

На правах рукописи



Тарабановская Наталья Анатольевна

**КАПЕЦИТАБИН В НЕОАДЪЮВАНТНОМ ЛЕЧЕНИИ
ОПЕРАБЕЛЬНОГО РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

14.01.12 – онкология

Автореферат
Диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Томск – 2014

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Томский научно-исследовательский институт онкологии»

Научный руководитель: Слонимская Елена Михайловна,
доктор медицинских наук, профессор,
руководитель отделения общей онкологии ФГБУ
«НИИ онкологии» СО РАМН

Официальные оппоненты: Стенина Марина Борисовна,
доктор медицинских наук,
ведущий научный сотрудник отделения
клинической фармакологии и химиотерапии
ФГБНУ «Российский онкологический научный
центр им. Н.Н. Блохина»
Тихонов Виктор Иванович,
доктор медицинских наук, профессор,
заведующий кафедрой общей хирургии ГБОУ
ВПО СибГМУ Минздрава России

Ведущая организация – ФГБУ «Научно-исследовательский институт онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, г. Санкт-Петербург.

Защита состоится «__» _____ 2014 г. в ____ часов на заседании диссертационного совета при ФГБУ «Научно-исследовательский институт онкологии» СО РАМН (634009, г. Томск, пер. Кооперативный, 5).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ «НИИ онкологии» СО РАМН.

Автореферат разослан «__» _____ 2014 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,
доктор медицинских наук, профессор



Фролова И.Г.

Актуальность проблемы

Рак молочной железы является наиболее распространенной онкологической патологией у женщин (Семиглазов В.Ф., 2012, Давыдов М.И., Чиссов В.И., 2013). В России за 2012 г. зарегистрировано 56154 новых случаев, а показатель заболеваемости составил 76,74 на 100 тыс. населения и продолжает неуклонно расти (Каприн А.Д., Старинский Г.В., Петрова Г.В., 2013). Благодаря внедрению современных методов диагностики, более чем у 60% пациентов заболевание выявляется на ранних стадиях. Однако и этим больным показано проведение комплексного лечения с целью снижения риска развития отдаленных метастазов (Переводчикова Н.И., Стенина М.Б., 2014).

Одним из компонентов комплексного лечения РМЖ является системная химиотерапия. Проведение цитостатического лечения возможно как в адьювантом режиме, так и на дооперационном этапе (von Minckwitz G. et al., 2011; O'Shaughnessy J.A. et al., 2012; Masuda N. et al., 2014).

Выделяют несколько основных задач неоадьювантной химиотерапии: уменьшение первичной опухоли с целью повышения радикальности и возможности выполнения органосохраняющего оперативного вмешательства; получение сведений о чувствительности опухоли к проводимому лечению *in vivo* и планирование адьювантной химиотерапии на основании выраженности степени терапевтического патоморфоза опухолевой ткани по результатам гистологического исследования операционного материала. Еще одной важной составляющей НАХТ является достижение полной морфологической регрессии первичной опухоли и метастатических лимфатических узлов, так как именно в этом случае возможно улучшение отдаленных результатов лечения (Переводчикова Н.И., Стенина М.Б., 2014; Rastogi P. et al., 2011; Teshome M. Et al., 2014).

Большой спектр цитостатических препаратов, доказавших свою эффективность при раке молочной железы (адриамицин, 5-фторурацил, таксаны, производные платины), дает возможность достаточно широко варьировать в выборе схем, однако, не всегда позволяет получить ожидаемые результаты.

Повышение эффективности химиотерапии возможно в различных направлениях: комбинация уже известных цитостатических препаратов, оптимизация методик применения (дозирование, режим использования), а также назначение препаратов с направленным противоопухолевым действием и созданием схем на их основе (Gampenrieder S.P., Steger A., 2011; Rinnerthaler G., 2013).

Значительный интерес в этом отношении представляет капецитабин, получивший широкое распространение благодаря таким преимуществам, как: умеренная токсичность, хорошая совместимость с другими цитостатическими препаратами (циклофосфан, таксол и др.), не инвазивная лекарственная форма (таблетки), особенности фармакокинетики и фармакодинамики.

Являясь предшественником 5-фторурацила, кселода путем ферментного каскада, трансформируется в активный цитостатик непосредственно в опухоли под воздействием ангиогенного фактора – тимидинфосфорилазы

(ТФ), концентрация которой в опухолевой ткани значительно выше, чем в нормальных клетках. Селективность действия кселоды обуславливает значительное уменьшение негативного влияния на неизменные клетки и снижает токсические проявления цитостатической терапии. Помимо этого, во время приема капецитабина создается эффект длительной инфузии 5-фторурацила, что позволяет оказывать фазоспецифичное действие на максимальное количество опухолевых клеток (Гарин А.М. с соавт., 2011). Кселода продемонстрировала высокую эффективность у больных метастатическим РМЖ, а также при прогрессировании заболевания после терапии таксанами и антрациклинами (Гершанович М.Л. с соавт., 2003; Летягин В.П. с соавт., 2005; Коваленко Е.И. с соавт., 2012; Gelmona K. et al., 2006; Fornier M., 2010; O'Shaughnessy J.A. et al., 2012). Полученные результаты послужили основанием для включения этого препарата в стандарты лечения NCCN для больных диссеминированным раком молочной железы (Gradishar W.G., 2014).

Использование кселоды в схемах НАХТ при местно-распространенных формах РМЖ продемонстрировало достаточно высокие показатели по частоте достижения полных морфологических регрессий, которые по данным различных авторов составляют от 7 до 20,3 % (Lu Y.S., et al., 2011, Zelnak A.V. et al., 2013).

При применении кселоды в предоперационной химиотерапии операбельного рака молочной железы также получены обнадеживающие результаты. Так, сочетанное использование капецитабина и таксотера в НАХТ II-III стадии рака молочной железы позволило достичь полных морфологических регрессий первичной опухоли в 21% наблюдений, а по лимфатическим узлам в 10% при удовлетворительном профиле токсичности (Lee K.S., 2008). По данным Steger G.G. с соавторами частота ПМР при включении в предоперационную химиотерапию кселоды в сочетании с таксотером и эпирубицином составила 24%. Однако есть и другая точка зрения. В исследованиях Gerar-Trio и GerarQuattro, было показано, что включение кселоды в НАХТ не приводит к значимому увеличению полных морфологических регрессий опухоли и количеству выполняемых органосохраняющих оперативных вмешательств (von Minckwitz G., 2010, 2011).

Таким образом, на сегодняшний день не существует единого мнения относительно эффективности применения капецитабина в предоперационной химиотерапии операбельного рака молочной железы. Это делает актуальным изучение, разработку и внедрение новых схем химиотерапии с включением капецитабина у этого контингента больных.

Цель исследования

Изучение эффективности комплексного лечения больных операбельным раком молочной железы при применении неoadьювантной химиотерапии с включением капецитабина.

Задачи исследования

1. Разработать и провести клиническую апробацию схем неоадьювантной химиотерапии с включением капецитабина: капецитабин, метотрексат, циклофосфан – СМХ и капецитабин, циклофосфан, адриамицин – САХ у больных операбельным раком молочной железы.

2. Оценить переносимость проводимой лекарственной терапии, частоту и характер токсических реакций при использовании изучаемых режимов по сравнению со стандартными схемами FАC и CMF.

3. Определить непосредственную эффективность неоадьювантной химиотерапии при использовании схем САХ и СМХ и оценить ее влияние на объем выполняемых оперативных вмешательств.

4. Выявить зависимость клинического эффекта, полученного при проведении неоадьювантной химиотерапии с включением кселоды, от основных клинико-морфологических параметров (возраст, состояние менструальной функции, стадия заболевания, гистологический тип опухоли, степень злокачественности, патоморфоза, рецепторный статус).

5. Провести сравнительный анализ непосредственных и отдаленных результатов у больных, получавших лечение по разработанным схемам СМХ и САХ, с пациентами, которым проводилась предоперационная химиотерапия по стандартным схемам (FАC, CMF).

Научная новизна

Впервые, в рамках проведенного исследования, разработаны и апробированы новые схемы неоадьювантной химиотерапии операбельного рака молочной железы с включением капецитабина, адриамицина, циклофосфана и метотрексата.

