

УДК 618.19 – 006:616-085:615.015.5

ЭФФЕКТИВНОСТЬ И ПЕРЕНОСИМОСТЬ ПЕРОРАЛЬНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ ПРИ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

© 2015 М.В. Копп, И.А. Королева

Самарский областной клинический онкологический диспансер

Поступила в редакцию 01.04.2015

В течение последних 10 лет произошло изменение отношения к терапии диссеминированного рака молочной железы, который стал восприниматься как хроническое неизлечимое заболевание. Для второй и третьей линии химиотерапии могут применяться пероральные химиопрепараты капецитабин и винорелбин. Пероральная химиотерапия является достаточно эффективной и позволяет сохранить удовлетворительное качество жизни больных. Проанализированы результаты пероральной химиотерапии диссеминированного рака молочной железы капецитабином и винорелбином. Частичный ответ получен у 33,8% больных при терапии капецитабином. Пероральная химиотерапия имела благоприятный профиль токсичности. Пероральная химиотерапия может проводиться амбулаторно, требует минимального поддерживающего лечения.

Ключевые слова: *рак молочной железы, пероральная химиотерапия, капецитабин, винорелбин*

Ежегодно более 1 млн. женщин во всем мире заболевают раком молочной железы (РМЖ), который составляет почти четверть всех злокачественных опухолей у женщин. Наиболее высокая заболеваемость РМЖ отмечается в развитых странах, в Европе выявляется более 360 тыс. новых случаев в год, а в США – более 200 тыс. новых случаев в год [1]. В России и в Самарской области в структуре онкологической заболеваемости женщин РМЖ занимает 1-е место [2]. Согласно современным концепциям канцерогенеза, РМЖ является системным заболеванием [3]. В момент выявления первичной опухоли около 30% больных РМЖ уже имеют клинически определяемые отдаленные метастазы [4]. Выполнение радикальной операции при РМЖ, к сожалению, не является гарантией излечения пациентки. При локальных формах РМЖ (T1-2N0M0) у 10-20% больных отдаленные метастазы выявляются в течение 2-3-х лет после радикальной операции. У 30-40% больных РМЖ стадии T2-3N1-2M0 метастазы диагностируются в сроки 5-10 и более лет [5, 6]. РМЖ на стадии диссеминации по-прежнему остается неизлечимым заболеванием. Средняя продолжительность жизни с момента выявления метастазов варьирует от 2 до 3,5 года, 25-30% пациенток живут более 5 лет, 10% – свыше 10 лет [7]. Основной задачей лечения диссеминированных форм РМЖ является продление

жизни с удовлетворительным ее качеством. Если еще 15 лет назад средняя продолжительность жизни при метастатическом РМЖ составляла 12-24 мес., то к 2005 г. она увеличилась до 24-32 мес. [8]. Достигнутые успехи химиотерапии позволяют на сегодняшний день рассматривать метастатический РМЖ как хроническую болезнь, протекающую с периодическими ухудшениями состояния, требующим лечения, и медленным постепенным ухудшением от «обострения» к «обострению».

В связи с особенностями химического строения большинство цитостатиков может быть введено только внутривенно, при этом ряд препаратов оказывают негативное влияние на стенку периферической вены. Химическое повреждение эндотелия внутренней оболочки вены приводит к развитию флебита, который влечет за собой не только болевые ощущения, но и невозможность использования данной вены для последующих введений. До тех пор, пока пациенты могли получить только 1-2 линии химиотерапии, эта проблема была менее заметна. С появлением новых и новых химиопрепаратов, увеличением продолжительности жизни больных проблема пути введения цитостатиков стала весьма актуальной. Изменение отношения врачей и пациентов к диссеминированному РМЖ, восприятие его как хронической болезни, привело к тому, что больные все большее значение придают качеству жизни, возможности вести максимально «нормальную» жизнь на фоне проведения химиотерапии. Появление в арсенале онкологов пероральных химиопрепаратов дало возможность обеспечить пациентам именно такую жизнь.

