

Капецитабин в лечении метастатического поражения головного мозга у больных раком молочной железы

Е.А. Москвина, В.А. Горбунова, Д.Р. Насхлеташвили, А.Х. Бекашев, С.В. Медведев, С.Б. Петерсон
ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН, Москва

Контакты: Екатерина Анатольевна Москвина k.moskvina@mail.ru

В статье рассматривается опыт применения капецитабина у 67 больных раком молочной железы с метастатическим поражением головного мозга (ГМ) (30 больных — применение капецитабина в монорежиме, 30 больных — применение лучевой терапии на ГМ + капецитабин с лечебной целью, 7 больных — применение лучевой терапии на ГМ + капецитабин в адъювантном режиме (после удаления 1 или нескольких солитарных метастазов из ГМ)). Анализировались непосредственная эффективность и отдаленные результаты в группах применения капецитабина в монорежиме, в комбинации с лучевой терапией как с лечебной целью, так и в адъювантном режиме. В группе химиолучевой терапии объективные эффекты (полный эффект, частичный эффект) в ГМ составили 73 %. Медиана времени до прогрессирования — 12,27 мес. В группе монокимиотерапии объективные эффекты (полный эффект, частичный эффект в ГМ) — 30 %. Медиана времени до прогрессирования — 4 мес. Результаты исследования показывают, что капецитабин обладает выраженной противоопухолевой активностью, умеренной токсичностью. Предпочтительным является комбинированный метод лечения.

Ключевые слова: метастазы в головном мозге, рак молочной железы, капецитабин, лучевая терапия

Capecitabine in the treatment of brain metastatic lesion in patients with breast cancer

E.A. Moskvina, V.A. Gorbunova, D.R. Naskhletashvili, A.Kh. Bekyashev, S.V. Medvedev, S.B. Peterson
N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

The paper considers the experience with capecitabine in 67 patients with brain metastatic lesion from breast cancer. The immediate efficacy of capecitabine and the results of therapy with the agent were analyzed in the groups of its use alone and in combination with radiotherapy both for therapeutic purposes and as an adjuvant regimen. In the chemoradiation therapy group, the objective effects in the brain were 73 %. The median time to progression was 12.27 months. In the monochemotherapy group, the objective effects were 30 %. The median time to progression was 4 months. The results of the investigation show that capecitabine has pronounced antitumor activity and moderate toxicity. Combination treatment is the method of choice.

Key words: brain metastases, breast cancer, capecitabine, radiotherapy

Ежегодно в мире регистрируется 12,7 млн больных злокачественными образованиями и 7,6 млн умирают от них. В России в 2009 г. зарегистрировано 54 315 новых случаев рака молочной железы (РМЖ).

По сравнению с 2004 г. прирост заболеваемости составил 10,3 %.

РМЖ занимает первое место в структуре заболеваемости злокачественными образованиями и в структуре смертности населения России за 2009 г. у женщин [1].

Метастазы в головном мозге (ГМ) выявляются у 10–20 % больных раком РМЖ. По частоте церебральных метастазов РМЖ занимает 2-е место после рака легкого. При первичном выявлении РМЖ метастазы в ГМ определяются у 1 % больных. Как прави-

ло, церебральные метастазы возникают в среднем через 2–4 года после выявления РМЖ. При HER 2/*neu* положительном РМЖ интервал от выявления первичной опухоли до прогрессирования в центральной нервной системе составляет в среднем 21 мес, при HER 2/*neu* отрицательном РМЖ — 48 мес [4, 5, 14].

Метастазы в ГМ являются самым неблагоприятным сценарием развития онкологического заболевания у больных РМЖ и ассоциируются с агрессивным течением заболевания. Церебральные метастазы у больных РМЖ являются наиболее частой причиной смерти. Зависимости между размерами первичной опухоли молочной железы и частотой развития церебральных метастазов в исследованиях не установлено [2, 4, 6–8, 10].

Облучение всего ГМ является стандартным методом лечения больных РМЖ с метастазами в ГМ. Чаще всего режим предусматривает подведение суммарной очаговой дозы (СОД) 30–37,5 Гр. Лучевая терапия уменьшает неврологическую симптоматику, позволяет снизить дозировку или отказаться от назначения стероидных гормонов. Более чем у половины пациентов удается достичь контроля роста церебральных метастазов. Проведение лучевой терапии также позволяет увеличить медиану выживаемости больных до 4–6 мес по сравнению с 2–3 мес при назначении симптоматической терапии [3, 9–13].

При наличии церебральных метастазов больные в большинстве случаев исключаются из международных протоколов в связи с низкими показателями выживаемости, поэтому крайне актуальным является изучение новых химиопрепаратов и схем комбинированной и комплексной терапии при метастатическом поражении ГМ у больных РМЖ.

