

КСЕЛОДА ПРИ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: ОПЫТ ДЛИТЕЛЬНОГО ПРИМЕНЕНИЯ

Л.Ю. Владимирова, И.Л. Попова
ФГБУ РНИОИ Минздравсоцразвития РФ, Ростов-на-Дону

Проведен ретроспективный анализ результатов лечения с применением препарата Кселода (капецитабин) как в монорежиме, так и в комбинации с другими препаратами. В анализ были включены 63 больных с метастатическим раком молочной железы (мРМЖ). Полученные в исследовании данные по частоте объективного ответа, общей и безрецидивной выживаемости подтверждают мнение многих авторов об эффективности применения капецитабина в группе больных мРМЖ, ранее получавших лечение антрациклинами и/или таксанами. Проведенный анализ показал, что применение капецитабина характеризуется хорошей переносимостью препарата и минимальными токсическими проявлениями.

Ключевые слова: рак молочной железы, химиотерапия, капецитабин

The article presents the retrospective analysis of results of treatment with Xeloda (capecitabine) as monotherapy or in combination with other drugs in 63 patients with metastatic breast cancer (mBC). The data on objective response rate, overall survival and progression-free survival support the view of many authors on the efficacy of Xeloda in patients mBC previously treated with anthracyclines and/or taxanes. The analysis showed that capecitabine is characterized by good tolerability and minimal toxicities.

Key words: breast cancer, chemotherapy, capecitabine

В развитых странах в структуре онкологической заболеваемости женщин рак молочной железы (РМЖ) занимает 1-е или 2-е место и составляет 20–25 % всех случаев рака [2]. Усовершенствование ранней диагностики и использование адъювантной терапии существенно улучшили результаты лечения больных ранним РМЖ. Однако более чем у половины пациенток с РМЖ на том или ином этапе заболевания развиваются отдаленные метастазы.

Метастатический РМЖ (мРМЖ) является неизлечимым заболеванием, однако современные лечебные подходы позволяют достигать у больных клинически значимого регресса опухолевого процесса [1]. Современные схемы комбинированной химиотерапии (ХТ) позволяют добиваться выраженного клинического эффекта у 50–60 % больных диссеминированным РМЖ при средней продолжительности ремиссии 6–14 месяцев и медиане продолжительности жизни с момента начала лечения около 2 лет [1, 2].

У больных РМЖ с распространенным опухолевым процессом и висцеральными поражениями предпочтительнее использовать в первой линии

лечения комбинации, включающие антрациклины и таксаны. Во второй линии терапии применяются препараты, не обладающие перекрестной резистентностью, к числу которых относятся капецитабин.

Противоопухолевый препарат, антиметаболит капецитабин – производное фторпиримидина карбамата, представляет собой цитостатик для приема внутрь, активирующийся в ткани опухоли и оказывающий на нее селективное цитотоксическое действие. Перорально назначаемый капецитабин предоставляет врачам возможность лечить пациентов с РМЖ с таким же эффектом, как это обеспечивают длительные инфузии фторурацила, но без осложнений и расходов, связанных с парентеральным введением последнего и применением инфузионных насосов [1, 5, 6, 8]. Капецитабин был одобрен в 1998 г. Управлением по надзору за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA) в монотерапии мРМЖ, резистентных к паклитакселу и антрациклинам, а также для лечения больных РМЖ, резистентных к паклитакселу, которым противопоказано назначение

антрациклинов. В настоящее время препарат применяют как в монотерапии, так и в комбинации с другими цитостатиками, такими как доцетаксел, цисплатин, винорелбин и др. [3, 4, 5, 7].

Целью нашего исследования являлась оценка эффективности препарата Кселода производства компании Ф. Хоффманн Ля-Рош Лтд., Швейцария при лечении мРМЖ и связанной с его применением токсичности [3].

Материал и методы

В исследование было включено 63 пациентки с генерализацией РМЖ, находившихся на лечении в РНИОИ с 2000 по 2010 г., в возрасте от 30 до 80 лет (табл. 1).

Самой многочисленной была группа больных в возрасте 50–59 лет (38 %). Женщины в возрасте 50 лет и старше составили более половины больных – 37 (58 %).

Менструальная функция была сохранена у 17,5 % пациенток. У остальных отмечена менопауза различной продолжительности: менее года – 17,5 %, 1–5 лет – 23,8 %, 5–10 лет – 19 %, более 10 лет – 20,6 %. Овариэктомия была проведена 14 (22,2 %) пациент-

Таблица 1. Распределение больных РМЖ по возрасту

30–39 лет	40–49 лет	50–59 лет	60–69 лет	> 70 лет
6 (9,5 %)	20 (31,7 %)	24 (38,1 %)	10 (15,9 %)	3 (4,7 %)

кам, в т. ч. двум по поводу метастазов в яичники и 12 – для устранения действия эстрогенов.