Копп Михаил Валериевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделением химиотерапии №1. E-mail: mvkopp@mail.ru

Королева Ирина Альбертовна, доктор медицинских наук, заведующая отделением химиотерапии №2. E-mail: korolevaia_samara@mail.ru

Так, Liu с соавторами показали, что 89% пациентов предпочитают пероральную, а не внутривенную паллиативную химиотерапию. Основными аргументами в пользу перорального лечения были: удобство (57%), осложнения и другие проблемы внутривенного доступа (55%), возможность домашнего, а не стационарного лечения (33%). В тоже время, большинство пациентов отмечали, что такое лечение не должно уступать по эффективности (70%) или по продолжительности ответа (74%) [9]. Таким образом, пероральная химиотерапия обеспечивает более высокое качество жизни по сравнению с химиотерапией в условиях стационара, позволяет сохранить привычный уклад жизни больных, снижает прямые и косвенные затраты, связанные с госпитализацией, не имеет рисков, связанных с установкой и ношением внутривенных катетеров и венозных портов.

Капецитабин является пероральным фторпиримидином. Его характерной особенностью, объясняющей высокую эффективность, является преимущественная активация капецитабина в опухоли под влиянием фермента тимидинфосфорилазы (ТФ). Под действием ТФ капецитабин превращается в активный метаболит 5-фторурацил. Противоопухолевое действие капецитабина, следовательно, зависит от активности ТФ в опухоли. Ряд исследований продемонстрировал большую активность ТФ в опухоли по сравнению с нормальными тканями. Активность ТФ в опухоли толстой кишки в 6 раз выше, чем в нормальной кишечной ткани, а опухоли молочной железы активность ТФ выше в 21 раз выше, чем в нормальной ткани молочной железы. [10]. Соотношение активного 5-фторурацила после приема капецитабина в опухоли, здоровой ткани и плазме соотносится как 21,4:6,7:1 [11]. При использовании в качестве монотерапии капецитабин был оценен в 4 независимых исследованиях у 500 пациентов, получавших ранее таксаны [12-15]. Большая часть этих больных ранее получали и антрациклины. Была достигнута общая эффективность от 15% до 28% при длительности эффекта от 3 до 4,6 месяцев. Сочетание капецитабина и винорелбина во 2 линии химиотерапии распространенного рака молочной железы у резистентных к антрациклам больных оказалось эффективным у 52% пациентов [16]. У пожилых пациентов (средний возраст 70 лет) с распространенным раком молочной железы капецитабин в монорежиме сравнивался с режимом CMF в 1 линии химиотерапии. Частота ответа составляла 30% при применении капецитабина и 16% при режиме CMF, при этом выявлена хорошая переносимость капецитабина [17]. В связи с такими

побочными действиями, как ладонно-подошвенный синдром диарея по данным ряда исследований у 27-50% больных требуется снижение зарегистрированной начальной дозы на 25%.

Достаточно большое количество исследований посвящено предпочтению пациентов приема капецитабина или внутривенного введения фторурацила при колоректальном раке [18]. В рандомизированном перекрестном клиническом исследовании проводился анализ предпочтений пациентов (n=97) с метастатическим колоректальным раком (КРР) между пероральным применением капецитабина и в/в введением 5-фторурацила (5-ФУ). Пациенты были рандомизированы в 2 группы, в первой пациенты получали капецитабин после раннего полученного цикла в/в 5-ФУ. Во второй группе, наоборот, пациенты получали 5-ФУ после цикла перорального применения капецитабина. До начала лечения из тех пациентов, что приняли участие в анкетировании, 95% предпочли пероральное лечение, и большинство из них сохранили свое предпочтение после окончания лечения (64%). Основными причинами предпочтений перорального капецитабина являлись: удобство в использовании, таблетированная форма и возможность находиться дома [19, 20]. В клиническом исследовании III фазы оценивались эффективность и безопасность применения схемы XELOX (n=156) и FOLFOX-6 (n=150) в первой линии терапии метастатического КРР. Согласно данным FACIT-CCSQ, схема лечения XELOX представляется более удобной (C3/C4, P<0.001; C6/C8, P=0.009) и удовлетворительной для пациентов (C6/C8, P=0.003), чем схема FOLFOX-6. Согласно данным анкет, заполненных на заключительном визите, пациенты, получавшие XELOX, провели меньше дней в стационаре (3,3 против 5,3 дней, P=0.045) и потеряли меньше часов рабочей/повседневной деятельности (10,2 против 37,1 часов потери, P=0.007) [21].

