

Возможности применения кселоды (капецитабина) в лечении диссеминированного рака молочной железы, резистентного к антрациклиновым антибиотикам и таксотеру (доцетакселу)

М.Л.Гершанович, Т.Ю.Семиглазова

НИИ онкологии им. Н.Н.Петрова, Санкт-Петербург

В России, так же как и в странах Европы и Америки, рак молочной железы (РМЖ) занимает лидирующее место в структуре заболеваемости и смертности от злокачественных новообразований среди женщин. В Санкт-Петербурге среди впервые выявленных в 2000 г. 17,8 тыс. случаев злокачественных опухолей ведущая роль принадлежит РМЖ. За период с 1980 г., когда было зарегистрировано 1374 случая, по 2000 г. (зарегистрировано 2130 случаев) заболеваемость РМЖ возросла на 50%. Если в 1980 г. в структуре женской смертности от злокачественных новообразований РМЖ занимал второе место после рака желудка со значительным отрывом (23,9 и 11,5% соответственно), то в 1994 г. показатели сравнялись (15,5 и 15,2% соответственно), и уже в 1999 г. РМЖ стал основной причиной смертности от злокачественных опухолей – 14,2 и 16,3% соответственно. В Санкт-Петербурге за 2000 г. взято на учет 34% больных с III–IV стадиями заболевания [1].

Несмотря на то что большинство больных РМЖ (70,6%) подвергаются комплексному или комбинированному лечению, более чем у 50% больных на том или ином этапе заболевания возникают отдаленные метастазы [3]. При этом одна из важнейших проблем химиотерапии диссеминированного РМЖ – развитие резистентности или первичная рефрактерность к антрациклиновым антибиотикам. Развитие устойчивости к указанным препаратам, а также таксанам резко ухудшает прогноз, уменьшая ожидаемую продолжительность жизни больных до 6 мес, является отягощающим прогностическим фактором в отношении частоты и

длительности лечебных эффектов [1].

Основная цель работы, проведенной в НИИ онкологии им. Н.Н.Петрова, заключалась в изучении эффективности и токсического профиля нового перорального фторпиримидина – препарата кселоды (капецитабина) – селективно активизирующегося в опухоли в 5-фторурацил – у больных диссеминированным РМЖ, резистентных к антрациклинам или антрациклинам и доцетакселу. После пероральной абсорбции кселоды и ее метаболиты не накапливаются в плазме крови и выводятся из организма в основном с мочой (до 84%), имея период полувыведения 3–4 ч, даже при снижении клиренса креатинина до 30 мл/мин [4]. Изучение влияния на метаболизм кселоды легких и умеренных нарушений функции печени, обусловленных метастатическим поражением, не выявило достоверных отличий фармакокинетических параметров основных метаболитов [7], в связи с чем отпадает необходимость в редуцировании дозы кселоды в этих случаях. Исследования фармакокинетики кселоды у больных пожилого и старческого возраста не установили клинически значимого влияния возраста на метаболизм препарата.

В соответствии с целью и задачами исследования были сформированы 2 группы для наблюдений: группа А – больные с прогрессированием после антрациклинов; группа В – больные с прогрессированием после антрациклинов и доцетаксела.

Группы были хорошо сбалансированы.

Лечение кселодой проведено у 80 больных женщин с верифицированным диссеминированным РМЖ.

Основными критериями включения в данное исследование являлись: 1) морфологически доказанный (цитологически или гистологически) диссеминированный РМЖ и 2) резистентность или рефрактерность к антрациклиновым антибиотикам и доцетакселу (таксотеру). При этом под термином "резистентность" РМЖ подразумевалось: прогрессирование заболевания в течение 6 мес после завершения адъювантной химиотерапии антрациклиновыми антибиотиками или на фоне паллиативной химиотерапии, включающей цитостатики этой группы и доцетаксел. Понятие "рефрактерность" включало: прогрессирование заболевания в течение 6–12 мес после завершения адъювантной химиотерапии с антрациклинами; отсутствие полного или частичного регресса метастазов по окончании не менее 4 циклов антрациклинсодержащей химиотерапии и/или применения доцетаксела; а также прогрессирование заболевания в течение 12 мес после достижения объективного лечебного эффекта антрациклиновых антибиотиков [2]. 3) В исследование включали больных с наличием по крайней мере одного измеримого опухолевого очага, уровнем гемоглобина более 90мг/л; нейтрофилов более 1,5.10⁹, тромбоцитов более 100.10⁹, креатинина менее 1,5 верхней границы нормы, билирубина менее 1,5 верхней границы нормы, АСТ и АЛТ менее 2,5 верхней границы или менее 5 верхней границы нормы в случае метастатического поражения печени.

