

Профессор А. Г. Кисличко, М. С. Рамазанова

**ЛЕЧЕНИЕ МЕТАСТАТИЧЕСКОГО
РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ КСЕЛОДЫ.
(ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)**

*Кировская государственная медицинская
академия*

*Кировский областной клинический
онкологический диспансер*

Рак молочной железы (РМЖ) является самой распространенной злокачественной опухолью и второй по частоте причиной смерти женского населения. В России в 2002 г было зарегистрировано 45857 новых случаев РМЖ у женщин, что составляет 19,3% от общей заболеваемости злокачественными новообразованиями в России среди женщин. Среднегодовой прирост заболеваемости за последние годы составляет 2,25%, а с 1992 по 2002 заболеваемость возросла на 22,17% (Е.М. Аксель, 2003).

Определенную роль в прогнозе выживаемости играет характер метастазирования, определяющий эффективность терапевтического лечения. Так, В.Д. Соколова (1971) указывает на то, что наиболее чувствительны к химиотерапии первичная опухоль молочной железы (в 51 %), метастазы в мягкие ткани, лимфоузлы и кожу, менее чувствительны метастазы в плевру и легкие (в 22,6 %), печень (в 20 %) и кости (11,5 %). (М.В. Шомова, 1999; A. Verbeesk, 2004).

Целью лечения больных распространенным раком молочной железы является улучшение качества жизни и увеличение ее продолжительности, т.к. данная стадия болезни является неизлечимой. (А.М. Гарин, 1995; Н.И. Переводчикова, 1998).

Чаще всего при лечении антрациклинрезистентного РМЖ применяются ифосфамид, вино-

рельбин, этопозид, митомицин С, цисплатин, паклитаксел, доцетаксел и комбинации препаратов с их использованием.

В настоящее время единственно правильным считается комплексный подход к лечению больных местно-распространенным РМЖ. В частности, предлагаются различные варианты сочетания химиотерапии с лучевой терапией (Харченко В.П., 1996; V. Ahera, 1994; C. Jacquillat, 1986, 1990; I.E. Smith, 1993).

В большинстве исследований лучевая терапия проводится после окончания химиотерапии (Э.К. Возный, 1988; Е.С. Левина, 1987; Е.Н. Huang, 2004; С.Е. de Oliveira, 1994; G. Hortobagyi, 1988; L. Torrecillas, 1993). С другой стороны, по данным ряда авторов наиболее эффективным является проведение одновременного химиолучевого лечения, которое обеспечивает оптимальный локальный контроль и наилучшие отдаленные результаты лечения, особенно в группе больных с большой степенью местной распространенности процесса и наличием вторичного отека. 5-летняя общая выживаемость при этом составляет от 69 до 85%, а клинический эффект более выражен. (К.А. Skinner, 1997; С. Kolotas, 1993; S.C. Formenti, 1997; S.C. Formenti, 1999).

Обоснованием одновременного применения химиотерапии и лучевого лечения служат данные о радиосенсибилизирующем действии некоторых химиотерапевтических препаратов (S.C. Formenti, 1997; П.Ю. Поляков, 1997). Так, S.C. Formenti et al. (1999) применяли паклитаксел дважды в неделю в дозе 30 мг/м² параллельно с лучевой терапией в режиме обычного фракционирования до 45 Гр. Авторы отмечают, что подобная схема применения препарата позволяет увеличить число клеток в G2+М фазе клеточного цикла, наиболее чувствительной к лучевой терапии. С другой стороны, известно, что лучевая терапия потенцирует действие капецитабина, увеличивая активность фермента тимидин фосфорилазы в опухолевой ткани, необходимого для превращения капецитабина в 5-фторурацил.

