

КСЕЛОДА В НЕОАДЪЮВАНТНОМ ЛЕЧЕНИИ ОПЕРАБЕЛЬНОГО РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

**Е.М. Слонимская, Н.А. Тарабановская, А.В. Дорошенко,
Е.Ю. Гарбуков, Ю.Л. Кокорина**

*ГУ «НИИ онкологии Томского научного центра СО РАМН»,
634028, г. Томск, ул. Савиных, 12/1, e-mail: slonimskaya@rambler.ru*

В работе изучена переносимость, токсичность и непосредственная эффективность неоадъювантной полихимиотерапии с включением кселоды (СAX, CMX) у больных операбельным раком молочной железы. Результаты исследования показали, что включение кселоды в схемы НАХТ позволило получить более высокие показатели непосредственной эффективности, по сравнению со стандартными режимами FAC и CMF при сопоставимой токсичности проводимой терапии. Это дало возможность увеличить количество выполняемых органосохранных оперативных вмешательств у пациенток исследуемых групп в достоверно большем числе случаев, по сравнению с контролем.

Ключевые слова: рак молочной железы, неоадъювантная химиотерапия, кселода.

XELODA IN NEOADJUVANT TREATMENT FOR OPERABLE BREAST CANCER
E.M. Slonimskaya, N.A. Tarabanovskaya, A.V. Doroshenko, E.YU. Garbukov, Yu.L. Kokorina
*Cancer Research Institute, Siberian Branch of RAMS, Tomsk
12/1 Savinykh Street, Tomsk-634028, Russia, e-mail: slonimskaya@rambler.ru*

The study was designed to analyze tolerance, toxicity and response to neoadjuvant polychemotherapy including xeloda (CAX, CMX) for patients with operable breast cancer. The study showed that neoadjuvant chemotherapy with xeloda resulted in a high response rate as compared to the standard FAC and CMF regimens providing a significant increase in the percentage of organ-preserving surgeries for these patients.

Key words: breast cancer, neoadjuvant chemotherapy, xeloda.

Одним из важнейших составляющих компонентов комплексного лечения рака молочной железы является неоадъювантная полихимиотерапия, основные задачи которой состоят в уменьшении объема первичного очага с целью улучшения условий для выполнения органосохранных оперативных вмешательств, в определении чувствительности опухоли *in vivo* и планировании адъювантной терапии на основании выраженности терапевтического патоморфоза [12]. Результаты рандомизированных исследований показано, что эффект лечения коррелирует с продолжительностью безрецидивного периода, а достоверное улучшение показателей общей выживаемости наблюдается только при достижении полной морфологической регрессии [5].

Современная цитостатическая терапия рака молочной железы (РМЖ) насчитывает в своем арсенале большое количество противоопухолевых препаратов различного механизма действия. «Золотым стандартом» на настоящее время считаются антрациклины и таксаны, однако ре-

зультаты лечения не всегда удовлетворительны, в связи с чем поиск новых, более эффективных препаратов и создание схем на их основе представляются актуальными [1, 2].

Низкая селективность большинства цитостатиков нередко является причиной их достаточно выраженной токсичности. Поэтому все больше внимания уделяется препаратам направленного противоопухолевого действия, что наряду с повышением эффективности лечения позволяет уменьшить нежелательные побочные проявления терапии. Большой интерес в этом отношении представляет кселода (капецитабин). Являясь предшественником 5-фторурацила, капецитабин путем ферментного каскада трансформируется в активный цитостатик непосредственно в опухоли под воздействием ангиогенного фактора – тимидинфосфорилазы (ТФ), концентрация которой в пораженной ткани значительно выше, чем в нормальных клетках [6]. Избирательность действия кселоды обуславливает уменьшение негативного влияния на неизмененные окружающие ткани и снижает токсическое влияние

цитостатической терапии. Кроме этого, во время приема капецитабина создается эффект длительной инфузии 5-фторурацила, что позволяет оказывать фазоспецифичное действие на максимальное количество опухолевых клеток.