Таблица 1. Характеристика больных диссеминированным РМЖ, подвергшихся монокимиотерапии кселодой (n=80)

Клинические данные	Группа А n=49	Группа В n=31
Средний возраст в годах (колебания)	52 (32–73)	47 (33–65)
Общее состояние (по шкале ВОЗ):		
0	-	-
1	22 (45%)	13 (42%)*
2	25 (51%)	13 (42%)*
3	2 (4%)	5 (16%)*

4	-	-
Преимущественная локализация метастазов:		
кости	28 (57%)	18 (58%)*
печень	13 (27%)	11 (36%)*
легкие	12 (25%)	12 (39%)*
кожа	20 (41%)	13 (42%)*
лимфоузлы	32 (65%)	14 (45%)*
Число метастатических очагов до начала лечения:		
1–2	4 (8%)	1 (3%)*
3–4	10 (20%)	5 (16%)*
≥5	35 (71%)	25 (81%)*
Примечание. Здесь и в табл. 2–4: * – $p > 0,05$.		

Таблица 2. Предшествующее лечение больных с прогрессированием диссеминированного РМЖ, подвергшихся монохимиотерапии кселодой

Методы лечения	Группа А n=49		Группа В n=31	
	абс.	%	абс.	%
Лучевая терапия	34	70	20	65*
Операция	36	74	19	61*
Гормонотерапия				
адьювантная	17	35	7	22*
лечебная	24	49	12	39*
Химиотерапия:				
адьювантная	24	49	18	58*
лечебная	49	100	31	100*

Таблица 3. Результаты лечения кселодой больных диссеминированным РМЖ

Критерии эффективности	Больные с прогрессированием после антрациклинов		Больные с прогрессированием антрациклинов и доцетаксела	
	группа А n=49		группа В n=29	
	абс.	%	абс.	%
Объективный ответ	12	24,5	6	20,7*
Полный регресс	3	6,1	-	
Частичный регресс	9	18,4	6	20,7*
Стабилизация	24	49	14	48,3*
Клинически значимый эффект	36	73,5	20	69*
Прогрессирование	13	26,5	9	31*

Таблица 4. Показатели эффективности лечения больных диссеминированным РМЖ, подвергшихся монокимиотерапии кселодой

Критерии оценки	Группа А n=49	Группа В n=29
Объективный ответ (%)	24,5	20,7*
Время до наступления объективного ответа (мес)		
Медиана	1,9	2,2*
Колебания	(1,4–4,3)	(1,4–2,9)
Время до прогрессирования (мес)		
Медиана	6,5	6,2*
Колебания	(4,8–13,0)	(5,3–9,5)

Кривые выживаемости больных диссеминированным РМЖ с прогрессированием после антрациклинов (группа А) и антрациклинов и доцетаксела (группа В), подвергавшихся монокимиотерапии кселодой.

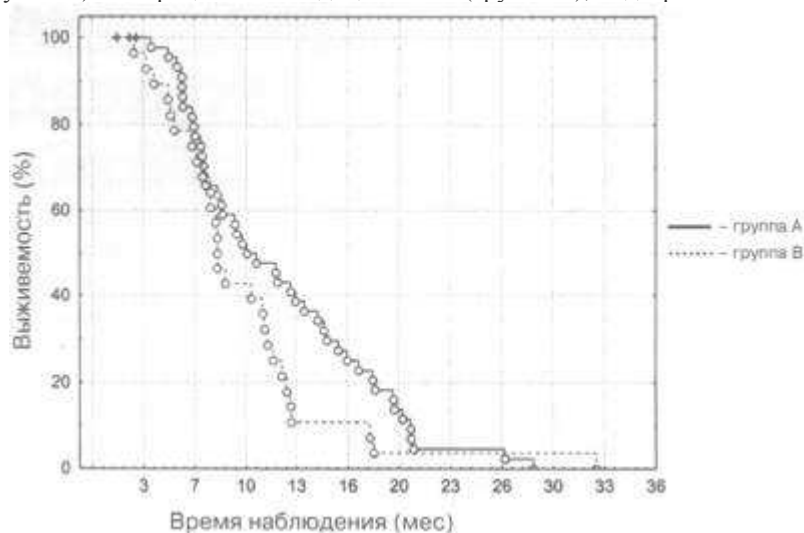


Таблица 5. Динамика общего состояния (по ECOG) больных диссеминированным РМЖ, подвергшихся монокимиотерапии кселодой