Капецитабин разработан из рационалистических соображений как средство для перорального применения, селективное по отношению к опухоли. Теоретически применение препарата с активацией в опухолевой ткани позволяет снизить побочные эффекты, связанные с системным действием вещества, и увеличить концентрацию препарата непосредственно в опухолевой ткани. Неактивный сам по себе (до активирования), капецитабин быстро всасывается из желудочно-кишечного тракта. В печени под действием фермента карбоксилэстеразы происходит образование 5-дезоксифторурацила (5dFCR). (M. Dooley, 1999).

Исследования показали, что активность тимидин фосфорилазы в опухоли на порядок выше, чем в нормальных тканях. Например, активность тимидин фосфорилазы в опухоли молочной же-

лезы в 21 раз выше, чем в нормальной ткани (M. Miwa, 1998). Соотношение активного фторурацила после приема капецитабина в опухоли, здоровой ткани и плазме соотносится как 21,4:6,7:1 (J. Schuller, 2000). Именно этим объясняется сравнительно низкая токсичность и высокая эффективность капецитабина при лечении различных солидных опухолей. Показано, что многие препараты способны повышать активность фермента тимидин фосфорилазы в опухоли. К таким препаратам относятся циклофосфан, таксаны, митомицин С, а также лучевая терапия. Поэтому перспективны исследования эффективности капецитабина в сочетании с перечисленными препаратами. Препараты показали наличие синергизма (N. Sawada, 1998, 1999; M. Endo, 1999).

Противоопухолевая активность капецитабина подтверждена в опытах на ксенографтах РМЖ и колоректального рака. Капецитабин оказался эффективным в 75% (18 из 24 ксенографтов) (T. Ishikawa, 1998). При этом только 4% и 21% ксенографтов были чувствительны к 5-фторурацилу и его аналогу UFT соответственно. Капецитабин показал высокую противоопухолевую активность в отношении резистентных к фторурацилу культур опухолевых клеток (T. Ishikawa, 1998; S. Cao, 1997).

Максимально переносимая доза капецитабина, определенная при проведении фазы 1 клинических исследований на больных РМЖ или колоректальным раком, зависит от режима введения препарата. При постоянном ежедневном введении максимальная переносимая доза составляет 828 мг/м² два раза в день. При сочетанном применении капецитабина и лейковорина (30 мг 2 раза в день) максимальная доза капецитабина составляет 502 мг/м² 2 раза в день. При применении капецитабина в течение 2 недель с перерывом в одну неделю максимальная доза составляет 1500 мг/м² 2 раза в день или 1000 мг/м² 2 раза в день при сочетании с лейковорином (D.R. Budman, 1998; M. Mackean, 1998; J. Cassidy, 1998).

После приема капецитабин быстро и практически полностью всасывается в желудочно-кишечном тракте (I.R. Judson, 1999). Максимальная концентрация капецитабина и его метаболитов в плазме достигается приблизительно через 2 часа. Изменений длительности метаболизма капецитабина у больных с метастазами в печень по данным литературы не обнаружено (C. Twelves, 1999). Выделяется капецитабин преимущественно с мочой.

По данным исследований, изучавших токсичность капецитабина при разных режимах его применения, препарат переносится достаточно хорошо: побочные эффекты от применения капецитабина быстро проходящие и характеризуются как первая или вторая степени токсичности. Побочные эффекты сводятся чаще всего к следующему: диарея - 22,9%, рвота - 14,3%, стоматит

- 11,3%, десквамация кожи стоп и кистей - 31,4% (R. Pazdur, 1997). К редким побочным эффектам препарата относят миелосупрессию, алопецию и гипербилирубинемия (J.L. Blum, 1999; S.M. O'Reilly, 1998; J. O'Shaughnessy, 1998). Результаты исследования указывают на то, что режим с 21-дневными курсами капецитабина (14 дней приема и 7 дней перерыва) менее токсичен и позволяет использовать препарат в более высоких дозах.