Показана удовлетворительная переносимость проводимого лечения и благоприятный профиль токсичности схем САХ и СМХ, сопоставимый со стандартными схемами FАC и CMF. Выявлено, что основными видами токсических осложнений были проявления со стороны желудочно-кишечного тракта (тошнота/рвота) и системы кроветворения (лейкопения) I-II степени выраженности. Увеличение негативного влияния при использовании капецитабина обусловлено развитием стоматита, ладонно-подошвенного синдрома и астении.

Впервые доказано, что проведение неоадьювантной химиотерапии по схемам САХ и СМХ приводит к достоверно большей эффективности по частоте достижения полных морфологических регрессий (САХ) и по совокупности полных и частичных регрессий опухоли, по сравнению с больными, получавшими лечение по стандартным схемам, что значительно увеличило количество органосохраняющих оперативных вмешательств.

Впервые продемонстрировано, что НАХТ с включением капецитабина по схемам САХ и СМХ не ухудшает показатели безрецидивной, безметастатической и общей выживаемости по сравнению с контрольными группами.

Практическая значимость

Внедрены в практику новые эффективные схемы предоперационной химиотерапии САХ и СМХ.

Разработанные схемы неоадьювантной химиотерапии с включением кселоды обладают хорошей переносимостью, умеренной токсичностью и не оказывают отрицательного влияния на сроки проведения оперативного этапа лечения, ход операции и течение послеоперационного периода.

Отсутствие пораженных регионарных лимфатических узлов, наличие отрицательного рецепторного статуса опухоли ER-PR- (для САХ), а также проведение 3-4 курсов предоперационного лечения позволяют получить высокие показатели по частоте полных и частичных регрессий при неоадьювантной химиотерапии по разработанным схемам и значительно увеличить количество органосохраняющих оперативных вмешательств.

Достижение уровня опухолевой регрессии 80% и более при использовании схемы САХ позволяет добиться 100% показателей общей выживаемости у больных операбельным раком молочной железы.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Неоадьювантная химиотерапия по разработанным схемам САХ и СМХ является эффективным методом лечения операбельных форм рака молочной железы с удовлетворительной переносимостью и относительно низкой токсичностью.

2. Достижение более высоких показателей непосредственной эффективности при проведении предоперационной химиотерапии по схемам САХ и СМХ по сравнению со стандартными режимами позволяет значимо увеличить количество органосохраняющих оперативных вмешательств.

3. Неоадьювантная химиотерапия с включением капецитабина (САХ и СМХ) не ухудшает отдаленные результаты комплексного лечения больных операбельным раком молочной железы, по сравнению с группами контроля.

Апробация работы

Основные положения диссертации доложены на Российской научно-практической конференции, посвященной 25-летию НИИ онкологии ТНЦ СО РАМН (г. Томск, 2004), региональной конференции молодых ученых «Актуальные вопросы экспериментальной и клинической онкологии» (г. Томск, 2006), региональной конференции молодых ученых им. академика РАМН Н.В. Васильева «Актуальные вопросы экспериментальной и клинической онкологии» (г. Томск, 2007), на международном форуме экспертов по раку молочной железы (г. Берлин 2009), на международной ежегодной конференции «Проблемы диагностики и лечения рака молочной железы» «Белые Ночи Санкт-Петербурга» 2010-2013 гг.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 17 научных работ, из них 3 журнальные статьи в изданиях рекомендованных ВАК, 14 тезисных работ в материалах российских и региональных конференций.

Личный вклад автора

Личный вклад автора состоит в лечении больных, включенных в исследование: проведении неоадьювантной химиотерапии, хирургических вмешательств, назначении адьювантной лекарственной терапии, динамическом наблюдении пациенток. Проводилась оценка результатов проводимого лечения, их обработка, интерпретация, а также подготовка научных публикаций

Объем и структура диссертации

Диссертационная работа изложена на 103 страницах машинописного текста и состоит из введения, трех глав, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка использованной литературы. Работа иллюстрирована 30 таблицами и 11 рисунками. Библиографический указатель содержит 170 источников, из них 45 отечественных и 125 зарубежных авторов.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование включено 244 пациентки с морфологически верифицированным диагнозом рак молочной железы II-III стадии ($T_{2-3}N_{0-2}M_0$), в возрасте от 29 до 68 лет (средний возраст составил $49,8 \pm 8,5$ лет), получившим комплексное лечение в отделении общей онкологии ФГБУ «НИИ онкологии» СО РАМН за период с 2004 по 2012 гг.

Проводимое лечение заключалось в назначении 2-4 курсов неоадьювантной химиотерапии, последующем оперативном вмешательстве и проведении 2-4 курсов адьювантной химиотерапии по схеме FAC или CMF. Назначение лучевой и/или гормональной терапии выполнялось по показаниям.

В зависимости от используемой схемы неоадьювантной химиотерапии было сформировано 4 группы пациенток: 2 исследуемые и 2 контрольные.

Первая исследуемая группа включала 72 больных, получавших предоперационную химиотерапию по схеме САХ: капецитабин 2000 мг/м^2 с 1-14 день per os; циклофосфан 100 мг/м^2 с 1-14 день в/в; адриамицин 30 мг/м^2 в 1 и 8 дни в/в с интервалом между курсами 3 недели.

Вторую исследуемую группу составили 55 больных, которым проводилась предоперационная химиотерапия по схеме CMX: капецитабин 2000 мг/м^2 с 1-14 день per os; циклофосфан 100 мг/м^2 с 1-14 день в/в; метотрексат 40 мг/м^2 в 1 и 8 дни в/в с интервалом между курсами 2 недели.

Третья группа (контрольная) состояла из 67 больных. Им назначалась НАХТ по схеме FAC: циклофосфан 500 мг/м^2 в 1-й день в/в; адриамицин 50 мг/м^2 в 1-й день в/в; 5-фторурацил 500 мг/м^2 в 1-й день в/в с интервалом между курсами 3 недели.

Четвертая группа (контрольная). В нее вошли 50 больных, которые получали предоперационную химиотерапию по схеме CMF: циклофосфан 100 мг/м^2 с 1-14 день в/м; метотрексат 40 мг/м^2 в 1 и 8 дни в/в; 5-фторурацил 600 мг/м^2 в 1 и 8 дни в/в. Перерыв между курсами составил 2 недели.

При достижении частичной регрессии опухоли после двух курсов предоперационной химиотерапии лечение пролонгировалось до четырех. У тех больных, у которых была получена стабилизация или наблюдалось прогрессирующее заболевание, выполнялось оперативное вмешательство.

Всем пациенткам после неoadъювантной химиотерапии проводился оперативный этап лечения. У 150 пациенток операции носили органосохраняющий характер (радикальная резекция, секторальная резекция с аксиллярной лимфаденэктомией). Радикальная мастэктомия выполнена 94 больным.

Адъювантная терапия в послеоперационном периоде назначалась по стандартным схемам. Так, химиотерапия по схеме CMF была проведена 62 больным – всего 190 курсов, по схеме FAC – 161 пациентке, общее количество курсов составило 536.

Показаниями для проведения послеоперационной лучевой терапии были: органосохраняющий характер оперативного вмешательства, наличие мультицентрического роста опухоли, метастатическое поражение аксиллярных лимфатических узлов (N_2) по результатам гистологического исследования операционного материала.

При выполнении органосохраняющих операций на ложе опухоли выполнялась ИОЛТ в СОД 10 Гр. В послеоперационном периоде на оставшуюся часть молочной железы назначалась ДГТ в СОД 44-48 Гр. Всего, таким образом, пролечено 150 больных. ДЛТ на область послеоперационного рубца после выполненной мастэктомии в СОД 40-44 Гр проведено 54 пациенткам, зоны регионарного лимфооттока облучались 110 больным, при этом СОД составила 40-44 Гр.

При наличии экспрессии рецепторов эстрогена и прогестерона в опухолевой ткани пациентки получали антиэстрогенную терапию тамоксифеном или ингибиторами ароматазы в течение 5 лет. Данный вид лечения назначен 128 больным.

Характеристика групп пациенток, получавших лечение по разработанным и стандартным схемам представлена в таблице 1.

