: is it a way to optimize disease control? Final results of the VICTOR-2 study. *Breast Cancer Res Treat.* 2016; 160(3): 501–509, doi: [10.1007/s10549-016-4009-3](#), indexed in Pubmed: [27752847](#).
13. Brems-Eskildsen AS, Linnet S, Luczak A, et al. Metronomic chemotherapy is better tolerated and as effective as standard chemotherapy. Results from the XeNa trial: a randomized phase 2 trial combining vinorelbine and capecitabine in the treatment of advanced HER2 negative breast cancer. Poster presentation at 10th European Breast Cancer Conference. Amsterdam, The Netherlands, 09-11 March 2016.
14. Yoshimoto M, Takao S, Hirata M, et al. Metronomic oral combination chemotherapy with capecitabine and cyclophosphamide: a phase II study in patients with HER2-negative metastatic breast cancer. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2012; 70(2): 331–338, doi: [10.1007/s00280-012-1826-x](#), indexed in Pubmed: [22526409](#).
15. Montagna E, Lai A, Palazzo A, et al. 1876 A phase II study of metronomic oral chemotherapy for metastatic breast cancer patients: Safety and efficacy results of vinorelbine, cyclophosphamide plus capecitabine (VEX) combination. *Eur J Cancer.* 2015; 51: S291–S292, doi: [10.1016/s0959-8049\(16\)30826-7](#).
16. Rochlitz C, Moos R, Bigger M, et al. SAKK 24/09: Safety and tolerability of bevacizumab plus paclitaxel versus bevacizumab plus metronomic cyclophosphamide and capecitabine as first-line therapy in patients with HER2-negative advanced stage breast cancer — A multicenter, randomized phase III trial. *J Clin Oncol.* 2014; 21(suppl): Abstract 518.
17. Orlando L, Cardillo A, Ghisini R, et al. Trastuzumab in combination with metronomic cyclophosphamide and methotrexate in patients with HER-2 positive metastatic breast cancer. *BMC Cancer.* 2006; 6: 225, doi: [10.1186/1471-2407-6-225](#), indexed in Pubmed: [16978400](#).
18. Aurilio G, Munzone E, Botteri E, et al. Oral metronomic cyclophosphamide and methotrexate plus fulvestrant in advanced breast cancer patients: a mono-institutional case-cohort report. *Breast J.* 2012; 18(5): 470–474, doi: [10.1111/j.1524-4741.2012.01278.x](#), indexed in Pubmed: [22827581](#).
19. Colleoni M, Orlando L, Sanna G, et al. Metronomic low-dose oral cyclophosphamide and methotrexate plus or minus thalidomide in metastatic breast cancer: antitumor activity and biological effects. *Ann Oncol.* 2006; 17(2): 232–238, doi: [10.1093/annonc/mdj066](#), indexed in Pubmed: [16322118](#).
20. Mayer EL, Isakoff SJ, Klement G, et al. Combination antiangiogenic therapy in advanced breast cancer: a phase 1 trial of vandetanib, a VEGFR inhibitor, and metronomic chemotherapy, with correlative platelet proteomics. *Breast Cancer Res Treat.* 2012; 136(1): 169–178, doi: [10.1007/s10549-012-2256-5](#), indexed in Pubmed: [23001754](#).
21. Saura C, Garcia-Saenz JA, Xu B, et al. Safety and efficacy of neratinib in combination with capecitabine in patients with metastatic human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer. *J Clin Oncol.* 2014; 32(32): 3626–3633, doi: [10.1200/JCO.2014.56.3809](#), indexed in Pubmed: [25287822](#).
22. Montagna E, Cancelli G, Bagnardi V, et al. Metronomic chemotherapy combined with bevacizumab and erlotinib in patients with metastatic HER2-negative breast cancer: clinical and biological activity. *Clin Breast Cancer.* 2012; 12(3): 207–214, doi: [10.1016/j.clbc.2012.03.008](#), indexed in Pubmed: [22520733](#).
23. Liu Y, Gu F, Liang J, et al. The efficacy and toxicity profile of metronomic chemotherapy for metastatic breast cancer: A meta-analysis. *PLoS One.* 2017; 12(3): e0173693, doi: [10.1371/journal.pone.0173693](#), indexed in Pubmed: [28296916](#).
24. Biganzoli L, Lichtman S, Michel JP, et al. Oral single-agent chemotherapy in older patients with solid tumours: A position paper from the International Society of Geriatric Oncology (SIOG). *Eur J Cancer.* 2015; 51(17): 2491–2500, doi: [10.1016/j.ejca.2015.08.005](#), indexed in Pubmed: [26340809](#).