Удовлетворительные результаты клинических исследований в лечении метастатического рака молочной железы, а также при прогрессировании процесса на фоне терапии антрациклинами и таксанами послужили основанием для изучения эффективности полихимиотерапии с включением кселоды и в неоадьювантном режиме [1, 3, 4, 7, 9]. Применение капецитабина в монорежиме в качестве 2-й линии индукционной терапии местно-распространенных форм рака молочной железы продемонстрировало высокие результаты непосредственной эффективности. По данным T. Saeki [9], общая эффективность лечения составила 45,5 %. В исследовании N. Tagaya et al. [11] сочетание кселоды с таксотером и эпирубицином позволило увеличить частоту объективных ответов до 77,8 %. M. Mansutti et al. [7] в 3-й фазе рандомизированных исследований, посвященных неоадьювантной химиотерапии (НАХТ) местно-распространенного РМЖ, при сравнении режимов, включающих таксаны, антрациклины и кселоду, показали, что общая эффективность схем с использованием капецитабина оказалась выше по сравнению со стандартными: ТЕХ – 70 %, ЕТ – 62 %.

В последние годы стали появляться работы по изучению эффективности НАХТ с применением капецитабина при операбельных формах РМЖ. Немногочисленные данные зарубежных исследований демонстрируют обнадеживающие результаты. Так, сочетание таксотера и кселоды позволило достичь общей эффективности в 84 % наблюдений, что превысило аналогичный показатель по сравнению с общепринятой схемой АС – 67 %. При этом полные морфологические регрессии как первичной опухоли, так и метастатических аксиллярных лимфатических узлов отмечались чаще у больных, получавших кселоду [13].

Цель исследования – изучение переносимости, токсичности и непосредственной эффективности неоадьювантной химиотерапии с включением кселоды у больных операбельным раком молочной железы.

Материал и методы исследования

В исследование включено 190 больных операбельным раком молочной железы II–III стадии ($T_{2-4}N_{0-2}M_0$) в возрасте от 29 до 68 лет. Критериями включения пациенток в исследование являлись: удовлетворительный объективный статус по шкале ECOG (0–1), гистологически верифицированный рак молочной железы, отсутствие отдаленных метастазов. Все больные получили комбинированное лечение (рис. 1).

В зависимости от используемой схемы лечения пациентки были разделены на 4 группы. Больные исследуемых групп получали НАХТ по схемам САХ ($n=45$): кселода 2000 мг/м² с 1-го по 14-й дни *per os*; циклофосфан 200 мг/м² с 1-го по 14-й дни *в/м*; адриамицин 30 мг/м² в 1-й и 8-й дни *в/в* с интервалом между курсами 4 нед (патент РФ на изобретение № 2288710 от 10.12.06) и СМХ ($n=45$): кселода 2000 мг/м² с 1-го по 14-й дни *per os*; циклофосфан 200 мг/м² с 1-го по 14-й дни *в/м*; метотрексат 40 мг/м² в 1-й и 8-й дни *в/в*; интервал между курсами 2 нед (патент РФ на изобретение № 235914 от 15.06.06). В контрольных группах проводилась полихимиотерапия по стандартным схемам FAC и CMF. Анализируемые группы были сопоставимы по основным клинико-морфологическим критериям (возраст, состояние менструальной функции, стадия опухолевого процесса, объем проводимого лечения).



Рис. 1. Дизайн исследования

Таблица 1

Токсичность неоадьювантной химиотерапии у больных РМЖ

Вид токсических осложнений	Количество курсов НАХТ, абс. (%)			
	CAX n=130	FAC n=156	CMX n=112	CMF n=109
Желудочно-кишечный тракт				
Тошнота/рвота I–II ст.	70 (53,8)	98 (62,8)	57 (50,8)	54 (49,5)
Рвота III ст.	2 (1,5)	8 (5,1)	-	-
Обострение ЯБЖ	9 (6,9)	16 (10,2)	-	-
Стоматит I–II ст.	30 (23)*	19 (12,1)	20 (17,8)*	-
Гематологические осложнения				
Лейкопения I–II ст.	58 (44,6)	70 (44,8)	50 (44,6)	37 (33,9)
Лейкопения III ст.	10 (7,6)	22 (14,1)	6 (5,3)	-
Осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы				
ИБС I ст.	2 (1,5)	1 (0,6)	-	-
Ладонно-подошвенный синдром				
ЛПС I ст.	2 (1,5)	-	2 (1,7)	-

Примечание: * – достоверность различия по сравнению с контрольной группой ($p \leq 0,05$).