До недавних пор не существовало эффективного метода лечения распространенного РМЖ, резистентного к антрациклинам и таксанам. Однако в крупном многоцентровом клиническом исследовании по изучению эффективности и токсичности применения капецитабина в качестве монокимиотерапии на больных с метастатическим РМЖ, ранее безуспешно леченных паклитакселом, была показана высокая эффективность препарата и хорошая его переносимость. 91% больных, принявших участие в исследовании, ранее также получали антрациклины и 82% ранее получали терапию фторурацилом. Результаты показали, что капецитабин является высокоэффективным препаратом при лечении больных, ранее леченных паклитакселом: общий эффект отмечен в 20% (27 случаев из 135), в 40% случаев наблюдалась стабилизация болезни. Средняя длительность ответа составляла 8,1 месяца, а среднее время до прогрессирования составило 3 месяца. Капецитабин также легче переносился больными: миелосупрессия и лейкоцитопения встречались гораздо реже и их выраженность была значительно меньше при применении капецитабина по сравнению с паклитакселом.

Эффективность капецитабина во 2-й и последующих линиях химиотерапии указывает на необходимость изучения эффективности этого препарата в 1-й линии терапии. В исследовании с участием 94 больных РМЖ в возрасте старше 55 лет, не получавших ранее химиотерапии, проводилось сравнение монотерапии капецитабином (1255 мг/м^2 2 раза в день 14 дней с перерывом в 7 дней) и полихимиотерапии по схеме CMF (циклофосфамид 600 мг/м^2 , метотрексат 40 мг/м^2 , 5-фторурацил 600 мг/м^2 1 раз в три недели). Частота ответа на лечение капецитабином составляла 30% по сравнению с 16% при применении CMF. Среднее время до прогрессирования составило 4,1 месяца в группе, получавшей капецитабин, и 3,0 месяца в группе, получавшей CMF (J.A. O'Shaughnessy, 2001).

Учитывая способность некоторых химиопрепаратов повышать активность тимидин фосфорилазы в опухоли, многие исследователи изучали эффективность комбинаций капецитабина с этими препаратами. Проведено сравнительное исследование доцетаксела против комбинации капецитабина и доцетаксела при резистентности к антрациклинам. Результаты показали преимущества комбинации в отношении эффективности (30% против 42%) и времени до прогрессирования (4,2 мес. против 6,1 мес.) в сравнении с моно-

терапией доцетакселом (J. O'Shaughnessy, 1998). Это позволило рекомендовать комбинацию капецитабина и доцетаксела в качестве стандарта 2-й линии химиотерапии РМЖ при резистентности к антрациклинам. Комбинация капецитабин + паклитаксел только проходит третью фазу клинических исследований, но данная схема уже показала свою эффективность в отношении антрациклин-резистентного РМЖ во второй фазе исследования (G. Pérez-Manga, 2000; L.A. Meza, 2001). Сочетание капецитабина и винорельбина во 2-й линии химиотерапии распространенного рака молочной железы у больных, резистентных к антрациклинам, было эффективно у 52% пациентов. (A. Welt, 2002).

Стимулом для изучения комбинаций капецитабина с антрациклинами послужили данные об отсутствии значительной совместной токсичности: препараты не усугубляют побочные эффекты друг друга. В исследовании комбинации эпирубицин + циклофосфан + капецитабин общая эффективность составила 83% (L. Biganzoli, 2001). В настоящее время проводится сравнительное исследование стандартного режима циклофосфан + эпирубицин + 5-фторурацил и циклофосфан + эпирубицин + капецитабин. Эффективность схемы капецитабин + доцетаксел + эпирубицин (TEX) как терапии 1-й линии РМЖ составила 94% при третьей стадии болезни и 70% при 4 стадии (M. Venturini, 2002; R. Rosso, 2001). Сейчас проводится третья фаза исследования по сравнению TEX с режимом доцетаксел + эпирубицин.