По морфологическому строению опухоли преобладал инфильтрирующий протоковый рак – 92 %, остальные гистологические типы были представлены слизистым и медуллярным раком.

Исходно больные мРМЖ имели различные стадии заболевания: I – 7 (11,1 %), II – 23 (36,5 %), III – 28 (44,4 %), IV – 5 (7,9 %). Однако к началу проводимой нами терапии у всех пациенток имел место распространенный опухолевый процесс. Минимальное время от окончания ранее проведенного лечения до прогрессирования в исследуемой группе составило 2,5 месяца, максимальное – 16 лет. У 78 % больных в метастатический процесс было вовлечено более 2 органов и систем. Среди 14 пациенток с поражением одного органа в пяти случаях определены метастазы в печень, в пяти – в легкие, в трех – в кости, в одном – в надключичные лимфоузлы. При наличии нескольких метастатических очагов наблюдалась практически одинаковая частота поражения: печени – 33 (52,3 %), легких – 32 (50,8 %) и костей – 30 (47,6 %). Отмечено также частое поражение мягких тканей, имевшее место у 21 пациентки (33,3 %).

Препарат Кселода применялся в составе 3-й и последующих линий терапии мРМЖ – в основном при прогрессировании заболевания на фоне применения антрациклинов и/или таксанов [6]. Препарат назначался в дозе 1250 мг/м² 2 раза в сутки в течение 14 дней с перерывами в 7 дней. За исследуемый период пациенткам было проведено 266 курсов ХТ с использованием различных схем лечения (табл. 2).

Чаще всего использовали схему Кселода + навельбин (50,8 %), в монорежиме Кселоду применяли в 19,2 % курсов. Больным проводили от 2 до 6 курсов ХТ, терапию продолжали до достижения максимального эффекта или прогрессирования. В результате 28 пациенткам было проведено 6 курсов, 12 (в связи с прогрессированием) – только 2 курса, остальные больные пациентки получали по 3–4 курса ХТ.

Рис. 1. Показатели общей выживаемости

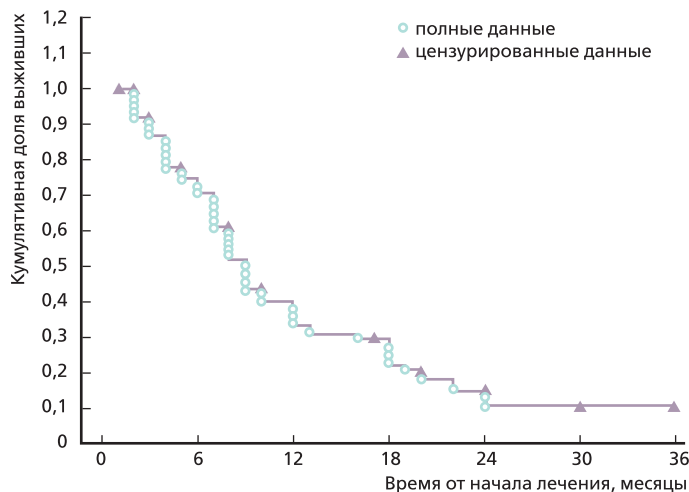
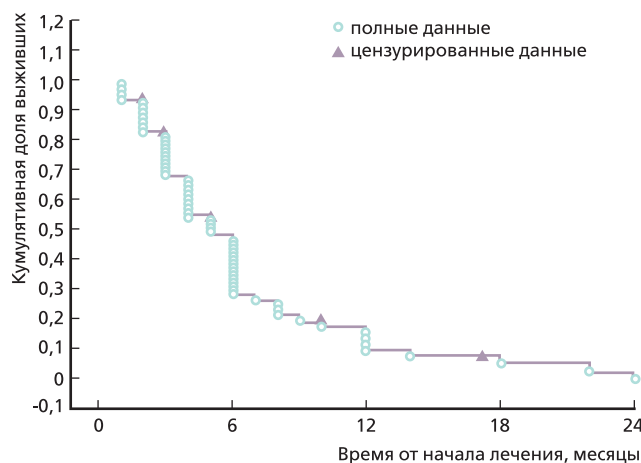


Таблица 2. Используемые схемы лечения [6]

№	Схема	Число курсов	%
1	капецитабин + навельбин	135	50,8
2	капецитабин	51	19,2
3	капецитабин + антрациклин	33	12,4
4	капецитабин + таксан	19	7,1
5	капецитабин + метотрексат	20	7,5
6	капецитабин + препарат платины	8	3,0
	Итого	266	100

Рис. 2. Показатели безрецидивной выживаемости



Во время контрольного осмотра каждой больной проведено физикальное и общепринятое лабораторное обследование.