Винорелбин является хорошо изученным цитостатиком. В экспериментальных исследованиях было установлено, что винорелбин (5-норангидровинбластин) блокирует образование микротрубочек, участвующих в поддержании формы, подвижности, адгезии клеток и их внутриклеточной целостности. В отличие от других винкалкалоидов, сродство винорелбина к микротрубочкам митотического веретена на несколько порядков больше, чем к аксональным микротрубочкам, поэтому винорелбин обладает существенно меньшей нейротоксичностью. В многоцентровых клинических исследованиях, проведенных в разных странах, в том числе и в

России, продемонстрирована значительная противоопухолевая активность винорелбина. Анализ эффективности винорелбина у больных распространенным РМЖ с различной локализацией опухолевых поражений позволил установить его высокую эффективность при метастазах в лимфоузлы (63-78%), кожу (40-100%) и мягкие ткани (50%). Частота объективного ответа при висцеральных поражениях также оказалась высокой: при метастазах в легкие 50-75%, в печень 25-50% [22-24].

При назначении винорелбина в дозе 25-30 мг/м² еженедельно в качестве химиотерапии первой линии при распространенном РМЖ объективный эффект зарегистрирован у 41-60% больных. Медиана продолжительности ремиссии, достигнутая в этих исследованиях, составила 17-36 недель, а медиана выживаемости от 41 до 82 недель. При этом один год прожили 80% пациентов [25]. В отечественном многоцентровом исследовании был изучен режим Винорелбин 25 мг/м² Д1, Д8, доксорубин 50 мг/м² Д1 (цикл 3 недели). Было показано, что данный режим является высокоэффективным режимом первой линии у больных с распространенным РМЖ, позволяющим получить объективный ответ в 62,5% наблюдений, с медианой времени до прогрессирования 15 месяцев и медианой выживаемости 21 месяц [26]. Основной проблемой при терапии винорелбином является токсическое воздействие препарата на эндотелий внутренней оболочки вены, развитие флебита с последующим склеротическим изменением стенки вены. Разработка пероральной формы винорелбина позволило избежать данного нежелательного действия препарата. С учетом биодоступности пероральной формы винорелбина 40% количество препарата, принятого внутрь в дозе 60 мг/м² соответствует внутривенному введению в дозах 25 мг/м². Пероральный винорелбин является препаратом средней эметогенности. В исследовании III фазы (n=88) сравнивались режим капецитабин+внутривенный винорелбин и капецитабин+пероральный винорелбин. Капецитабин назначался в обеих группах в дозе 1000 мг/м² два раза в день 14 дней. В группе А внутривенно винорелбин вводился в дозе 25 мг/м² в день 1 и 8, в группе В – перорально в дозе 60 мг/м² в дни 1 и 8, продолжительность цикла в обеих группах была 21 день. Общий ответ в группе А составил 73,2% (95% CI, 56.4-82.8), а группе В – 76% (95% CI, 62.0-86.0). Также не было различия в медиане выживаемости без прогрессирования – 8,2 месяца и 8,8 месяца соответственно, и медиане общей выживаемости – 32,4 месяца и 34,3 месяца соответственно. При этом были

выявлены статистически значимые различия в оценке качества жизни, которое было значительно лучше при пероральной терапии [27].

Монотерапия пероральным винорелбином в качестве 1-й линии лечения распространенного РМЖ у больных с метастатическим поражением висцеральных органов была изучена в режиме винорелбин внутрь в режиме 60 мг/м² в неделю 3 недели подряд, затем по 80 мг/м² один раз в неделю (при хорошей переносимости). Пероральная и внутривенная формы винорелбина одинаково эффективны в лечении распространенного РМЖ, что было проверено и подтверждено в двух клинических рандомизированных исследованиях, результаты которых были опубликованы Freyer (2003) и Trillet-Lenoir (2004) [28, 29]. Общий ответ на терапию в данных исследованиях составил 30% (95% CI, 19-43), и 31% (95% CI, 19-41), соответственно. Выживаемость без прогрессирования составила 4,2 и 4,6 месяца, соответственно, и общая выживаемость 24 и 21 месяц соответственно. В обоих исследованиях был продемонстрирован удовлетворительный профиль токсичности [28, 29].