Препарат капецитабин показал эффективность в монорежиме в ряде исследований у больных диссеминированным РМЖ. Частота объективных ответов (частичные и полные регрессии) в этой группе пациентов варьирует, по разным данным, от 15 до 47 %. В 4 исследовательских центрах описаны клинические случаи эффективности химиотерапии капецитабином при лечении больных РМЖ с метастазами в ГМ. У некоторых пациентов были зарегистрированы частичные регрессии в ГМ [8, 15, 16].

В нейрохирургическом (онкологическом) отделении ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН с 2008 г. проводится исследование эффективности монокимиотерапии препаратом капецитабин, а также его комбинаций с лучевой терапией при диссеминированном РМЖ с метастазами в ГМ. Целью исследования является улучшение результатов лечения метастатического поражения ГМ у больных РМЖ, увеличение показателей выживаемости и обеспечение удовлетворительного качества жизни пациентов с РМЖ с метастазами в ГМ.

Капецитабин — таблетированный препарат из группы антиметаболитов. Сам по себе цитотоксическим действием не обладает. В ткани опухоли превращается в 5-фторурацил (5-ФУ), который и обладает цитотоксическим действием (подавляет процессы образования ДНК и синтез белка в опухолевых клетках), что сводит к минимуму системное воздействие 5-ФУ на здоровые ткани организма.

В исследование включались больные как оперированные, так и не оперированные по поводу метастазов в ГМ, с наличием по крайней мере одного измеряемого очага в ГМ; пациенты, не получавшие ранее капецитабин в качестве лечебной химиотерапии; пациенты с отсутствием тяжелой сопутствующей патологии, препятствующей проведению лечения в полном объеме; пациенты в состоянии, оцениваемом как 0–3 по шкале

ECOG, с отрицательным статусом HER2/*neu*; пациенты с отсутствием клинически значимых отклонений в анализах крови.

В группе пациентов, получавших монотерапию (30 человек), капецитабин назначался в дозе 2000 мг/м²/сут внутрь с 1-го по 14-й дни, каждые 3 нед. Лечение проводилось до признаков прогрессирования заболевания. Средний возраст больных составил 52 (38–65) года. Большинство пациентов (68 %) находились в удовлетворительном и относительно удовлетворительном состоянии, оцениваемом как 0–2 по шкале ECOG. У 13 больных отмечался единичный метастаз в ГМ, у 9 больных — 2–4 метастаза, у 8 больных — более 4 метастазов. У 9 больных отмечалось изолированное поражение ГМ, у 21 пациента имелись также экстракраниальные метастазы.

Частичный эффект в ГМ (по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) с контрастным усилением) зарегистрирован у 9 (30 %) пациенток, стабилизация — у 20 (66,6 %) больных, прогрессирование — у 1 (3,3 %) пациентки. Медиана времени до прогрессирования составила 4 мес. Медиана выживаемости не достигнута, медиана времени наблюдения составила 6,5 мес. Переносимость удовлетворительная — гематологическая и негематологическая токсичность не превышала I–II степени.

Клинический пример 1. Больная Я., 64 года, получила 6 курсов капецитабина с частичным эффектом (рис. 1). Отмечено исчезновение 3 из 7 метастазов. Частичный эффект в ГМ сохранялся в течение 14 мес.

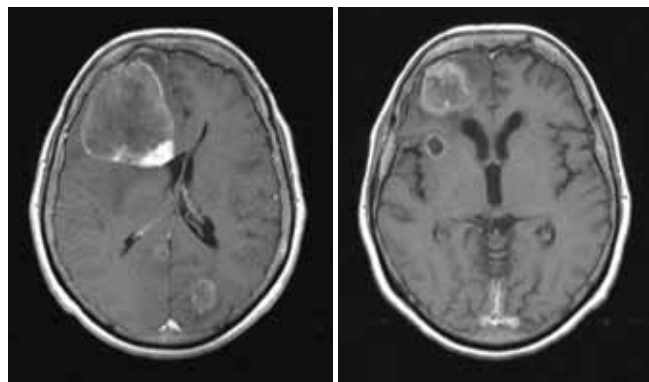


Рис. 1. МРТ больной Я. До и после проведения 6 курсов монокимиотерапии капецитабином

В группе комбинированной терапии из 30 пациентов лечение проводилась по следующей схеме: облучение всего ГМ +/- локальное облучение очагов. СОД на весь ГМ составляла в среднем 37,5 Гр, на метастатические очаги — 15 Гр. Одновременно проводилась химиотерапия капецитабином по схеме 2000 мг/м²/сут внутрь с 1-го по 14-й дни каждые 3 нед. Первая оценка эффективности проводилась через месяц после окончания лучевого лечения, далее каждые 2 курса химиотерапии, которая выполнялась до при-