Анализ общей (ОВ) и безрецидивной выживаемости (БРВ) по Каплану–Майеру проведен с использованием программы STATISTICA 6.0 в двух группах больных. Статистическую значимость различий в

выживаемости оценивали с помощью Log-Rank тест.

Результаты

Объективный ответ на проводимое лечение получен среди 40 (63,5 %) пациенток, в т. ч. у 4 (6,3 %) больных была достигнута полная ремиссия, 6 (9,5 %) – частичная и у 30 (47,6 %) – стабилизация процесса.

Рис. 3. Показатели общей выживаемости больных в группах сравнения: группа с эффектом (n = 40) и группа с прогрессированием (n = 23)

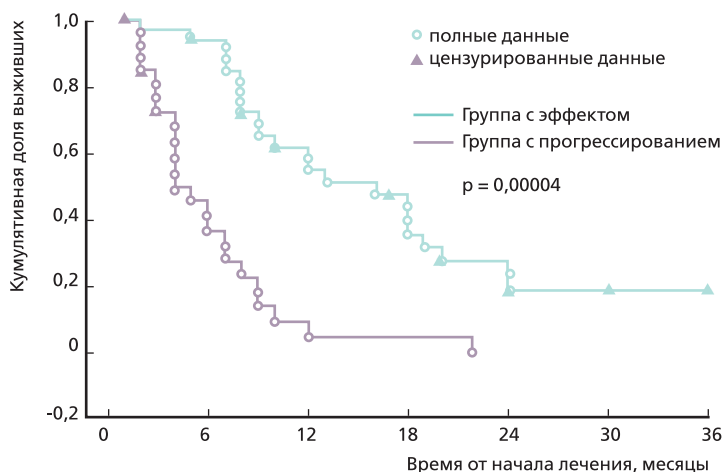
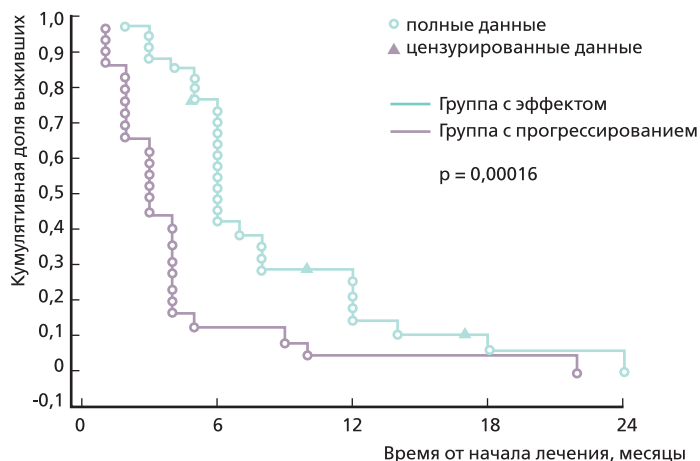


Таблица 3. Гематологические осложнения ХТ (266 курсов) [1, 6]

Побочный эффект	% (абс.)	Степень выраженности (по ВОЗ)		
		абс.	%	
Лейкопения	28,6 (76)	Всего	76	100
		1	55	72,4
		2	10	13,2
		3	7	9,2
		4	4	5,2
Нейтропения	26,3 (70)	Всего	70	100
		1	51	72,8
		2	16	22,8
		3	3	4,3
		4	-	-
Анемия	19,9 (53)	Всего	53	100
		1	29	54,7
		2	15	28,3
		3	1	1,9
		4	-	-
Тромбоцитопения	0,75 (266)	1	2	0,75

Рис. 4. Показатели безрецидивной выживаемости в группах сравнения



У 23 (36,5 %) больных наблюдалось прогрессирование опухолевого процесса. Необходимо отметить, что прогрессирование отмечено среди пациенток с множественными метастазами в печень, легкие и головной мозг.

Медиана ОВ наблюдавшихся больных составила 9 месяцев (рис. 1), а медиана БРВ – 5 месяцев (рис. 2).

Для более детальной оценки ОВ и БРВ участницы исследования были разделены на две группы – с объективным ответом (эффектом) на лечение и с прогрессированием процесса.

В группе с эффектом от проводимой терапии медиана ОВ составила 13 месяцев, а в группе с прогрессированием заболевания – 4 месяца (p = 0,00004; рис. 3). Медиана БРВ в группе с эффектом была равна 6, а в группе с прогрессированием – 3 месяцам (p = 0,00016; рис. 4). Живы на момент подготовки статьи 8 (12,7 %) пациенток.