Методика исследования. Нами проанализированы результаты пероральной терапии больных диссеминированным РМЖ, получавших лечение в химиотерапевтических отделениях ГБУЗ СОКОД с января 2011 по июнь 2014 гг. Большинство больных получали монотерапию капецитабином и 8 больных получали монотерапию пероральным винорелбином. Все больные были «предлечены» и данная линия химиотерапии являлась второй или третьей. При этом пациенты ранее получали антрациклины (адьювантно или как первую линию химиотерапии) и таксаны (как первую или вторую линию химиотерапии). Больные эстроген-позитивным и прогестерон-позитивным РМЖ получали ранее от одной до двух линий гормонотерапии. Восемь больных, имевших HER2-позитивный статус, получали антиHER2 терапию (трастузумаб или лапатиниб) и продолжали получать лапатиниб в составе пероральной химиотерапии. Частота висцеральных метастазов была очень высокой – 59 из 62 в группе капецитабина и у всех 8 больных, получавших винорелбин. Метастатическое поражение 3 и более органов одновременно имело место более, чем у 80% больных. При рассмотрении группы больных, получавших капецитабин, следует также отметить, что у 6 (9,7%) метастазы были обнаружены одновременно с первичной опухолью, у 26 женщин (41,9%) прогрессирование болезни было отмечено в течение 1 года после операции; у 30 (48,4%) – в течение от 1 года до 3 лет.

У всех 8 больных, получавших винорелбин, прогрессирование заболевания было выявлено в течение 1-3 лет после хирургического лечения. Висцеральные метастазы были выявлены у 59

(95,2%) больных, получавших капецитабин и у всех больных, получавших винорелбин (табл. 1).

Таблица 1. Характеристика больных, получавших пероральную химиотерапию

Группа терапии	Капецитабин n=62	Винорелбин капсулы n=8
возраст	54,5 (26-68)	48 (43-55)
предшествующая терапия антрациклитнами	62 (100%)	8 (100%)
предшествующая терапия таксанами	62 (100%)	8 (100%)
предшествующая гормонотерапия (при гормонопозитивном раке)	34 (54,8%)	2
предшествующая анти-HER2 терапия (продолжена одновременно с данной химиотерапией)	8 (12,9%)	0
висцеральные метастазы	59 (95,2%)	8 (100%)
метастатическое поражение более 3 органов одновременно	51 (82,2%)	8
трижды негативный рак	22 (35,5%)	4

Больные получали стандартные режимы химиотерапии: капецитабин 1250 мг/м² внутрь 2 раза в сутки утром и вечером в течение 14 дней, затем 7 дней перерыв. Профилактика тошноты не проводилась. Режим перорального винорелбина внутрь в режиме 60 мг/м² в 1 раз в неделю (1, 8, 15 дни лечения), цикл 21 день. Для профилактики тошноты и рвоты в день приема препарата больные получали ондансетрон 8 мг внутрь и дексаметазон 8 мг внутрь за 1 час до приема винорелбина. Оценка ответа проводилась каждые 3 цикла терапии, для оценки использовались критерии RECIST 1.0. Оценка нежелательных явлений проводилась в соответствии со шкалой CTCv3.0 [29]. Для оценки качества жизни больных использовался вопросник FACT-M и опросник, оценивающий предпочтение или не предпочтение пероральной терапии.