Непосредственная эффективность лечения оценивалась после 2 курсов химиотерапии. Основанием для ее продолжения служило достижение частичной регрессии первичной опухоли и/или пораженных аксиллярных лимфатических узлов. При получении меньшего эффекта или прогрессировании заболевания менялся режим НАХТ либо выполнялся оперативный этап комбинированного лечения. Непосредственная эффективность предоперационной химиотерапии оценивалась по шкале RECIST. Оценка токсичности применяемых режимов проводилась на основании учета частоты и выраженности побочных реакций и осложнений по шкале CTC-NCIC.

После завершения неоадьювантной химиотерапии всем больным выполнялось оперативное лечение в объеме радикальной мастэктомии, радикальной резекции или квадрантэктомии с аксиллярной лимфаденэктомией. В послеоперационном периоде пациенткам проводилось 4 курса адьювантной химиотерапии по схемам FAC или CMF, лучевая и гормональная терапия – по показаниям.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с применением программы Statistica for windows 6.0.

Результаты исследования

Все пациентки перенесли лечение удовлетворительно. Одними из наиболее частых видов осложнений проводимой НАХТ были проявления со стороны желудочно-кишечного тракта, которые носили умеренный характер и, как правило, не превышали 2-й степени выраженности (табл. 1). Среди больных, получавших кселоду, в достоверно большем проценте наблюдений отмечены явления стоматита, что соответствует литературным данным [2].

У ряда пациенток, получавших лечение по схемам с включением антрациклинов – CAX и FAC, были диагностированы язвы желудка (9 и 16 наблюдений соответственно). Следует отметить, что до начала лечения клинических жалоб и проявлений язвенной болезни желудка в анамнезе у этих больных не было.

Гематологическая токсичность как в исследуемых, так и в контрольных группах проявлялась в основном лейкопенией I–II степени, лейкопения III степени наблюдалась редко. Со стороны сердечно-сосудистой системы каких-либо значительных нарушений выявлено не было. Отклонения носили минимальный характер и зарегистрированы в единичных случаях только у больных, получавших в схемах лечения антрациклины (CAX, FAC).

Таблица 2

Непосредственная эффективность НАХТ в сравниваемых группах

Эффективность	Кол-во больных, абс.ч. (%)			
	CAX n = 45	FAC n = 50	CMX n = 45	CMF n = 50
Полная регрессия	9 (20)	9 (18)	4 (9)	5 (10)
Полная морфологическая регрессия	4 (8,8)	1 (2,2)	1 (2,2)	-
Частичная регрессия	28 (62)	25 (50)	25 (55,5)	20 (40)
Полная + частичная регрессии	37 (82)*	34 (68)	29 (64,5)*	25 (50)
Стабилизация	4 (9)	7 (14)	15 (33,3)	18 (36)
Прогрессирование	4 (9)	9 (18)	1 (2,2)*	7 (14)

Примечание: * – достоверность различия по сравнению с контрольной группой ($p \leq 0,05$).

Ладонно-подошвенный синдром, описанный как специфическое осложнение при назначении кселоды, проявлялся легкой гиперемией ладонных поверхностей кистей. Эти изменения были отмечены всего у 4 пациенток, получавших НАХТ по схемам CAX ($n=2$) и CMX ($n=2$). Коррекция всех видов развившихся осложнений проводилась стандартными препаратами сопровождения.

Оценка эффективности проведенного предоперационного лечения выполнена у всех больных, включенных в исследование (табл. 2). При неoadьювантной химиотерапии с включением кселоды получены более высокие результаты. Наибольшее количество полных морфологических регрессий опухоли было выявлено у пациенток, получавших лечение по схеме CAX ($n=4$). По сумме полных и частичных регрессий показатели были выше у больных, которым проводилась предоперационная химиотерапия по схемам CAX и CMX, по сравнению со стандартными режимами FAC и CMF ($p \leq 0,05$). Стабилизация процесса наблюдалась практически с одинаковой частотой вне зависимости от схемы лечения. Прогрессирование заболевания, проявлявшееся в увеличении первичной опухоли, реже отмечалось у больных, получавших кселоду.