При изучении токсичности проводимой ХТ было проанализировано 266 курсов.

Гематологическая токсичность была представлена в основном лейкопенией (28,6 %) и нейтропенией (26,3 %), преимущественно 1 и 2 степеней (табл. 3). Случаев фебрильной нейтропении не было отмечено ни у одной пациентки. Анемия также главным образом 1 и 2 степени развивалась на фоне 19,9 % курсов ХТ. Тромбоцитопения I степени тяжести за время проведения исследования зарегистрирована у двух пациенток. Лечение гематологической токсичности проводилось общепринятыми методами.

Негематологические осложнения представлены в табл. 4. Из их числа преобладали гастроинтестинальные осложнения – 57 %. Чаще всего наблюдались тошнота – 28,5 %, рвота – 12,5 % и диарея – 16,0 %. Проявление ладонно-подошвенного синдрома имели 1–2 степени выраженности и не требовали коррекции проводимой терапии [1, 6].

У одной пациентки лечение Кселодой было прекращено на 4-е сутки из-за выраженных диспепсических явлений (тошноты и рвоты), а также головной боли и головокружения, которые купировались после отмены препарата.

Заключение

Полученные в исследовании данные по частоте объективного ответа, ОВ и БРВ подтверждают мнение многих авторов об эффективности применения препарата Кселода (капецитабин) в группе больных мРМЖ, ранее получавших лечение антрациклинами и/или таксанами, а так же увеличение продолжительности выживаемости [1, 3, 9].

Проведенный анализ применения препарата Кселода в монотерапии и

Таблица 4. Негематологические осложнения ХТ (266 курсов) [1, 6]

Вид осложнений	Число курсов	Частота, %
Гастроинтестинальные	151	57
Миалгия, оссалгия	4	1,5
Ладонно-подошвенный синдром	45	16,9
Кардиальные	1	0,4
Цефалгия	3	1,1
Тромбофлебит	10	3,8

в сочетании с другими препаратами показал, что он характеризуется хорошей переносимостью, минимальными токсическими проявлениями, которые купируются применением адекватной

симптоматической терапии. Исходя из этого, Кселоду можно использовать в лечении пожилых больных, в амбулаторном режиме и у ослабленных пациентов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гарин А.М., Насырова Р.Ю. Капецитабин (Кселода) – удобная лекарственная форма пиримидиновых антиметаболитов, завоевавшая важные позиции на всех этапах лечения рака молочной железы // Эффективная фармакотерапия. Онкология, гематология и радиология 2011. Т. 2. С. 3–8.
2. Переводчикова Н.И. Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний // Практическая медицина, 2011. С. 182–96.
3. Ershler WB. Монотерапия капецитабином: эффективное и безопасное лечение метастатического рака молочной железы // Современная онкология, 2008. Т. 10. № 1. С. 11–17.
4. Hirata M, Tacao S, et al. A phase II trial of oral combination chemotherapy with capecitabine and cyclophosphamide in metastatic breast cancer. *Eur J Cancer* 2010;8(3):65.
5. Martin M. Randomized, phase II trial comparing continuous versus intermittent capecitabine monotherapy for metastatic breast cancer: Results from the GEICAM 2009–05 study. *J Clin Oncol* 2011;29:82.
6. Saif MW, Katirtzoglou NA, Syrigos KN. Капецитабин: клинические проявления и тактика лечения побочных эффектов // Современная онкология, 2008. Т. 10. № 2. С. 22–36.
7. Pippin JE, Paul D, et al. Randomized, phase III study of adjuvant doxorubicin plus cyclophosphamide, docetaxel with or without capecitabine in high-risk early breast cancer: Exploratory Ki-67 analyses. *J Clin Oncol* 2011;29:46.
8. Svensson H, Einbeigi Z, et al. Quality of life in women with metastatic breast cancer during nine months after randomization in the TEX trial (epirubicin and paclitaxel w/o capecitabine). *Eur J Cancer* 2010;8(3):197.
9. Ziellinski C, Gralov J, Martin M. Optimising the dose of capecitabine in metastatic breast cancer: confused, clarified or confirmed? *Ann Oncol* 2010;doi:10.1093/annonc/mdq069:1–8.

Информация об авторах:

Владимирова Любовь Юрьевна – доктор медицинских наук, профессор, руководитель отделения химиогормонотерапии ФГУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Министерства здравоохранения и социального развития РФ.

Тел. 8 (8863) 2-955-374, e-mail: vlu@aanet.ru;

Попова Ирина Леонидовна – кандидат медицинских наук, научный сотрудник отделения химиогормонотерапии ФГУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Министерства здравоохранения и социального развития РФ.

Тел. 8 (8863) 2-538-546