Общее состояние (по ВОЗ)	Больные с прогрессированием после антрациклинов (группа А) n=49				Больные с прогрессированием после антрациклинов и доцетаксела (группа В) n=31			
	до лечения		после лечения		до лечения		после лечения	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
0	-	-	6	12*0	-	-	2	7*
1	22	45	31	63*	13	42	19	61*
2	25	51	11	23*2	13	42	8	26*
3	2	4	1	2*	5	16	1	3*
4	-	-	-	-	-	-	1	3

Примечание. *0 – p<0,05; *2 – p=0,05; * – p>0,05.

Таблица 6. Динамика болевого синдрома (по ВОЗ) у больных диссеминированным РМЖ, подвергшихся лечению кселодой

Градация	Группа А n=26	Группа В n=14
----------	---------------	---------------

болевого синдрома	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
0	-	9 (35%)*0	-	2 (14%)*
1	9 (35%)	13 (50%)*	4 (29%)*1	6 (43%)*
2	11 (42%)	4 (15%)*2	4 (29%)*1	4 (29%)*
3	6 (23%)	-*3	6 (43%)*1	2 (14%)*
4	-	-	-	-

Примечание. * – $p > 0,05$ – внутригрупповой анализ; *1 – $p > 0,05$ – межгрупповой анализ; *0 – $p < 0,05$; *2 – $p < 0,05$; *3 – $p < 0,05$.

Таблица 7. Побочные гематологические эффекты монохимиотерапии кселодой больных диссеминированным РМЖ (* $p > 0,05$)

Побочные эффекты	Степень	Группа А n=49		Группа В n=31	
		абс.	%	абс.	%
Лейкопения	I–II	16	33	11	36*
	III–IV	–	–	1	3
Нейтропения	I–II	17	34	11	36*
	III–IV	–	–	1	3
Повышение трансаминаз	I–II	9	18	5	16*
	III–IV	–	–	–	–
Повышение билирубина	I–II	4	8	2	7*
	III–IV	–	–	–	–

Таблица 8. Побочные негематологические эффекты монохимиотерапии кселодой больных диссеминированным РМЖ* ($p > 0,05$)

Побочные эффекты	Степень	Группа А n=49		Группа В n=31	
		абс.	%	абс.	%
Ладонно-подошвенный синдром	I–II	16	33	13	42*
	III	6	12	3	10*
Астения	I–II	21	43	11	36*
	III–IV	–	–	–	–
Диарея	I–II	10	20	11	36*
	III–IV	4	8	–	–
Рвота	I–II	3	6	4	12*
	III–IV	–	–	2	6*
Тошнота	I–II	–	–	–	–
	III–IV	7 9	14 29*	–	–
Стоматит	I–II	2	4	2	7*
	III–IV	–	–	–	–

Характеристика преимущественной локализации метастазов и числа метастатических очагов до начала лечения показывает, что в обеих наблюдавшихся группах отмечалась значительная частота метастазов в костях (57% в группе А и 58% в группе В), лимфатических узлах (65 и 45%), реже – в коже (41 и 42%), легких (25 и 39%) и печени (27 и 36%).

Общее состояние больных в той и другой группе расценено как весьма отягощенное как минимум в половине случаев (55% больных в группе А и 58% – в группе В имели общий статус по шкале ВОЗ "2 или 3", $p > 0,05$). Весьма существенно, что большинство больных (71% в группе А и 81% в группе В) имели 5 метастатических очагов и более ($p > 0,05$).

Данные таблицы дают представление о характере предшествующего назначению кселоды лечения, возможности которого до применения последнего препарата были практически исчерпаны. У 49% в группе больных с прогрессированием после антрациклинов (группа А) и у 58% в группе больных с прогрессированием после антрациклинов и доцетаксела (группа В) в анамнезе отмечена адьювантная химиотерапия. Адьювантную гормонотерапию антиэстрогенами ранее получали 35% больных в группе А и 22% больных в группе В. Лечебную гормональную терапию проводили в 49 и 39% соответственно ($p > 0,05$). Важно, что все больные в обеих группах были резистентны или рефрактерны к стандартным антрациклинсодержащим программам химиотерапии.