Как уже упоминалось, лучевая терапия способна повышать активность тимидин фосфорилазы в опухолевой ткани, повышая, таким образом, концентрацию капецитабина в опухолевой ткани. Это подтверждено в доклинических исследованиях на ксенографтах (N. Sawada, 1999). Клинические исследования по изучению сочетанного применения капецитабина с лучевой терапией при РМЖ не проводились. Однако началось подобное исследование с участием больных колоректальным раком. Закончена лишь первая фаза исследования (T. Reese, 2000), в которой показано, что такая комбинация не приводит к увеличению побочных эффектов со стороны капецитабина. Максимальная переносимая доза капецитабина при его сочетанном применении с лучевой терапией составляет 1000 мг/м^2 (при приеме в 1-14 дни 21-дневного цикла).

Таким образом, результаты исследований капецитабина позволяют сделать некоторые выводы. Клинические исследования показали высокую эффективность и хорошую переносимость капецитабина у пациенток РМЖ, резистентным ко всем схемам химиотерапии. Как препарат для перорального применения капецитабин больше подходит для больных, медсестер и врачей с точки зрения удобства применения: возможно лечение амбулаторно. Побочные эффекты препарата схожи с побочными эффектами инфузионных

фторпиримидинов. Выраженность этих эффектов в большинстве случаев невысока. В то же время клиническое изучение капецитабина еще продолжается. Это касается, прежде всего, комбинаций капецитабина с препаратами, увеличивающими активность тимидин фосфорилазы в опухолевых клетках, а также с лучевой терапией. Эти исследования позволят определить реальную клиническую значимость капецитабина как средства терапии рака молочной железы.

Заключение

Основной целью лечения больных распространенным раком молочной железы является улучшение качества жизни и увеличение ее продолжительности, т.к. данная стадия болезни является неизлечимой. Среди терапевтических методов лечения рака молочной железы выделяют лучевую терапию, гормональную терапию и химиотерапию. Лучевая терапия применяется для лечения местно-распространенного рака молочной железы.

Эффективность химиотерапии первой линии весьма высока. Однако в случае развития резистентности к терапии первой линии (которая чаще всего включает антрациклины или комбинации с их использованием) назначаемая терапия второй линии эффективна лишь в 20% случаев. Это заставляет исследователей вести поиск новых противоопухолевых препаратов, эффективных при антрациклинрезистентном раке молочной железы. Одним из таких препаратов, возможно, является капецитабин (кселода). Клинические исследования капецитабина еще продолжаются, однако имеющиеся уже результаты позволяют сделать выводы о высокой эффективности капецитабина и комбинаций с его использованием в лечении антрациклинрезистентного рака молочной железы, а также о высокой его эффективности как препарата первой линии терапии рака молочной железы. Капецитабин также характеризуется сравнительно низким уровнем токсичности. Изучению эффективности и токсичности капецитабина у больных с диссеминированным раком молочной железы, резистентным к антрациклинам и гормонотерапии, и посвящена экспериментальная часть данной работы. Хотя подавляющее большинство специалистов а priori считают целесообразным сочетание полихимиотерапии с облучением, ее значение в лечении локорегионарных рецидивов окончательно не определено (Баженова Е.П., 1985; Демидов В.П., 1989; Chu F.C.H., 1980). С одной стороны, целому ряду исследователей не удалось обнаружить сколь-либо заметного влияния полихимиотерапии на продолжительность жизни пациентов (Deutch M., 1986; Janjan N., 1986; Toonkel L., 1999). С другой стороны, некоторые авторы сообщают не только об улучшении показателей выживаемости (Beck T., 1983; Schwaibold F., 1991), но и о повышении частоты местного излечения (Halverson K., 1992). Примерно та же ситуация

обстоит и с вопросом о применении гормональной терапии.