знаков прогрессирования опухоли. Среднее количество курсов составило 7 (от 2 до 24). Средний возраст пациентов — 45 (25–63) лет. У 13 (43,3 %) больных отмечалось изолированное поражение ГМ, у 17 (56,6 %) пациентов метастазы в ГМ сочетались с экстракраниальными проявлениями. У 8 (26,7 %) больных определялся 1 метастаз в ГМ, у 4 (13,3 %) пациенток церебральные метастазы сочетались также с поражением оболочек ГМ.

При оценке эффективности полный эффект в ГМ зарегистрирован у 4 (13 %) пациентов, частичный эффект — у 18 (60 %), стабилизация — у 7 (23 %), прогрессирование — у 1 (3%). Медиана времени до прогрессирования — 12,27 мес. Медиана выживаемости не достигнута, однако медиана времени наблюдения составила 18,24 мес. У 4 больных с поражением оболочек полный эффект зарегистрирован у 1 пациента, частичный эффект — у 2, стабилизация — у 1. Переносимость в большинстве случаев была удовлетворительной. Гематологическая токсичность III–IV степени наблюдалась у 6 (20 %) пациентов (чаще тромбоцитопении). Негематологическая токсичность III–IV степени — у 2 пациентов (общая слабость, астенизация).

Клинический пример 2. Больная Г., 48 лет, получила 6 курсов капецитабина и облучение всего ГМ СОД 37,5 Гр (рис. 2, 3). Отмечен полный эффект в ГМ, сохраняющийся уже в течение 6 мес.

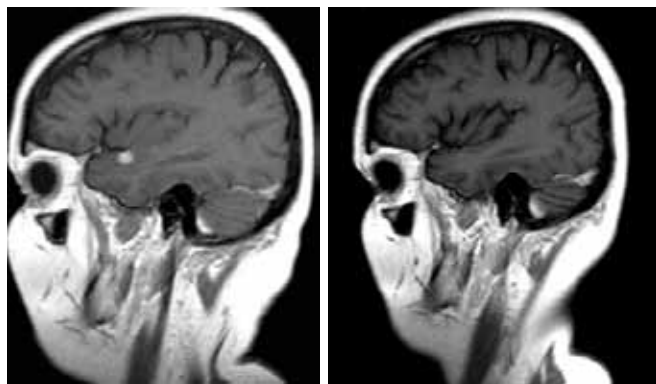


Рис. 2. МРТ больной Г. до и после проведения 6 курсов капецитабина. Один из 2 метастазов

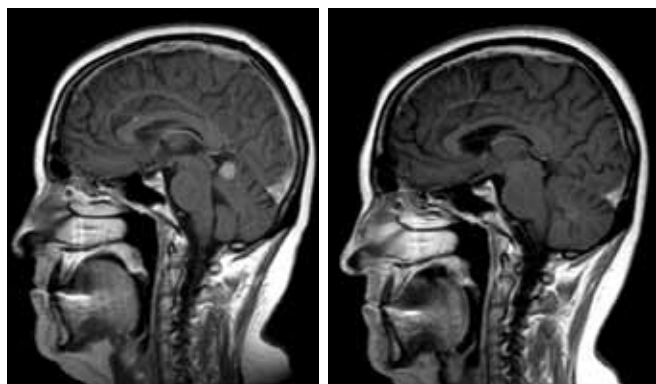


Рис. 3. МРТ больной Г. до и после проведения 6 курсов капецитабина. Второй из 2 метастазов

Клинический пример 3. Больная Р., 45 лет, получила 3 курса капецитабина и лучевую терапию на весь ГМ до СОД 37,5 Гр + СОД 15 Гр локально на метастатический очаг (рис. 4). Отмечен частичный эффект лечения (более 50 %), продолжающийся уже более 17 мес.

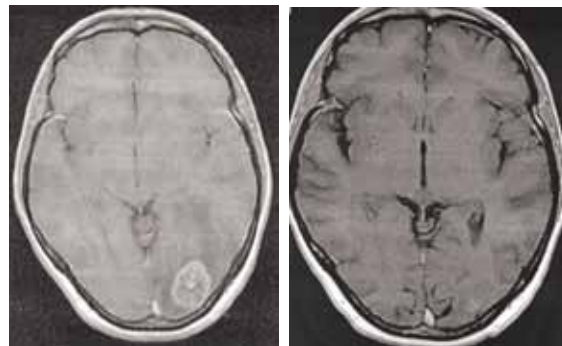


Рис. 4. МРТ больной Р. до и после проведения 3 курсов капецитабина

Также была оценена небольшая группа больных, у которых химиолучевая терапия с включением капецитабина применялась в адъювантном режиме. Включались пациентки с солитарными церебральными метастазами РМЖ после удаления опухолевого узла из ГМ. Группа включала в себя 7 больных. Медиана времени до прогрессирования не достигнута. Медиана времени наблюдения составила 6 мес.