Лечение в сравниваемых группах проводили циклами в интермиттирующем режиме: кселода – 2510 мг/м² в день внутрь с разделением дозы на 2 приема, циклами по 14 дней с интервалом между циклами при отсутствии выраженных токсических явлений в 7 дней. Терапию во всех группах проводили минимум 6 нед. В случае прогрессирования больных исключали из исследования. При полном, частичном регрессе или стабилизации процесса лечение продолжали до 6 циклов. В случае объективного ответа больные могли продолжать лечение до 9–10 циклов. Среднее число проведенных циклов в группе А составило 4,3 цикла, в группе В – 4,1. Всего было проведено 213 циклов в группе А и 127 – в группе В. Общее количество составило 340 циклов.

Результаты лечения (лечебного ответа) кселодой представлены в табл. 3, причем в группе А эффективность лечения оценена у всех 49 больных, а в группе В у 29 из 31, тогда как токсичность химиотерапии оценивали у всех больных в обеих группах.

Как известно, каждая последующая линия химиотерапии, как правило, характеризуется снижением частоты и продолжительности объективных ответов вследствие формирования вторичной устойчивости к цитостатикам. Однако в нашем исследовании объективный ответ на лечение в обеих группах оказался практически идентичным ($p > 0,05$), несмотря на различие в химиотерапии, проведенной до применения кселоды: общий лечебный эффект, в группе больных с прогрессированием после антрациклинов 24,5%, в группе больных с прогрессированием после антрациклинов и доцетаксела 20,7%. Однако полный регресс опухолевых очагов отмечен только в группе А у 6,1% больных. Частичный регресс наблюдали в 18,4 и 20,7% случаев в группах А и В соответственно ($p > 0,05$). Стабилизация процесса зарегистрирована в группе А в 49% случаев, а в группе В в 48,3% ($p > 0,05$). Клинически значимый эффект (полный+частичный регресс+стабилизация процесса) составил, таким образом, в группах 73,5 и 69% соответственно ($p > 0,05$), т.е. фактически не отличался.

В обеих группах отмечен регресс метастатических очагов в коже, лимфоузлах и висцеральных органах. Метастазы в плевре (экссудативный плеврит), брюшине (асцит) и костях оценивали как неизмеримые и поэтому не рассматривали.

В группе А полный регресс метастатических очагов в лимфатических узлах составил 6% при отсутствии такового в группе В, тогда как частичный регресс зарегистрирован в обеих группах с частотой в 19 и 21%, при клиническом значимом эффекте – 66 и 79% соответственно ($p > 0,05$).

Полный регресс метастазов в коже отсутствовал в обеих исследуемых группах, а

уменьшение метастатических очагов более чем на 50% в группе А составило 15%, в группе В – 23% ($p>0,05$). Клинически значимый эффект (полная + частичная регрессия+стабилизация процесса) составил в представленных группах 65 и 77% соответственно (различия статистически недостоверны).

Весьма существенно, что лечение препаратом кселода могло быть эффективно и при таких трудно поддающихся лечению поражениях, как метастазы в печени, вплоть до их полного регресса (8%) при частичном ответе, равном 39% в группе А и всего 9% – в группе В, т.е. после применения доцетаксела, известного своей "тропностью" к метастазам данной локализации. Общий объективный ответ на проводимое лечение при метастазах в печени составил 47% в группе больных с прогрессированием после антрациклинов и у больных с прогрессированием после антрациклинов и доцетаксела – 9% ($p=0,05$), тогда как клинически значимый эффект был практически идентичен в исследуемых группах – 54 и 54,5% соответственно.

Частичный регресс метастатических очагов в легких, при отсутствии полной регрессии, зарегистрирован в 25% случаев в группе А и в 17% – в группе В ($p>0,05$). Поражение легких по типу лимфангита расценивали как неизмеримое, однако у 1 больной в группе А был достигнут полный регресс метастазов продолжительностью в 12 мес. Клинически значимый регресс в обеих группах оказался достаточно высоким и составил 67 и 50% соответственно ($p>0,05$).