Список литературы:

1. Jacquillat C., Baillet F., Auclerc G., et al. Neoadjuvant chemotherapy of breast cancer // *Drugs Exp. Chn. Res.*-1986.-Vol. 12, № 1-3.-P. 147-52.
2. Аксель Е.М., Давыдов М.И. Злокачественные новообразования в России и странах СНГ. // *Вестник РОНЦ им. Н.Н.Блохина РАМН, Москва*, 2003.
3. Харченко В.П., Хмелевский Е.В., Паныш Г.А. Роль современной лучевой терапии в лечении местнораспространенного рака молочной железы // *Материалы 1 съезда онкологов стран СНГ.- М., 1996. - Ч. 2. - С. 616.*
4. Шомова М.В. Местно-распространенный рак молочной железы: автореф. дис. ... док. мед. наук. М., 1999. – 40 с.
5. Гарин А.М., Хлебнов А.В. Справочник практической химиотерапии опухолей. Москва, 1995, 309 с.
6. Ahera V., Barraclough B., Bosch C., Langlands A., Boyages J. Locally advanced breast cancer; defining an optimum treatment regimen. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* -1994.- Vol. 28, № 4.- P. 867-75.
7. Smith IE, A'Hern RP, Coombes GA, Howell A, Ebbs SR, Hickish TE, O'Brien ME, Mansi JL, Wilson CB, Robinson AC, Murray PA, Price CG, Perren TJ, Laing RW, Bliss JM. A novel continuous infusion 5-fluorouracil-based chemotherapy regimen compared with conventional chemotherapy in the neo-adjuvant treatment of early breast cancer: 5 year results of the TOPIC trial. // *Ann Oncol.* – 2004. V. 15, N 5. – P. 751-8.
8. Skinner KA, Dunnington G, Silberman H, Florentine B., Spicer D., Formenti S.C. Preoperative 5-fluorouracil and radiation therapy for locally advanced breast cancer // *Am. J. Surg.*-1997.- Vol. 174, № 6.- P. 705-707.
9. Kolotas C., Zamboglou N., Audretsch W., Muskalla K., Rezai M., Schnabel T. Primary interstitial thermoradiotherapy and simultaneous chemotherapy with mitoxantrone followed by salvage surgery in locally advanced breast cancer // *Proc. of the Fourth International Congress on Anti-cancer Chemotherapy.* - Paris, France, 1993.-P. 130
10. Formenti S.C., Symmans W.F., Volm M., Skinner K., Cohen D., Spicer D., Danenberg P.V. Concurrent paclitaxel and radiation therapy for breast cancer // *Semin. Radiat. Oncol.*- 1999.-Vol. 9 (2 Suppl 1).- P. 34-42.
11. Dooley M, Goa KL. Capecitabine. // *Drugs.* – 1999. – V. 58, N 1. – P. 69-76.
12. Miwa M et al. Design of a novel oral fluoropyrimidine carbamate, capecitabine, which generates 5- fluorouracil selectively in tumors by enzymes concentrated in human liver and cancer tissue. // *Eur J Cancer.* – 1998. – N 34. – P. 1274-81
13. Smith IE, A'Hern RP, Coombes GA, Howell

A, Ebbs SR, Hickish TF, O'Brien ME, Mansi JL, Wilson CB, Robinson AC, Murray PA, Price CG, Perren TJ, Laing RW, Bliss JM. A novel continuous infusion 5-fluorouracil-based chemotherapy regimen compared with conventional chemotherapy in the neo-adjuvant treatment of early breast cancer: 5 year results of the TOPIC trial. // *Ann Oncol.* – 2004. V. 15, N 5. – P. 751-8.

14. Schuller J et al. Preferential activation of Capecitabine in tumor following oral administration in colorectal cancer patients. // *Cancer Chemother Pharmacol.* 2000.

15. Budman DR, Meropol NJ, Reigner B et al. Preliminary studies of a novel oral fluoropyrimidine carbamate: capecitabine. // *J Clin Oncol.* – 1998. – N 16. – P. 1795-1802.