Среди больных, которым НАХТ проводилась с использованием антрациклин-содержащих режимов, самой молодой пациентке было 29 лет, а самой пожилой – 64 года. В обеих группах преобладали женщины моложе 50 лет. Средний возраст составил $46,3 \pm 8,3$ и $48 \pm 8,2$ лет для больных, получивших предоперационную химиотерапию по схемам CAH и FAC соответственно. Возрастной интервал у больных, получивших неoadъювантную химиотерапию по схемам CMH и CMF, варьировал от 40 до 68 лет. В основном это были пациентки старше 50 лет, средний возраст составил $55 \pm 8,2$ и $53,3 \pm 8,3$ лет соответственно.

Таблица 1 – Распределение больных раком молочной железы в зависимости от клинических параметров и схемы неoadьювантной химиотерапии

Клинические параметры		Количество больных, абс. ч. (%)			
		Схемы НАХТ			
		CAХ	FAC	CMX	CMF
Возраст					
До 50 лет		49 (68)	46 (68,6)	10 (18,2)	12 (24)
Старше 51 года		23 (32)	19 (31,4)	45 (81,8)	38 (76)
Состояние менструальной функции					
Сохранена		55 (76,4)	45 (67,2)	13 (26)	13 (26)
Менопауза		17 (23,6)	22 (32,8)	42 (74)	33 (74)
Стадия заболевания					
IIA	T ₂ N ₀	36 (50)	31 (46,2)	25 (45,5)	24 (48)
IIB	T ₂ N ₁	20 (27,8)	17 (25,4)	9 (16,4)	10 (20)
	T ₃ N ₀	3 (4,2)	5 (7,5)	6 (10,9)	4 (8)
IIIA	T ₂ N ₂	10 (13,8)	9 (13,5)	11 (20)	8 (16)
	T ₃ N ₁	1 (1,5)	1 (1,5)	2 (3,6)	3 (6)
	T ₃ N ₂	2 (2,7)	4 (5,9)	2 (3,6)	1 (2)
Всего		72 (100)	65 (100)	55 (100)	50 (100)

У большинства больных, получавших предоперационную химиотерапию по схемам CAХ и FAC, отмечена сохраненная менструальная функция как в исследуемой 76,4% (55) так и в контрольной – 67,2% (45) группе. Пациентки, пролеченные по схемам без включения антрациклинов, находились, преимущественно в состоянии менопаузы.

У большинства больных, как исследуемых, так и контрольных групп диагностирована II стадия рака молочной железы (T₂₋₃N₀₋₁M₀), при этом отсутствие метастатического поражения лимфатических узлов (N₀) отмечено более чем в 50% наблюдений.

Основным гистологическим вариантом опухоли во всех изучаемых группах был инфильтрирующий протоковый рак – более 90% наблюдений. Доля инфильтрирующего долькового рака и прочих вариантов – была незначительна.

Наиболее часто отмечалась умеренная – II степень злокачественности РМЖ как в исследуемых, так и в контрольных группах – более 80%. Опухоли с низкой и высокой степенью наблюдались значительно реже.

У 188 больных, вошедших в исследование, изучался рецепторный статус опухоли (таблица 2).

Каких-либо значимых различий по этому параметру между изучаемыми группами не выявлено.

Таблица 2 – Распределение пациенток в зависимости от рецепторного статуса опухоли и схемы неoadьювантной химиотерапии

Рецепторный статус	Количество больных, абс.ч. (%)			
	CAH 1	FAC 2	CMX 3	CMF 4
ER-PR-	34 (53,1)	23(40,3)	21 (55,2)	14 (48,2)
ER+PR±	30 (46,9)	34 (59,7)	17(44,8)	15 (51,8)
Всего	64 (100)	57 (100)	38 (100)	19 (100)

Согласно представленным данным, исследуемые и контрольные группы были репрезентативны по основным клинико-морфологическим критериям.

Методы исследования

Распространенность рака молочной железы оценивалась на основании данных клинического осмотра и инструментальных методов лучевой диагностики: ультразвукового исследования молочных желез, периферических лимфатических узлов, печени и маммографии. Стадия заболевания устанавливалась согласно международной классификации (TNM).

Оценка непосредственной эффективности в процессе лечения проводилась по изменениям размеров первичной опухоли согласно шкале RECIST (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors).

Оценка токсичности применяемых режимов химиотерапии проводилась на основании учета частоты и выраженности побочных реакций и осложнений по шкале CTC-NCIC.

Всем больным была выполнена морфологическая верификация опухолевого процесса.

Гистологические препараты готовились по стандартной методике, окрашивались гематоксилин-эозином и подвергались светооптическому анализу.

Степень злокачественности определялась по модифицированной схеме P. Scarff, H. Bloom, W. Richardson.

Лекарственный патоморфоз оценивался по схеме, предложенной Е.Ф. Лушниковым: I, II, III и IV степени выраженности. Диагноз «полная морфологическая регрессия» (IV степень патоморфоза) устанавливался при отсутствии опухолевых элементов, как в ткани молочной железы, так и в исследуемых лимфатических узлах.

Определение экспрессии рецепторов половых гормонов в опухоли проводили иммуногистохимическим методом с использованием специфических мышиных антител фирмы Dako к рецепторам эстрогена клон 1D5, к рецепторам прогестерона клон PgR636 в рабочем разведении 1:250.

Отдаленные результаты оценивались за 7-летний период наблюдения. Анализировались частота и сроки появления рецидивов, метастазов и летальных исходов. Показатели общей, безрецидивной и безметастатической выживаемости высчитывали по методу Каплана–Мейера. Сравнение показателей выполнялось с использованием лог-ранг теста.

Статистическая обработка полученных данных проводилась с помощью пакета программ Statistica for Windows 10.0.

Для сравнения качественных признаков использовался χ^2 -тест с поправкой Ейтца на непрерывность при таблицах сопряжения 2x2, точный критерий Фишера при малых выборках. Достоверными считались различия с вероятностью не менее 95 % ($p < 0,05$).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В соответствии с поставленными задачами были разработаны и апробированы две схемы неоадьювантной химиотерапии операбельного рака молочной железы: САХ (кселода, циклофосфан, адриамицин) и СМХ (кселода, метотрексат, циклофосфан) (патенты на изобретение № 2288710 от 10.12.2006 г. и № 235914 от 15.06.2006 г.).

По схеме САХ лечение получили 72 пациентки, которым всего было проведено 215 курсов НАХТ. По схеме СМХ пролечено 55 больных, общее количество курсов составило 136.

Токсичность предоперационной химиотерапии

Практически все пациентки перенесли лечение удовлетворительно. Анализ токсичности НАХТ у больных раком молочной железы, получавших лечение как по разработанным, так и по стандартным схемам выявил, что преимущественно наблюдались осложнения со стороны желудочно-кишечного тракта и системы кроветворения I-II степени выраженности. Они были отмечены при проведении более чем 50 % курсов. Осложнения III степени проявлялись значительно реже, а IV степени – регистрировались в единичных наблюдениях (таблица 3).

Включение капецитабина в схемы НАХТ привело к достоверному увеличению частоты развития стоматита и ладонно-подошвенного синдрома I-II степени. У пациенток, которым проводилась предоперационная химиотера-

пия по схеме САХ, помимо этого значимо чаще по сравнению с контрольной группой наблюдалось развитие астении I степени выраженности.

Однако тяжесть этих токсических реакций была незначительной и не потребовала отмены проводимого лечения.

Таблица 3 – Частота встречаемости токсических реакций у больных раком молочной железы в зависимости от схемы неоадьювантной химиотерапии

Вид токсических реакций	Количество курсов, абс. ч. (%)			
	Схемы НАХТ			
	САХ	ФАС	СМХ	СМФ
Желудочно-кишечный тракт				
Тошнота/рвота I-II ст.	137 (63,7)	115 (59,5)	110 (80,8)	80 (72,7)
Тошнота/рвота III ст.	81 (37,7)	60 (31)	10 (11)	5 (4,5)
Стоматит I-II ст.	56 (26)*	24 (12,9)	9 (6,6)*	–
Стоматит III ст.	1 (0,4)	–	1 (0,7)	–
Повышение АЛТ/АСТ I-II ст.	40 (18,6)	41 (21,2)	9 (7,3)	2 (1,8)
Система кроветворения				
Лейкопения I-II ст.	102 (47,4)	100 (52,3)	84 (61,7)	71 (63,9)
Лейкопения III ст.	80 (37,2)	56 (29)	20 (14,7)	16 (14,5)
Лейкопения IV ст.	2 (0,9)	1 (0,5)	1 (0,7)	–
Сердечно-сосудистая система				
Повышение АД I ст.	5 (2,3)	2 (1)	1 (0,7)	–
Кожные проявления				
ЛПС I-II ст.	4 (1,8)*	–	5 (3,6)*	–
Другие проявления				
Астения I ст.	150 (69,7)*	82 (42,2)	44 (32,3)	34 (30,6)
Всего курсов	215	193	136	111
Примечание: * – статистически значимые различия				

Все побочные реакции купировались в стандартные сроки и не увеличивали время до начала выполнения хирургического этапа, не оказывали негативного воздействия на ход оперативного вмешательства и течение послеоперационного периода.