Заключение

Таким образом, современные режимы химиотерапии и химиолучевой терапии позволили изменить подходы к оказанию лечебной помощи больным с метастазами РМЖ в ГМ. Также результаты исследования показывают, что капецитабин обладает выраженной противоопухолевой активностью, умеренной токсичностью, удобен для применения в амбулаторном режиме. Применение капецитабина в монорежиме позволило достичь частичной регрессии метастазов в ГМ в 30 % случаев и контроля роста опухоли в 96 % случаев. Медиана времени до прогрессирования составила 4 мес, медиана времени наблюдения — 6,5 мес. Применение капецитабина в комбинированной терапии позволило достичь числа объективных эффектов в ГМ в 73 % случаев и контроля роста опухоли в 96 % случаев. Медиана времени до прогрессирования составила 12,27 мес. Медиана времени наблюдения — 18,24 мес. Применение капецитабина в адъювантном режиме позволило продлить безрецидивный период не менее чем на 6 мес (медиана времени до прогрессирования не достигнута, медиана времени наблюдения составила 6 мес). Капецитабин может назначаться как в монорежиме, так и в комбинации с лучевой терапией в зависимости от тяжести состояния больного. Однако предпочтительней комбинированный режим лечения.

В отдельных случаях продолжительность жизни больных РМЖ с метастазами в ГМ составляла 3–5 лет. Исследование продолжается.

ЛИТЕРАТУРА

1. Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Т. 22, № 3 (85), прил. 1, июль – сентябрь 2011 г.
2. Bendell J.C., Domchek S.M., Burstein H.J. et al. Central nervous system metastases in women who receive trastuzumab-based therapy for metastatic breast carcinoma. *Cancer* 2003;97:2972–7.
3. Bezjak A., Adam J., Barton R. et al. Symptom response after palliative radiotherapy for patients with brain metastases. *Eur J Cancer* 2002;38:487–96.
4. Burstein H.J., Lieberman G., Slamon D.J. et al. Isolated central nervous system metastases in patients with HER2-overexpressing advanced breast cancer treated with first-line trastuzumab-based therapy. *Ann Oncol* 2005;16:1772–7.
5. Chang E., Lob S. Diagnosis and management of central nervous system metastases from breast cancer. *The Oncologist* 2003;8(5):398–410.
6. De la Monte S.M., Hutchins G.M., Moore G.W. Estrogen and progesterone receptors in prediction of metastatic behavior of breast carcinoma. *Am J Med* 1984;76:11–7.
7. Heinrich B., Brudler O., Siekiera W. et al. Development of brain metastasis in metastatic breast cancer responding to treatment with trastuzumab. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003;22:37(abstr. 147).
8. Hikino H., Yamada T., Johbara K. et al. Potential role of chemoradiation with oral capecitabine in a breast cancer patient with central nervous system relapse. *Breast* 2006;15:97–9.
9. Khuntia D., Brown P., Li J. et al. Whole-brain radiotherapy in the management of brain metastasis. *J Clin Oncol* 2006;24:1295–304.
10. Lin N.U., Bellon J.R., Winer E.P. CNS metastases in breast cancer. *J Clin Oncol* 2004;22:3608–17.
11. Oberhoff C., Kieback D.G., Würstlein R. et al. Topotecan chemotherapy in patients with breast cancer and brain metastases: results of a pilot study. *Onkologie* 2001;24:256–60.
12. Rosner D., Flower A., Lane W. Chemotherapy induces regression of brain metastases in breast carcinoma patients: update study. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1993;12:508a.
13. Rosner D., Nemoto T., Lane W.W. Chemotherapy induces regression of brain metastases in breast carcinoma. *Cancer* 1986;58:832–9.
14. Samaan N.A., Buzdar A.U., Aldinger K.A. et al. Estrogen receptor: A prognostic factor in breast cancer. *Cancer* 1981;47:554–60.
15. Tsao M.N., Lloyd N., Wong R. et al. Whole brain radiotherapy for the treatment of multiple brain metastases. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;3:CD003869.
16. Siegelmann-Danieli N., Stein M., Bar-Ziv J. Complete response of brain metastases originating in breast cancer to capecitabine therapy. *Isr Med Assoc J* 2003;5:833–4.