16. Cassidy J, Dirix L, Bissett D. A phase I study of capecitabine in combination with oral leucovorin in patients with intractable solid tumors. // *Clin Cancer Res.* – 1998. – N 4. – P. 2755-2761

17. Judson IR, Beale PJ, Trigo JM et al. A human capecitabine excretion balance and pharmacokinetic study after administration of a single oral dose of ¹⁴C-labelled drug. // *Invest New Drugs.* – 1999. – N 17. – P. 49-56

18. Twelves C, Glynne-Jones R, Cassidy J et al. Effect of hepatic dysfunction due to liver metastases on the pharmacokinetics of capecitabine and its metabolites. // *Clin Cancer Res.* – 1999. – N 5. – P. 1696-1702.

19. Pazdur R. Phase II study of UFT plus leucovorin in colorectal cancer. // *Oncol.* – 1997. – V. 54 (suppl.1). – P. 19-23.

20. Blum JL, Jones SE, Buzdar AU et al. Multicenter phase II study of capecitabine in paclitaxel-refractory metastatic breast cancer. // *J Clin Oncol.* – 1999. – N 17. – P. 485-493

21. O'Shaughnessy J, Moiseyenko V, Bell D et al. A randomized phase II study of Xeloda™ (capecitabine) vs CMF as first line chemotherapy of breast cancer in women aged 55 years. // *Proc Am Soc Clin Oncol.* – 1998. – N 17. – P. 103a.

22. O'Reilly SM, Moiseyenko V, Talbot DC et al. A randomized phase II study of Xeloda™ (capecitabine) vs paclitaxel in breast cancer patients failing previous anthracycline therapy. // *Proc Am Soc Clin Oncol.* – 1998. – N 17. – P. 163a.

23. Welt A et al. Capecitabine in combination with vinorelbine in pretreated patients with metastatic breast cancer - Results of an extended phase II study Arm // *Oncol.* – 2002. – V. 56, Abst 202.

24. Venturini M, Del Mastro L, Garrone O et al. Phase I, dose-finding study of capecitabine in combination with docetaxel and epirubicin as first-line chemotherapy for advanced breast cancer. // *Ann Oncol.* – 2002. – N 13. – P. 546-552.

25. Venturini M, Del Mastro L, Garrone O et al. Phase I, dose-finding study of capecitabine in combination with docetaxel and epirubicin as first-line chemotherapy for advanced breast cancer. // *Ann Oncol.* – 2002. – N 13. – P. 546-552.

26. Rossi E, Perrone F, Labonia V, Landi G, Nuzzo F, Amabile G, Gridelli C, Di Maio M, D'Aiuto G, de Matteis A. Is gemcitabine plus vinorelbine active in second-line chemotherapy of metastatic breast cancer? A single-center phase 2 study. // *Oncology.* – 2003. – V. 64, N 4. – P. 479-80.

27. Sawada N, Ishikawa T, Sekiguchi F et al. X-ray irradiation induces thymidine phosphorylase and enhances the efficacy of capecitabine (xeloda) in human cancer xenografts. // *Clin Cancer Res.* – 1999. – N 5. – P. 2948-2953.

28. Reese T, Tanner J, Frings S et al. Capecitabine combined with simultaneous radiotherapy in rectal cancer: a phase-I-study. // *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* – 2000. – N 48 (suppl 3). – P. 120a.

29. Демидов В.П., Борисов В.И., Иванов О.А. Сравнительный анализ методов комбинированного и комплексного лечения рака молочной железы IIIb стадии // *Вопр. онкол.* – 1990. – Т. 36, № 12. – С. 1473-1479.

Summary

THE TREATMENT OF ADVANCED BREAST CANCER WITH XELODA

A. Kislichko, M. Ramazanova

Breast cancer is the most prevalent malignant neoplasm affecting women in the world. It is on second place among the causes of female lethality. More often metastases are located in bones. Chemotherapy, radiation therapy and hormone therapy are used for the treatment of recurrent breast cancer. Xeloda is the oral fluoropyrimidin, which is used for treatment of advanced breast cancer. Clinical studies showed high effectiveness of xeloda which was used for treatment of breast cancer metastases resistant to anthracycline acid. Xeloda can reduce or eliminate clinical manifestations of the disease.