Непосредственная эффективность неоадьювантной химиотерапии

Анализ эффективности неоадьювантной химиотерапии выявил, что при использовании режимов с включением кселоды, уменьшение объема опухоли отмечалось в большем проценте наблюдений по сравнению с контрольными группами (таблица 4). Так, ПМР регистрировались в 3 раза чаще у больных, пролеченных по схеме САХ по сравнению с пациентками, получавшими терапию по схеме FAC: 16,6% и 5,9% соответственно ($p=0,04$). Значимых различий в достижении ЧР между группами не наблюдалось: они были зарегистрированы у 61,1% и 55,2% больных. Однако по сумме ПМР и ЧР проведение неоадьювантной химиотерапии по схеме САХ оказалось на 16,6% эффективнее стандартной схемы FAC.

У пациенток, получавших НАХТ по схемам CMX и CMF использование кселоды позволило получить более высокие показатели достижения как частичной регрессии опухоли ($p=0,04$), так и по сумме полных и частичных регрессий по сравнению с контрольной группой ($p=0,02$).

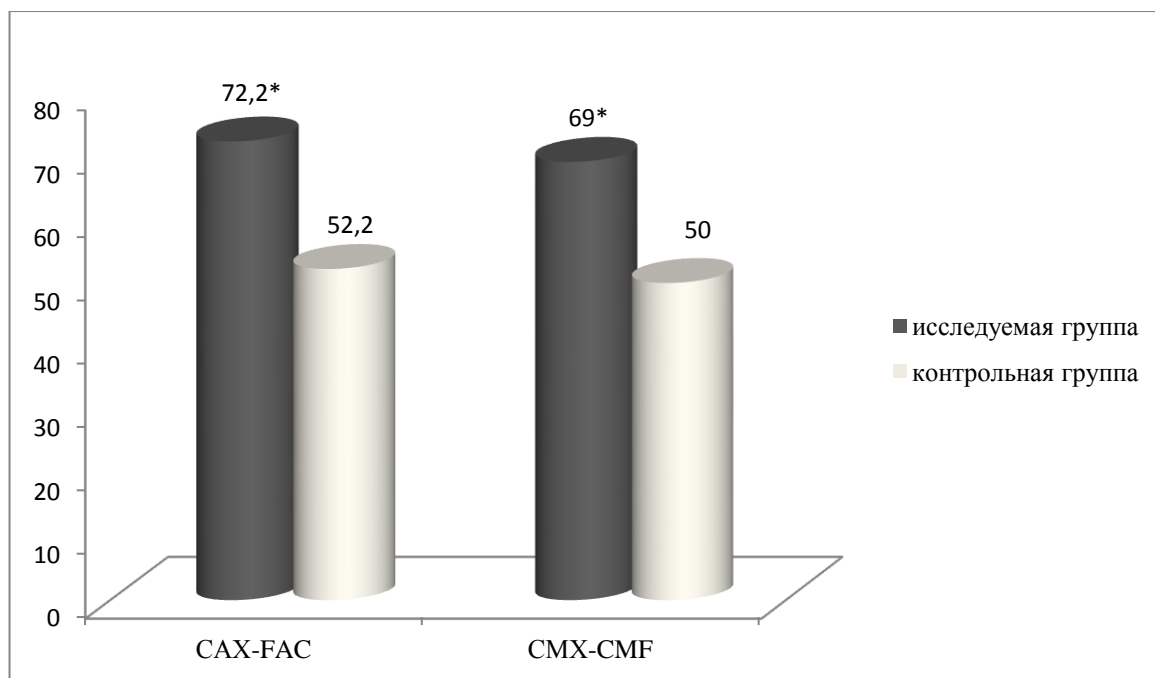
Таблица 4 – Непосредственная эффективность предоперационной химиотерапии у больных раком молочной железы в зависимости от схемы лечения

Эффективность	Количество больных, абс. ч. (%)			
	Схемы НАХТ			
	САХ	FAC	CMX	CMF
Полная морфологическая регрессия	12 (16,6)*	4 (5,9)	2 (3,6)	1 (2)
Частичная регрессия	44 (61,1)	37 (55,2)	37 (67,2)*	24 (48)
Полная+частичная регрессии	56 (77,7)*	41 (61,1)	39 (70,8)*	25 (50)
Стабилизация	10 (13,8)	16 (23,8)	13 (23,7)	18 (36)
Прогрессирование	6 (8,3)	10 (14,9)	3 (5,5)	7 (14)
Всего	72 (100)	67 (100)	55 (100)	50 (100)
Примечание: * – статистически значимые различия				

Влияние эффективности предоперационной химиотерапии на объем оперативного вмешательства

У больных, получивших НАХТ с включением кселоды, высокие показатели непосредственной эффективности предоперационной химиотерапии позволили увеличить количество органосохраняющих операций. Их частота

в исследуемых группах составила 72,2% (СAX) и 69% (СМХ), тогда как у пациенток, пролеченных по стандартным схемам, этот показатель был значимо ниже – 52,2% (FAC) и 50% (СМФ) (рисунок 1).



Примечание: * – статистически значимые различия

Рисунок 1 – Частота органосохраняющих оперативных вмешательств в зависимости от схемы предоперационной химиотерапии

Влияние клинико-морфологических параметров на эффективность проводимой предоперационной химиотерапии

Анализ сопряженности полученного эффекта НАХТ с основными клиническими и морфологическими параметрами выявил, что достижение полной и частичной регрессии достоверно чаще наблюдалось при отсутствии метастатического поражения регионарных лимфатических узлов, а также проведении 3-х и более курсов лекарственного лечения, что отмечено при использовании всех схем химиотерапии (СAX, FAC, СМХ, СМФ). У пациенток, получавших НАХТ по схеме СAX, дополнительным информативным фактором, ассоциированным с высокой эффективностью, явился отрицательный рецепторный статус опухоли. Такие параметры как возраст, состояние менструальной функции, размер, гистологический тип и степень злокачественности первичной опухоли не оказывали влияния на эффективность предоперационной терапии.

Отдаленные результаты лечения больных операбельным раком молочной железы

Неoadъювантная химиотерапия по схемам САХ и FAC

Анализ отдаленных результатов показал, что за 7-летний период наблюдения рецидивы опухоли были зарегистрированы у 3 (4,1%) больных, получивших лечение по схеме САХ и у 3-х (4,4%) пациенток – контрольной группы. При этом показатели 7-летней безрецидивной выживаемости составили $93,4\pm 3\%$ и $94,4\pm 3\%$ соответственно ($p>0,05$) (рисунок 2).