Проведение НАХТ позволило уменьшить объем первичной опухоли и создать более благоприятные условия для выполнения органосохранных оперативных вмешательств практически во всех группах. При этом у пациенток, получавших кселоду, эти показатели были выше по сравнению с контрольными группами ($p \leq 0,05$).

Так, до начала проведения неoadьювантной химиотерапии возможность выполнения органосохранных операций рассматривалась у 45 % больных, получивших в дальнейшем лечение по схеме CAX, у 40 % – FAC, у 47 % – CMX и у 42 % – получивших CMF. Проведение предоперационной химиотерапии позволило увеличить эти показатели до 75, 60, 69 и 55 % соответственно.

Таким образом, включение кселоды в схемы неoadьювантной химиотерапии у больных операбельным раком молочной железы продемонстрировало более высокие показатели непосредственной эффективности, по сравнению со стандартными режимами FAC и CMF. При этом увеличения проявлений токсичности отмечено не было. Пациентки удовлетворительно переносили лечение, которое осуществлялось преимущественно в амбулаторно-поликлинических условиях. Значимым практическим результатом выполненного исследования является то, что проведенная предоперационная химиотерапия позволила выполнить органосохранные операции у большего количества больных исследуемых групп, по сравнению с группами контроля.

ЛИТЕРАТУРА

1. Gani M.F., Amorim G., Arcuri R.A. et al. A phase II study of second-line neoadjuvant chemotherapy with capecitabine and radiation therapy for anthracycline-resistant locally advanced breast cancer // J. Clin. Oncol. 2007. Vol. 30, № 1. P. 78–81.
2. Hess D., Thürlimann B., Pagani O. et al. Capecitabine and vinorelbine in elderly patients (≥ 65 years) with metastatic breast cancer: a phase I trial (SAKK 25/99) // Ann. Oncol. 2004. Vol. 15, № 12. P. 1760–1765.
3. Iida S., Furukawa K., Yokoyama T. et al. A case of elderly metastatic breast cancer with a complete response to treatment with

capecitabine and cyclophosphamide // *Gan To Kagaku Ryoho*. 2007. Vol. 34, № 10. P. 1697–1700.

4. Kaufmann M., von Minckwitz G., Smith R. *et al.* International expert panel on the use of primary (preoperative) systemic treatment of operable breast cancer: review and recommendations // *J. Clin. Oncol.* 2003. Vol. 21. P. 2600–2608.

5. Kono A., Hara Y., Sugata S. *et al.* Activation of 5'-deoxy-5-fluorouridine by thymidine phosphorylase in human tumors // *Chem. Pharm. Bull.* 1983. Vol. 1. P. 175.

6. Lorusso V., Spada M. Oral vinorelbine plus capecitabine combination in patient with advanced breast cancer. A phase II study of the GOIM // *Ann. Oncol.* 2006. Vol. 17, № 7. P. 15–17.

7. Mansutti M., Fasola G., Cavazzini G. *et al.* Randomized phase III trial comparing TEX vs. TE in advanced cancer patients: findings from the 2-nd interim analysis // *Ann. Oncol.* 2004. Vol. 15, № 3. P. 42.

8. O'Shaughnessy J., Twelvesb C., Aaproch M. Treatment for Anthracycline-Pretreated Metastatic Breast Cancer // *Oncologist*. 2002. Vol. 7, № 6. P. 4–12.

9. Saeki T. A pilot phase II study of capecitabine in advanced or recurrent Breast cancer // *J. Breast cancer*. 2006. Vol. 13, № 1. P. 49–57.

10. Tagaya N., Nakagawa A., Mori S. *et al.* Pilot study of primary systemic chemotherapy with docetaxel (DOC), epirubicin (EPI) and capecitabine (Xeloda) in patients with advanced breast cancer // *Gan To Kagaku Ryoho*. 2006. Vol. 33, № 1. P. 39–42.

11. Van der Hage J.A., van de Velde C.J., Julien J.P. *et al.* Preoperative chemotherapy in primary operable breast cancer: results from the European Organization for Research and Treatment of Cancer trial 10902 // *J. Clin. Oncol.* 2001. Vol. 19. P. 4224–4237.

12. Wardley A. Capecitabine: Expanding Options for the Treatment of Patients with Early or Locally Advanced Breast Cancer // *Oncologist*. 2006. Vol. 11, № 1. P. 20–26.

Поступила 19.12.08