Результаты и обсуждение. Отбор больных для пероральной химиотерапии проводился нами с учетом ряда факторов (табл. 2),

значимость этих факторов была различна, но все они повлияли на выбор пероральной терапии. Проблема венозного доступа при проведении химиотерапии является весьма значимой. При этом большинство онкологов знает, что наиболее часто проблема венозного доступа возникает у больных женского пола. В группе больных, получавших капецитабин, у 43 (69,3%) пациенток и у всех больных, получавших винорелбин, была констатирована невозможность адекватного катетеризирования периферических вен. Постановка подкожных систем центрального венозного доступа (венозных портов) в настоящее время является лишь ограниченно доступной в связи с необходимостью специальных расходных материалов и специальных методов ухода за катетером. Таким образом, на момент назначения пероральной химиотерапии большинство пациенток не могли получать внутривенную химиотерапию.

Таблица 2. Характеристики больных, на основании которых им была предложена пероральная химиотерапия

Группа терапии	Капецитабин n=62	Винорелбин таблетки n=8
техническая невозможность установки венозного катетера в периферическую вену на момент осмотра и нежелание пациентки установки системы центрального венозного доступа	43 (69,3%)	8
преждевременная тошнота и рвота (тошнота и рвота «ожидания»)	27 (43,5%)	4
нежелание находиться в стационаре	33 (53,2%)	8
продолжали трудовую деятельность на момент начала терапии и желали ее продолжать	10 (16,1%)	0

Тошнота и рвота достаточно часто недооцениваются практическими врачами, при этом преждевременная тошнота и рвота (тошнота и рвота «ожидания»), развивающаяся у больных при виде клиники, белых халатов, подготовленных систем для внутривенного введения является проблемой для большинства больных, получивших не одну линию химиотерапии. Среди пациенток, получавших капецитабин у 27 (43,5%) больных была выявлена преждевременная тошнота. Для ряда больных характерно нежелание находиться в стационаре, это связано как с трудовой деятельностью, так и с занятостью больных дома (выполнение домашних дел, приготовление пищи для членов семьи, необходимость быть дома для ухода за детьми или внуками). Следует отметить, что нежелание находиться в стационаре более характерно именно для женщин в связи с их домашними обязанностями. 33 (53,2%) пациентки, получавшие капецитабин, и все пациентки,

получавшие винорелбин, не хотели находиться в стационаре, при этом 10 пациенток продолжали трудовую деятельность.

Всего было проведено 498 циклов терапии капецитабином и 48 циклов винорелбином. Среднее число циклов химиотерапии было 8 (6-16) для капецитабина и 6 (4-8) для перорального винорелбина. Полных ответов на терапию не было, что обычно для терапии 2-й и 3-й линий. Частота частичного ответа составила 21 из 62 (33,8%), стабилизация заболевания была выявлена у 23 из 62 (37%), таким образом, частота контроля болезни (частичный ответ + стабилизация) составила 44 из 62 (70,9%). При применении винорелбина контроль болезни был выявлен у 6 больных из 8. Выживаемость без прогрессирования (от начала химиотерапии до выявления прогрессирования заболевания) составила 6,9 месяца для группы капецитабина (табл. 3).

Таблица 3. Характеристика завершенных циклов терапии и ответ на терапию

Группа терапии	Капецитабин n=62	Винорелбин капсулы n=8
всего проведено циклов химиотерапии	498	48
среднее число циклов химиотерапии	8 (6-16)	6 (4-8)
число циклов с редукцией дозы на 25%	25,9%	0
число циклов отложенных из-за токсичности более чем на 3 дня	14,8%	12 (25%)
причина завершения химиотерапии:		
прогрессирование	18 (29%)	2
непереносимая токсичность	12 (19,4%)	0
решение врача или пациентки	32 (51,6%)	6
ответ на терапию:		
частичный ответ	21	2
стабилизация	23	4
контроль болезни (частичный ответ + стабилизация)	44	6
прогрессирование	18	2
выживаемость без прогрессирования	6,9 мес.	не оценивалась

Профиль токсичности химиотерапии был приемлемым. Оценка нежелательных явлений была проведена нами по отношению к числу циклов химиотерапии (табл. 4). Закончили прием капецитабина из-за непереносимой токсичности 12 больных из 62 пациенток группы капецитабина, этот момент наступил после 6-8 циклов терапии (табл. 3). При терапии пероральным винорелбином не было отказов от терапии из-за непереносимой токсичности. Главной причиной редукции дозы капецитабина на 25% был ладонно-подошвенный синдром и/или диарея, обычно редукция дозы происходила после 6 циклов терапии.