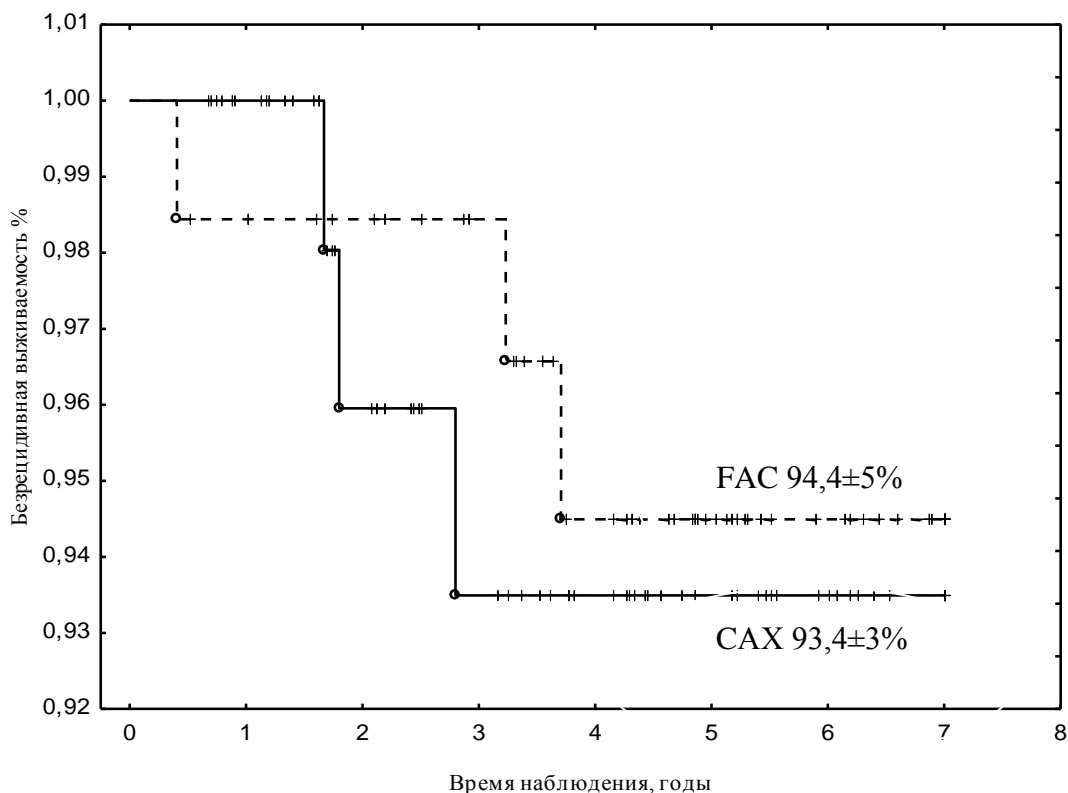


Рисунок 2 – Безрецидивная выживаемость больных раком молочной железы в зависимости от схемы предоперационной химиотерапии

Гематогенные метастазы РМЖ были диагностированы у 15 (20,4%) и 13 (19,1%) пациенток, получивших лечение по схемам САХ и FAC соответственно. Показатели 7-летней безметастатической выживаемости составили $71,8\pm 6$ и $70,8\pm 7$ ($p>0,05$) (рисунок 3).

За указанный период наблюдения умерло 9 (12,2%) больных, получавших предоперационную химиотерапию с включением кселоды и 8 (11,6%) пациенток, которым проводилась предоперационная химиотерапия по схеме FAC. Показатели общей 7-летней выживаемости больных были практически идентичными и составили $81,9\pm 5$ и $81,3\pm 6$ соответственно (рисунок 4).

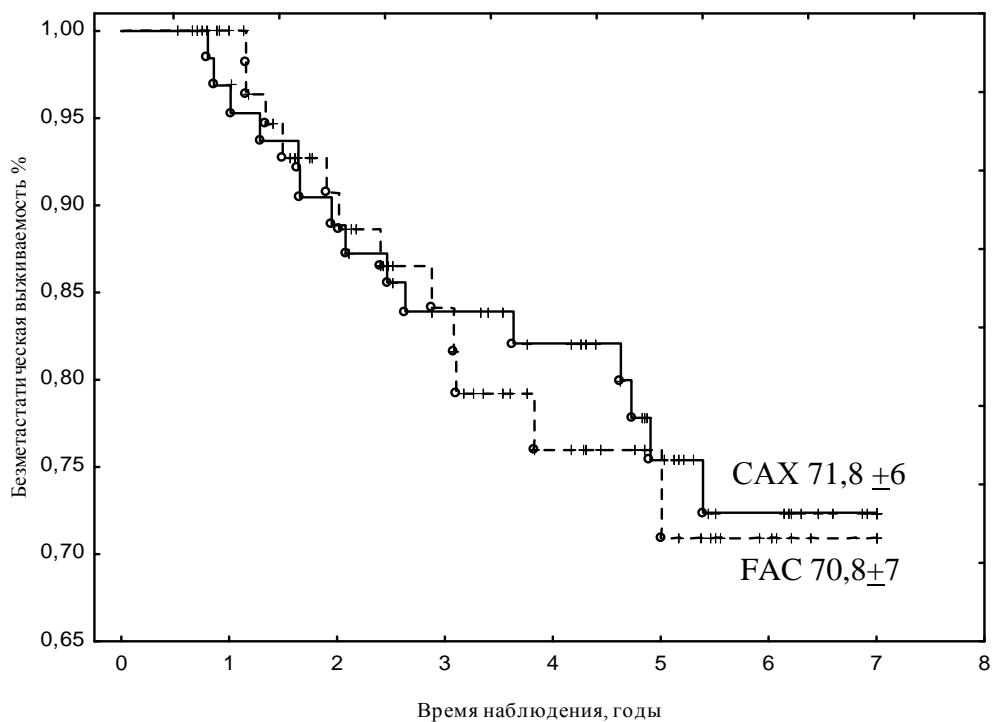


Рисунок 3 – Безметастатическая выживаемость больных раком молочной железы в зависимости от схемы предоперационной химиотерапии

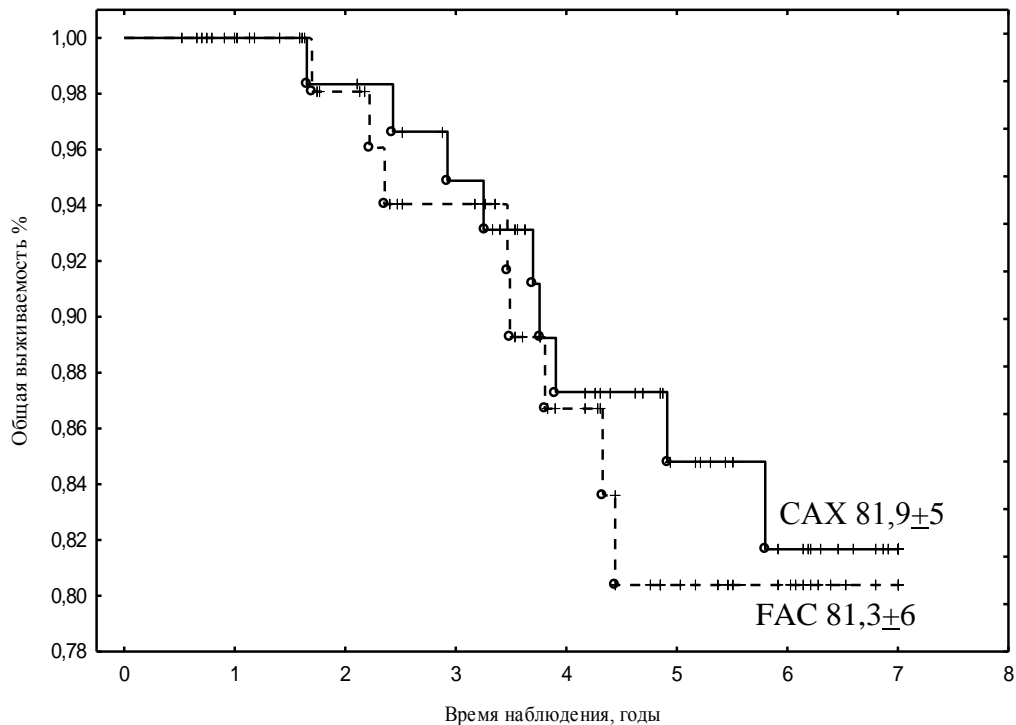


Рисунок 4 – Общая выживаемость больных раком молочной железы в зависимости от схемы предоперационной химиотерапии

Неoadъювантная химиотерапия по схемам CMX и CMF

В группах пациенток, получавших НАХТ по схемам CMX и CMF, частота появления рецидивов была одинаковой – по 2 случая (3,6% и 4%). Соответственно показатели 7-летней безрецидивной выживаемости составили $92,1 \pm 5$ и $95,3 \pm 4\%$ ($p > 0,05$) (рисунок 5).