Анализ эффективности позволяет заключить, что, несмотря на то что кселода использовалась в группе В в худших условиях – при резистентности к антрациклинам и прогрессировании после доцетаксела (таксотера), – статистически достоверных различий между группами А и В по показателям времени до наступления объективного ответа и времени до прогрессирования процесса не выявлено (табл. 4). Медиана времени до наступления объективного ответа в группе А составила 1,9 мес, а в группе В – 2,2 мес, медиана времени до прогрессирования – 6,5 и 6,2 мес соответственно ($p>0,05$). Таким образом, лечебный потенциал кселоды в равной степени выявлялся и в группе больных, резистентных только к антрациклинам, и среди тех больных РМЖ, у которых отмечалось прогрессирование процесса после антрациклинов и доцетаксела.

Медиана выживаемости в исследуемых группах оказалась достаточно высокой и равнялась 10 мес у больных с прогрессированием после антрациклинов с максимальной продолжительностью жизни больных до 28,7 мес и минимальной – 3,8 мес (см. рисунок). В группе больных с прогрессированием после антрациклинов и доцетаксела медиана выживаемости составила 8,1 мес при максимальной продолжительности жизни больных 32,8 мес и минимальной – 2,7 мес. В обеих группах не зарегистрировано летального исхода, связанного с токсичностью препарата. Показатель выживаемости в обеих группах практически оказался идентичным ($p>0,05$).

В результате лечения кселодой наблюдалась динамика общего состояния больных (табл. 5).

Анализ данных показывает, что если по шкале общего состояния градация 2-й степени имела у 51% больных в группе А, то после лечения состояние больных улучшилось и в этой подгруппе оказалось только 23% больных ($p=0,05$). При этом в 12% случаев отмечено статистически достоверное улучшение общего самочувствия ($p<0,05$): больные стали способны выполнять работу, которую осуществляли до болезни, без ограничений. В группе больных с прогрессированием после антрациклинов и доцетаксела (группа В) изменения были менее очевидны и касались в основном больных с градацией "3" по шкале ВОЗ: до лечения в эту подгруппу входили 16% больных, а после лечения – только 3% ($p>0,05$), причем у 1 (3%) больной зарегистрирован переход в

4-ю степень общего состояния вследствие резкого прогрессирования процесса. У больных, имевших исходно удовлетворительное состояние, изменений общего состояния не отмечено,

что свидетельствовало в первую очередь об отсутствии сколько-нибудь важного влияния токсического действия кселоды на самочувствие больных.

Несомненным фактором, дополнительно отягощающим общее состояние, является болевой синдром, имевшийся у больных группы А и В в достаточно выраженной степени.

Динамика болевого синдрома по шкале ВОЗ после лечения кселодой представлена в табл. 6. Болевой синдром по шкале интенсивности "1, 2 и 3" в группе А имели до начала лечения 35%, 42 и 23% соответственно, тогда как в группе В – 29, 29 и 43% больных ($p>0,05$), т.е. группы были сопоставимы и по данному признаку. Боли, соответствующие градации "2–3" в группе А, зарегистрированы у 65%, тогда как после лечения – только у 15% ($p<0,05$). В этой группе 35% больных вообще перестали предъявлять жалобы на боли ($p<0,05$). В группе В болевой синдром особо высокой интенсивности имели 72% больных, а после лечения – 43% ($p>0,05$); болевой синдром в этой группе исчез у 14% больных ($p>0,05$).

Таким образом, из анализа следует, что субъективный ответ и, соответственно, повышение качества жизни при лечении кселодой достигались в обеих группах, но определенно чаще у больных диссеминированным РМЖ, у которых монокимиотерапию препаратом проводили в качестве 2-й линии (группа А).

Переносимость монокимиотерапии кселодой изучена на основе использования шкалы NCIC-CTC. Данные табл. 7 позволяют отметить, что те или иные побочные гематологические эффекты зарегистрированы у всех больных в обеих группах, но преимущественно в слабо выраженной (I–II) степени. Спектр гематологических побочных эффектов I–II степени, в основном, был представлен: лейкопенией у 33% в группе А и у 36% в группе В, нейтропенией – у 34 и 36%, повышением трансаминаз – у 18 и 16%, билирубинемией – у 8 и 7% соответственно ($p>0,05$). Лейкопения IV степени с фебрильной нейтропенией не зарегистрирована ни в одном случае в обеих группах. Нельзя не подчеркнуть, таким образом, что кселода в равной степени не вызывает существенных побочных гематологических эффектов, как у больных после применения антрациклинов, так и у принципиально более отягощенной группы больных, получавших после антрациклинов доцетаксел.