Показательно, что ни у одной пациентки не развилась фебрильная нейтропения. Нейтропения при терапии капецитабином была кратковременной, неглубокой и обычно число нейтрофилов восстанавливалось к началу очередного цикла. Нейтропения 3-4 степени наблюдалась в течение 12 (25%) циклов химиотерапии винорелбином, эта нейтропения явилась причиной откладывания очередного приема препарата более, чем на 3 дня. Следует также отметить, что в связи с нейтропенией доза винорелбина сохранялась 60 мг/м² в неделю в течение всего периода лечения и не была увеличена до 80 мг/м².

Тошнота и рвота развивались редко. Тошнота 3 степени была отмечена как осложнение лишь 2,2% циклов, рвота 2 степени наблюдалась в течение 1,6% циклов капецитабина. Для этих больных дополнительно назначался ондансетрон по 8 мг в сутки в день приема капецитабина. Тошнота 3 степени, потребовавшая дополнительной терапии, наблюдалась только в течение 2 циклов терапии винорелбином. Диарея 3 степени была отмечена в течение 3,8% циклов химиотерапии капецитабином и лишь при проведении одного цикла винорелбином.

Ладонно-подошвенный синдром 3 степени осложнил 14,4% циклов терапии капецитабином. Как уже было сказано, главной причиной редукции дозы капецитабина на 25% был ладонно-подошвенный синдром и/или диарея, обычно редукция дозы происходила после 6 циклов терапии. В течение 2014 г. для профилактики ладонно-подошвенного синдрома стал применяться крем «Элима», и в течение 2014 г. на фоне данной профилактики не было зарегистрировано ни одного случая прекращения химиотерапии из-за ладонно-подошвенного синдрома.

Таблица 4. Нежелательные явления при проведении пероральной химиотерапии

Группа терапии	Капецитабин n=62	Винорелбин капсулы n=8
число циклов	498	48
фебрильная нейтропения	0	0
нейтропения 3-4 ст.	87 (17,4%)	12 (25%)
анемия 3 ст.	16 (3,2%)	4
тошнота 3 ст./рвота 2 ст.	11 (2,2%)/8 (1,6%)	2
боли в животе 3 ст.	6 (1,2%)	-
диарея 3 ст.	19 (3,8%)	1
ладонно-подошвенный синдром 3 ст.	72 (14,4%)	-
периферическая нейропатия 2 ст.	0	10
слабость 3 ст.	21 (4,2%)	4
алопеция 2 ст.	92 (18,4%)	12 (25%)

Таблица 5. Частота посещения врача и сопутствующая терапия при проведении пероральной химиотерапии

Группа терапии	Капецитабин n=62	Винорелбин капсулы n=8
режим терапии	капецитабин 1250 мг/м ² внутрь два раза в сутки утром и вечером в течение 14 дней, затем 7 дней перерыв	винорелбин внутрь в режиме 60 мг/м ² в неделю
продолжительность цикла	21 день	21 день
режим лечения	амбулаторный	амбулаторный
необходимость профилактики тошноты и рвоты	нет	ондансетрон + дексаметазон внутрь в день приема
необходимость лекарственной терапии диареи	3,8% циклов	нет
необходимость профилактики ладонно-подошвенного синдрома	назначение наружно крема «Элима» в течение всего периода лечения	нет
необходимость терапии периферической нейропатии	нет	в среднем после 4 циклов, пероральными препаратами витаминов группы В
число визитов к онкологу за цикл	3	3
кратность выполнения общего анализа крови в течение цикла	3 (1,8,14 день)	33 (1,8,14 день)
кратность выполнения биохимического анализа	1	1