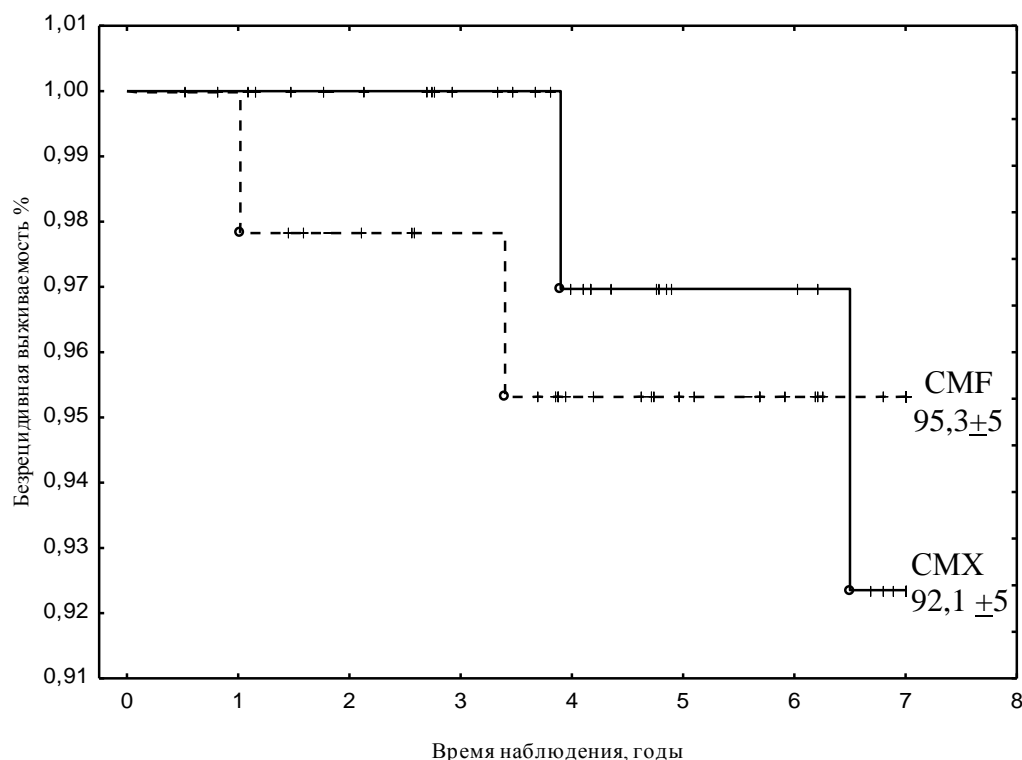


Рисунок 5 – Безрецидивная выживаемость больных раком молочной железы в зависимости от схемы предоперационной химиотерапии

Среди больных, принимавших кселоду, гематогенное метастазирование было диагностировано у 13 (23,6%), а в группе контроля – у 14 (28%) пациенток. Показатели 7-летней безметастатической выживаемости в исследуемой и контрольной группе составили: $68,4 \pm 7\%$ и $66,4 \pm 8\%$ соответственно ($p > 0,05$) (рисунок 6).

За время наблюдения погибли 9 (22,3%) пациенток, получавших НАХТ с включением кселоды и 10 (20%) больных, пролеченных по стандартной схеме CMF. Общая выживаемость за 7-летний период наблюдения составила $76,2 \pm 6\%$ и $74,5 \pm 7\%$ для исследуемой и контрольной группы соответственно (рисунок 7).

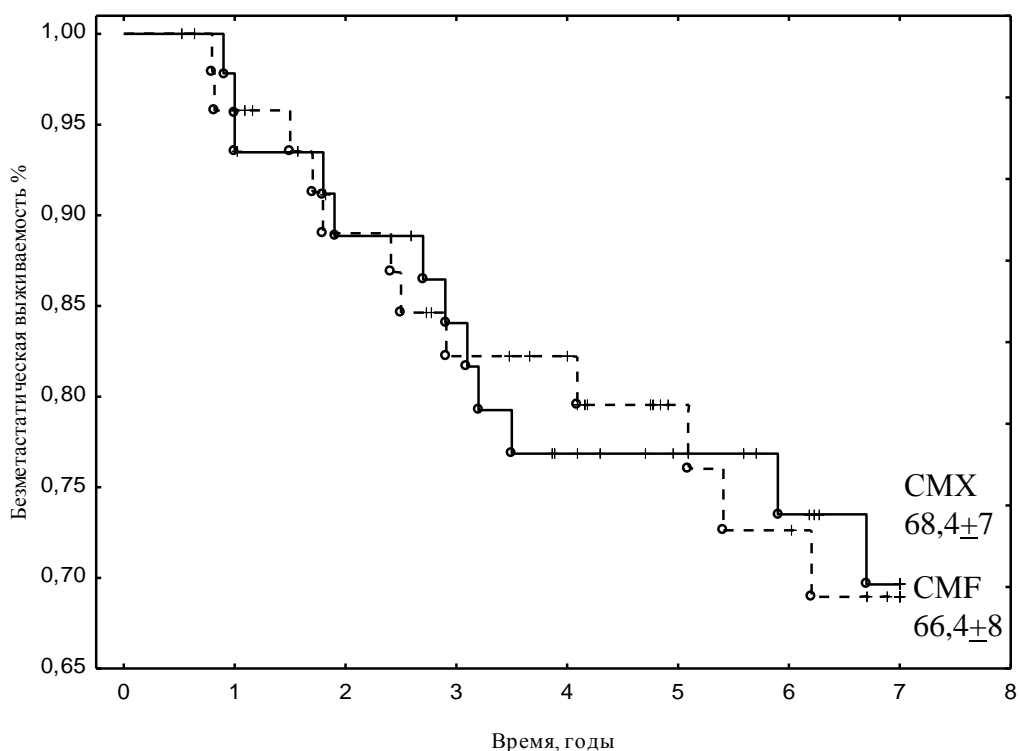


Рисунок 6 – Безметастатическая выживаемость больных раком молочной железы в зависимости от схемы предоперационной химиотерапии

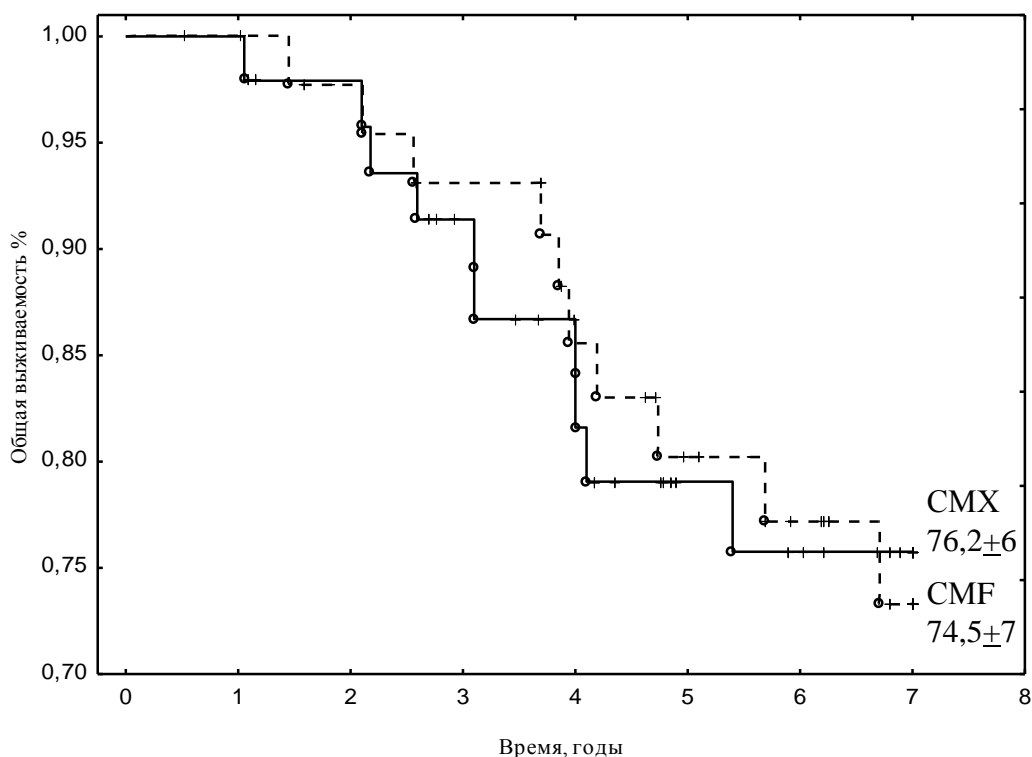


Рисунок 7 – Общая выживаемость больных раком молочной железы в зависимости от схемы предоперационной химиотерапии

Дополнительно был проведен анализ выживаемости в зависимости от эффекта НАХТ. Отмечено, что увеличение непосредственной эффективности

ассоциируется с более высокими показателями общей выживаемости. Так, при достижении полной морфологической регрессии общая выживаемость больных, получавших НАХТ по схемам САХ и FАС, составила 100%, что согласуется с данными литературы. Однако таких результатов не было достигнуто для пациенток, которым проводилась предоперационная химиотерапия по схеме СМХ и СМF. В этих группах даже при достижении полных морфологических регрессий опухоли отмечались летальные исходы после комплексного лечения.