Наиболее частыми негематологическими токсическими эффектами монокимиотерапии кселодой были: астения, ладонно-подошвенный синдром, диарея, тошнота и рвота, регистрируемые примерно с равной частотой (таб. 8). Ладонно-подошвенный синдром III степени, регрессировавший спонтанно после окончания лечения, наблюдали у больных в группе А в 12% случаев, а у больных в группе В – в 10% ($p>0,05$). Рвота III–IV степени отмечена только в 7% случаев у больных с прогрессированием после антрациклинов и доцетаксела, тогда как диарея III степени – у больных с прогрессированием после антрациклинов в 8% наблюдений.

Побочные эффекты лечения кселодой не требовали специальной коррекции и, как правило, досрочного прекращения лечения. Из 80 больных только 2 были исключены из исследования в связи с рвотой IV степени, не контролируемой антагонистами рецепторов серотонина 3-го типа (5НТЗ) в одном наблюдении и ладонно-подошвенным синдромом III степени – в другом, приведших к отказу от дальнейшего лечения. Отсутствие существенных различий в побочных действиях кселоды в целом в группах А и В само по себе является важным фактом, свидетельствующем о том, что даже на фоне предыдущего лечения доцетакселом токсичность этого препарата не возрастает. Этот факт наряду с явной эффективностью капецитабина как у больных с прогрессирующим после антрациклинов диссеминированным РМЖ, так и у больных с прогрессированием после антрациклиновых антибиотиков и таксотера, расширяет возможности применения кселоды в качестве химиотерапии 2-й и 3-й линии.

Полученные нами результаты лечения больных диссеминированным РМЖ препаратом кселода (капецитабином) в качестве препарата 2–3-й линии могут быть сопоставлены в

основном только с двумя исследованиями.

В.М.Моисеенко и соавт. [3] показали, что кселода у больных диссеминированным РМЖ, резистентных к антрациклиновым антибиотикам, обладает эффективностью (с частотой общего объективного ответа 36,4%), сопоставимой с эффективностью паклитаксела. При этом кселода проявляет умеренную токсичность, в том числе вызывает лишь незначительную нейтропению (13,6% против 52,6%).

В другом исследовании, выполненном J.Blum и соавт. [4] (со значительно меньшим сроком наблюдения – около 1 года), клинические ремиссии были достигнуты у 29% больных диссеминированным РМЖ, резистентных к антрациклиновым антибиотикам и другому представителю таксанов – паклитакселу.

В нашем исследовании зарегистрирована несколько более низкая частота ответа на проводимое лечение кселодой у больных метастатическим РМЖ, резистентных как к антрациклиновым антибиотикам, так и антрациклинам и доцетакселу (24,5 и 20,5% соответственно). Это может быть объяснено тяжестью состояния больных (55 и 58% имели общий статус "2–3") и практически исчерпанными возможностями комбинированного и комплексного лечения, что несомненно является отличительной чертой данного исследования.

Таким образом, длительное применение химиотерапевтических агентов, таких как антрациклины и доцетаксел, и, как следствие, истощение резервов костного мозга и развитие структурно-функциональных изменений в паренхиматозных органах практически не влияют на переносимость кселоды у этой группы больных. Следовательно, кселода (капецитабин), назначаемый циклами в интермиттирующем режиме в суточной дозе 2510 мг/м² внутрь, может быть рекомендован в качестве эффективного и безопасного средства монокимиотерапии больных диссеминированным РМЖ с изначальной рефрактерностью к антрациклинам или после исчерпанного эффекта антрациклинсодержащих программ и доцетаксела без риска существенных осложнений, что позволяет использовать цитостатик в амбулаторных условиях. При этом применение кселоды позволяет получить дополнительные ремиссии у значительного контингента больных с практически исчерпанными возможностями стандартной химиотерапии. Использование препарата ведет к повышению качества жизни – снижению интенсивности и/или исчезновению болевого синдрома, а также улучшению общего статуса.

Литература

1. *Онкологическая помощь населению. Под ред. В.М.Мерабишвили. СПб.-ГУЗ Бюро медицинской статистики. 2001; 199 с.*
2. *Моисеенко В.М., Семенова А.И., Орлова Р.В. Вopr. онкол. 2001; 46 (1): 112–9.*
3. *Moiseyenko V, O'Reilly SM, LoRusso PM. et al. Ann Oncol 1998; 9: 13 (abstract 62).*
4. *Blum JL, Jones SE, Buzdar AU. et al. J Clin Oncol 1999; 17: 485–93.*