25. Coates AS, Winer EP, Goldhirsch A, et al. Panel Members. Tailoring therapies — improving the management of early breast cancer: St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2015. *Ann Oncol.* 2015; 26(8): 1533–1546, doi: [10.1093/annonc/mdv221](#), indexed in Pubmed: [25939896](#).
26. Senkus E, Kyriakides S, Ohno S, et al. ESMO Guidelines Committee. Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2015; 26 Suppl 5: v8–30, doi: [10.1093/annonc/mdv298](#), indexed in Pubmed: [26314782](#).
27. Bottini A, Generali D, Brizzi MP, et al. Randomized phase II trial of letrozole and letrozole plus low-dose metronomic oral cyclophosphamide as primary systemic treatment in elderly breast cancer patients. *J Clin Oncol.* 2006; 24(22): 3623–3628, doi: [10.1200/JCO.2005.04.5773](#), indexed in Pubmed: [16877730](#).
28. Dellapasqua S, Mazza M, Rosa D, et al. Pegylated liposomal doxorubicin in combination with low-dose metronomic cyclophosphamide as preoperative treatment for patients with locally advanced breast cancer. *Breast.* 2011; 20(4): 319–323, doi: [10.1016/j.breast.2011.02.014](#), indexed in Pubmed: [21397505](#).
29. Ellis GK, Barlow WE, Gralow JR, et al. Phase III comparison of standard doxorubicin and cyclophosphamide versus weekly doxorubicin and daily oral cyclophosphamide plus granulocyte colony-stimulating factor as neoadjuvant therapy for inflammatory and locally advanced breast cancer: SWOG 0012. *J Clin Oncol.* 2011; 29(8): 1014–1021, doi: [10.1200/JCO.2009.27.6543](#), indexed in Pubmed: [21220618](#).
30. Cancelli G, Bagnardi V, Sangalli C, et al. Phase II Study With Epirubicin, Cisplatin, and Infusional Fluorouracil Followed by Weekly Paclitaxel With Metronomic Cyclophosphamide as a Preoperative Treatment of Triple-Negative Breast Cancer. *Clin Breast Cancer.* 2015; 15(4): 259–265, doi: [10.1016/j.clbc.2015.03.002](#), indexed in Pubmed: [25933934](#).
31. Fisher B, Brown AM, Dimitrov NV, et al. Two months of doxorubicin-cyclophosphamide with and without interval reinduction therapy compared with 6 months of cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in positive-node breast cancer patients with tamoxifen-non-responsive tumors: results from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-15. *J Clin Oncol.* 1990; 8(9): 1483–1496, doi: [10.1200/JCO.1990.8.9.1483](#), indexed in Pubmed: [2202791](#).
32. Crivellari D, Gray KP, Dellapasqua S, et al. International Breast Cancer Study Group. Adjuvant pegylated liposomal doxorubicin for older women with endocrine nonresponsive breast cancer who are NOT suitable for a "standard chemotherapy regimen": the CASA randomized trial. *Breast.* 2013; 22(2): 130–137, doi: [10.1016/j.breast.2013.01.015](#), indexed in Pubmed: [23453899](#).
33. Alagizly HA, Shehata MA, Hashem TA, et al. Metronomic capecitabine as extended adjuvant chemotherapy in women with triple negative breast cancer. *Hematol Oncol Stem Cell Ther.* 2015; 8(1): 22–27, doi: [10.1016/j.hemonc.2014.11.003](#), indexed in Pubmed: [25528114](#).
34. Shawky H, Galal S. Preliminary results of capecitabine metronomic chemotherapy in operable triple-negative breast cancer after standard adjuvant therapy — a single-arm phase II study. *J Egypt Natl Canc Inst.* 2014; 26(4): 195–202, doi: [10.1016/j.jnci.2014.10.002](#), indexed in Pubmed: [25467387](#).
35. Nasr KE, Osman MA, Elkady MS, et al. Metronomic methotrexate and cyclophosphamide after carboplatin included adjuvant chemotherapy in triple negative breast cancer: a phase III study. *Ann Transl Med.* 2015; 3(19): 284, doi: [10.3978/j.issn.2305-5839.2015.11.14](#), indexed in Pubmed: [26697444](#).
36. Colleoni M, Gray KP, Gelber S, et al. Low-Dose Oral Cyclophosphamide and Methotrexate Maintenance for Hormone Receptor-Negative Early Breast Cancer: International Breast Cancer Study Group Trial 22-00. *J Clin Oncol.* 2016; 34(28): 3400–3408, doi: [10.1200/JCO.2015.65.6595](#), indexed in Pubmed: [27325862](#).