Значительная часть пациенток, получивших неoadъювантную химиотерапию, имела частичную регрессию опухолевого узла. При этом, сама градация «частичная регрессия» подразумевает достаточно широкий диапазон уменьшения объема опухоли: >30% и <100%.

Согласно нашим данным, у больных РМЖ, получивших НАХТ по схеме САХ при уменьшении опухоли на 80% и более, отмечена 100% общая выживаемость, аналогичная ПМР (рисунок 8).

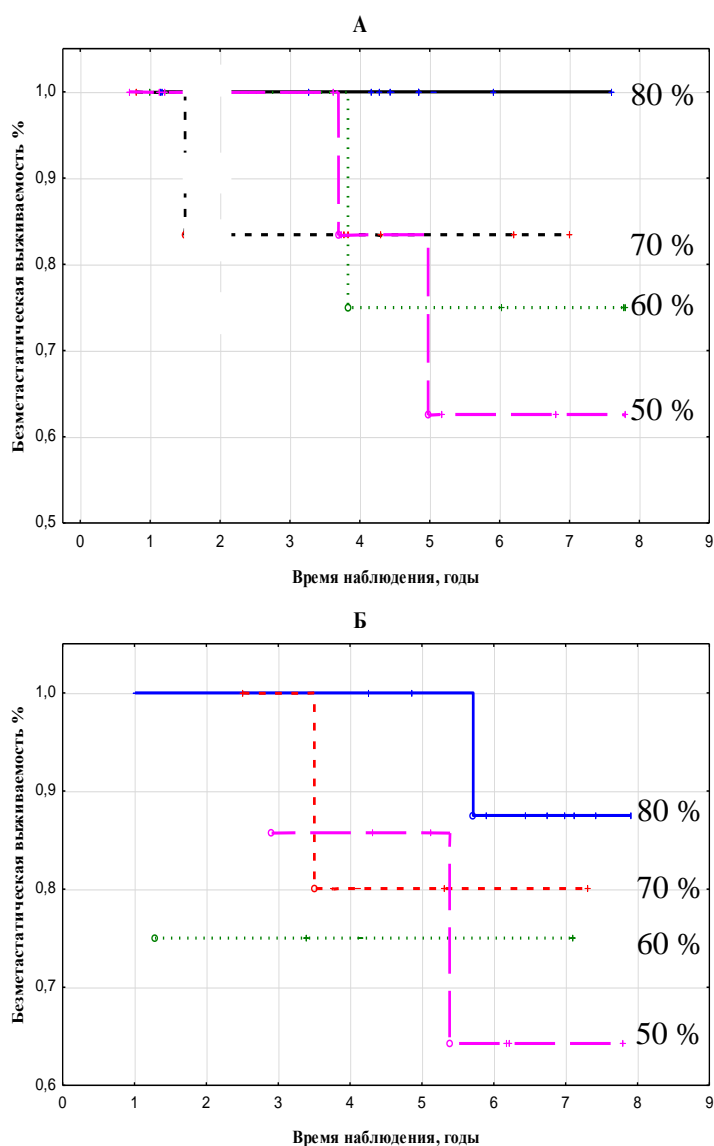


Рисунок 8 – Показатели 7-летней общей выживаемости в зависимости от процента уменьшения опухоли и схемы химиотерапии: А – САХ; В – FАС

При этом достижение максимального эффекта наиболее вероятно у пациенток в возрасте ≤ 50 лет, при проведении 3 и более курсов НАХТ и отрицательном рецепторном статусе опухоли.

Таким образом, результаты, полученные в ходе проведенного исследования, свидетельствуют о том, что предоперационная химиотерапия по разработанным схемам имеет удовлетворительную переносимость, и благоприятный профиль токсичности. Применение капецитабина привело к значимому увеличению непосредственной эффективности по сравнению со стандартными схемами, что позволило увеличить количество выполняемых органосохраняющих оперативных вмешательств, без ухудшения отдаленных показателей лечения.

ВЫВОДЫ

1. Разработаны и клинически апробированы схемы неоадьювантной химиотерапии операбельного рака молочной железы с включением кселоды: САХ: кселода 2000 мг/м^2 с 1-14 день per os; циклофосфан 100 мг/м^2 с 1-14 день в/м; адриамицин 30 мг/м^2 в 1 и 8 дни в/в и СМХ: кселода 2000 мг/м^2 с 1-14 день per os; циклофосфан 100 мг/м^2 с 1-14 день в/м; метотрексат 40 мг/м^2 в 1 и 8 дни в/в.

2. Проведенное предоперационное лечение по разработанным схемам имеет удовлетворительную переносимость. Профиль токсичности сопоставим со стандартными режимами (FAC и CMF), за исключением стоматита (САХ – FAC $p=0,005$; СМХ – CMF $p=0,005$), ладонно-подошвенного синдрома (САХ – FAC $p=0,05$; СМХ – CMF $p=0,04$) и астении (САХ – FAC $p=0,0001$). Эти осложнения носят умеренный характер 1-2 степени выраженности и не требуют коррекции дозы и отмены проводимого лечения.

3. Предоперационная химиотерапия с включением кселоды обладает высокой непосредственной эффективностью по сравнению с группами контроля. При проведении лечения по схеме САХ полная морфологическая регрессия опухоли была достигнута у 16,6% пациенток, по FAC – у 5,9% ($p=0,04$). Общая эффективность по сумме полных и частичных регрессий составила 77,7% и 61,1% наблюдений соответственно ($p=0,03$). У больных, получавших лечение по схеме СМХ общая эффективность составила 70,8%, в контрольной группе – 50% ($p=0,02$). Значимых различий по эффекту стабилизации и прогрессирования не получено.

4. Проведение неоадьювантной химиотерапии по схемам с включением кселоды позволяет у достоверно большего количества пациентов выполнять органосохраняющие оперативные вмешательства: при использовании схемы САХ – в 72,2%, FAC – 52,2% ($p=0,01$), СМХ – в 69%, CMF – 50% ($p=0,04$).

5. Комплексное лечение у больных операбельным раком молочной железы с использованием предоперационной химиотерапии по схемам САХ и СМХ не ухудшает результатов лечения: показатели 7-летней безрецидивной выживаемости составили: САХ – $94,3 \pm 3\%$ и FAC – $94,4 \pm 5\%$ ($p=0,7$);

СМХ – 92,1±5% и СМФ – 95,3±5% (p=0,7); безметастатической выживаемости САХ – 71,8±6% и FАС – 70,8±7% (p=0,8); СМХ – 68,4±7% и СМФ – 66,4±8% (p=0,7); общей выживаемости САХ – 81,9±5% и FАС – 81,3±6% (p=0,9); СМХ – 76,2±6% и СМФ – 74,5±7% (p=0,9) соответственно.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При наличии показаний к проведению НАХТ у больных операбельным раком молочной железы целесообразно использовать схемы с включением капецитабина, поскольку они характеризуются удовлетворительной переносимостью, относительно низкой токсичностью, не увеличивают сроки до начала выполнения хирургического этапа лечения и не оказывают отрицательного влияния на ход операции и течение послеоперационного периода.

2. Проведение в предоперационном режиме химиотерапии с включением капецитабина способствует увеличению непосредственной эффективности и количества выполняемых органосохраняющих оперативных вмешательств у больных раком молочной железы.

3. Достижение полной морфологической регрессии, а также уровня регрессии опухоли 80% и более при проведении неоадьювантной химиотерапии по схеме САХ позволяет рассчитывать на увеличение общей выживаемости у больных операбельным раком молочной железы.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. Красулина Н.А. Кселода в лечении место-распространенного рака молочной железы [Текст] / Е. М. Слонимская, Н.А. Красулина, А.В. Дорошенко, Ю.Л. Кокорина, Е.Ю. Гарбуков, Р.А. Шагиахметова // Современное состояние и перспективы развития экспериментальной и клинической онкологии: материалы Российской науч.-практ. конф., посвященной 25-летию НИИ онкологии ТНЦ СО РАМН. В 2 ч. – Томск, 2004 г. – Ч. 1. – С. 232–233.

2. Красулина Н.А. Капецитабин в неоадьювантном лечении операбельного рака молочной железы [Текст] / Е.М. Слонимская, Н.А. Красулина, А.В. Дорошенко, Ю.Л. Кокорина, Е.Ю. Гарбуков, Р.А. Шагиахметова // Комбинированные и комплексные методы лечения в онкологии: материалы межрегион. науч.-практ. конф. – Барнаул, 2004. – Т. 2. – С. 137–139.

3. Красулина Н.А. Клинико-морфологические критерии определяющие эффективность неоадьювантной химиотерапии с включением капецитабина у больных раком молочной железы [Текст] / Е.М. Слонимская, Н.А. Красулина, А.В. Дорошенко, Ю.Л. Кокорина, Е.Ю. Гарбуков // 60 лет онкологической службе Красноярского края: сб. ст. науч.-практ. конф. – Красноярск, 2005. – С. 262–263.

4. Красулина Н.А. Капецитабин в лечении операбельного рака молочной железы [Текст] / Е.М. Слонимская, Н.А. Красулина, А.В. Дорошенко, Е.Ю. Гарбуков, Ю.Л. Кокорина // Лечение рака в XXI веке: сб. науч. работ

молодых специалистов-онкологов Уральского федерального округа / Челябинск, 2006. – Вып. 2. – С. 46.

5. Красулина Н.А. Неoadьювантная химиотерапия с включением капецитабина в комплексном лечении операбельного рака молочной железы [Текст] / Е.М. Слонимская, Н.А. Красулина, А.В. Дорошенко, Е.Ю. Гарбуков, Ю.Л. Кокорина // IV съезд онкологов и радиологов СНГ: материалы съезда. – Баку, 2006. – С. 307–308.

6. Красулина Н.А. Сравнительный анализ эффективности схем неoadьювантной химиотерапии с включением кселоды со стандартными (СМФ, ФАС) при лечении рака молочной железы [Текст] / Е.М. Слонимская, Н.А. Красулина, Е.Ю. Гарбуков, А.В. Дорошенко, Ю.Л. Кокорина // 10 Российский онкологический конгресс: материалы конгресса. – М., 2006. – С. 143.

7. Красулина Н.А. Определение показаний к использованию кселоды в лечении операбельного рака молочной железы [Текст] / Н.А. Красулина, Е.Ю. Гарбуков, А.В. Дорошенко, Ю.Л. Кокорина // Актуальные вопросы экспериментальной и клинической онкологии: сб. материалов регион. конф. молодых ученых. – Томск, 2006. – С. 33–34.

8. Красулина Н.А. Особенности токсического профиля неoadьювантной химиотерапии с включением кселоды в сравнении со стандартными режимами СМФ и ФАС [Текст] / Н.А. Красулина, А.В. Дорошенко, Е.Ю. Гарбуков, Ю.Л. Кокорина // Актуальные вопросы экспериментальной и клинической онкологии: сб. материалов регион. конф. молодых ученых им. академика РАМН Н.В. Васильева. – Томск, 2007. – С. 52–53.

9. Красулина Н.А. Особенности токсического профиля неoadьювантной химиотерапии с включением кселоды в сравнении со стандартными режимами СМФ и ФАС [Текст] / Н.А. Красулина, А.В. Дорошенко, Ю.Л. Кокорина, Е.Ю. Гарбуков // Сибирский онкологический журнал: науч.-практ. изд. – Томск, 2007. – Прил. № 2. – С. 60–61.

10. Тарабановская Н.А. Преимущества неoadьювантной полихимиотерапии с включением кселоды по сравнению со стандартными режимами [Текст] / Н.А. Тарабановская, А.В. Дорошенко, Ю.Л. Кокорина, Е.Ю. Гарбуков // Сибирский онкологический журнал: науч.-практ. изд. – 2008. – Прил. № 1. – С. 127–128.

11. Тарабановская Н.А. Особенности токсического профиля НАХТ с включением капецитабина в сравнении со стандартными режимами ФАС, СМФ у больных операбельным раком молочной железы [Текст] / Е.М. Слонимская, Н.А. Тарабановская, А.В. Дорошенко, Е.Ю. Гарбуков // 5 съезд онкологов и радиологов СНГ: материалы съезда. – Ташкент, 2008. – С. 483.

12. Тарабановская Н.А. Неадьювантная полихимиотерапия с включением кселоды в комплексном лечении операбельного рака молочной железы [Текст] / Слонимская Е.М., Тарабановская Н.А., Гарбуков Е.Ю., Дорошенко А.В., Кокорина Ю.Л. // Сибирский онкологический журнал: науч.-практ. изд. – Томск, 2008. – Прил. 2. – С. 79–80.

13. Тарабановская Н.А. Кселода в комплексном лечении операбельного РМЖ [Текст] / Е.М. Слонимская, Н.А. Тарабановская, Е.Ю. Гарбуков, А.В. Дорошенко, Ю.Л. Кокорина // 12 Российский онкологический конгресс: материалы конгресса. – М.: Издательская группа ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, 2008. – С. 143–144.

14. Тарабановская Н.А. Кселода в неоадьювантном лечении операбельного рака молочной железы [Текст] / Е.М. Слонимская, Н.А. Тарабановская, Е.Ю. Гарбуков, А.В. Дорошенко, Ю.Л. Кокорина // Сибирский онкологический журнал: науч.-практ. изд. – Томск, 2009. – N 1. – С. 14–18.

15. Тарабановская Н.А. Кселода в неоадьювантном лечении операбельного рака молочной железы / Н.А. Тарабановская, Е.Ю. Гарбуков, А.В. Дорошенко, Ю.Л. Кокорина // Сибирский онкологический журнал: науч.-практ. изд. – Томск, 2009. – Прил. № 1. – С. 191–193.

16. Тарабановская Н.А. Опыт применения капецитабина в неоадьювантной химиотерапии рака молочной железы [Текст] / Е.М. Слонимская, Н.А. Тарабановская, О.Д. Брагина, Е.Ю. Гарбуков, А.В. Дорошенко // Современная онкология. – М., 2012. – № 4. – С. 22–25.

17. Тарабановская Н.А. Предсказательное значение ряда молекулярных параметров у больных базальноподобным трипл-негативным раком молочной железы [Текст] / О.Д. Брагина, Е.М. Слонимская, М.В. Завьялова, Н.С. Телегина, В.М. Перельмутер, А.В. Дорошенко // Сибирский онкологический журнал. – 2014. – № 3. – С. 5–10.

ПАТЕНТЫ

1. Красулина Н.А. Способ лечения операбельного рака молочной железы: пат. 2288710 РФ / Слонимская Е.М., Красулина Н.А., Гарбуков Е.Ю., Дорошенко А.В., Кокорина Ю.Л. ; заявл. от 10.12.06.

2. Красулина Н.А. Способ лечения операбельного рака молочной железы: пат. 235914 РФ / Слонимская Е.М., Красулина Н.А., Гарбуков Е.Ю., Дорошенко А.В., Кокорина Ю.Л. ; от 15.06.06.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

РМЖ – рак молочной железы

НАХТ – неоадьювантная химиотерапия

ПМР – полная морфологическая регрессия

ЛПС – ладонно-подошвенный синдром

ИОЛТ – интраоперационная лучевая терапия

Тираж 100. Заказ 900.
Томский государственный университет
систем управления и радиоэлектроники

634050, г. Томск, пр. Ленина, 40
Тел. 533018.