Опросник для пациенток по предпочтению пероральной терапии после 2 циклов химиотерапии заполнили 29 пациенток, получавших капецитабин и 8 пациенток, получавших винорелбин. 56 (90,3%) пациенток, получавших капецитабин, предпочли пероральную химиотерапию. Отметили, что пероральная терапия переносится легче, чем внутривенная инфузия 51 (82,2%), посчитали преимуществом возможность лечиться дома 56 (90,3%) и отметили, что прием таблеток меньше влияет на их повседневную активность 47 (75,8%) пациенток. 6 больных (9,7%), получавших капецитабин, указали, что предпочитают внутривенную терапию, так как при этом чаще встречаются с врачом и медицинской сестрой и внутривенное введение препарата кажется им «более эффективным». 8 больных, получивших винорелбин, все предпочли пероральную химиотерапию, отметили преимущество таблетированной формы перед внутривенной, посчитали преимуществом лечиться дома. 6 больных отметили, что прием перорального винорелбина не ограничивает их повседневную активность.

Целью нашей работы не была оценка экономической составляющей пероральной терапии. Мы проанализировали частоту посещения клиники и необходимую сопутствующую терапию (табл. 5). При этом выявлено, что практически все сопутствующие препараты могут быть назначены внутрь, а венопункция проводится один раз в 3 недели для забора образца крови для биохимического анализа. Ни одной больной в течение терапии капецитабином или винорелбином не потребовалась госпитализация для терапии нежелательных явлений.

Выводы:

1. Пероральная химиотерапия диссеминированного РМЖ капецитабином или винорелбином являются высокоэффективными режимами химиотерапии 2-й и 3-й линии.

2. Пероральная химиотерапия диссеминированного РМЖ позволяет сохранить привычный уклад жизни больных, соответствует предпочтениям пациентов, отменяет риски, связанных с установкой и ношением катетеров и венозных портов.

3. Профиль токсичности пероральной монохимиотерапии капецитабином и монохимиотерапии винорелбином является приемлемым.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. *Parkin, D.M.* Global cancer statistics / *D.M. Parkin, F. Bray, J. Ferlay, P. Pisani* // *CA Cancer J. Clin.* 2005. № 55. P. 74-108.
2. *Козлов, С.В.* Эпидемиологическое и социально-экономическое обоснование профилактики и

- ранней диагностики рака молочной железы. Дисс... д-ра мед. наук. – Самара, 2000. 20 с.
3. *Моисеенко, В.М.* Естественная история роста рака молочной железы. Практическая онкология: Избранные лекции. – М., 2004. 223 с.
4. *Fisher, B.* Effect of preoperative chemotherapy on local – regional disease in women with operable breast cancer: Finding from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18 / *B. Fisher, A. Brown, E. Mamounas et al.* // *J. Clin. Oncol.* 1997. V. 15. P. 2483-2493.
5. *Аничков, Н.М.* Биологические и клиничко-морфологические аспекты учения о метастазировании злокачественных опухолей // *Мед. акад. журнал.* 2003. №1. С.3-13.
6. *Летягин, В.Я.* Опухоли молочной железы. Клиника, диагностика, лечение. Прогноз. – М., 2000. 244 с.
7. *Орлова, Р.В.* Принципы лекарственного лечения больных диссеминированным раком молочной железы / *Р.В. Орлова, В.М. Моисеенко* // *Практическая онкология.* 2000. № 2. С.19-21.
8. *Добровольская, Н.Ю.* Лекарственная и лучевая терапия в лечении местнораспространенного и диссеминированного рака молочной железы. Дисс... д-ра. мед. наук. – М., 2007. 204 с.
9. *Liu, G.* Patients preferences for oral vs intravenous palliative chemotherapy / *G. Liu, E. Franseen, D. Fitch et al.* // *J. Clin. Oncol.* 1997. V.15. P. 110-115.
10. *Miwa, M.* Design of a novel oral fluoropyrimidine carbamate, capecitabine, which generates 5-fluorouracil selectively in tumors by enzymes concentrated in human liver and cancer tissue / *Miwa M. et al.* // *Eur. J. Cancer.* 1998. V. 34. P. 1274-1281.
11. *Schuller, J.* Preferential activation of Capecitabine in tumor following oral administration in colorectal cancer patients / *J. Schuller et al.* // *Cancer ChemotherPharmacol.* 2000. V. 45. P. 291-297.
12. *Blum, J.L.* Capecitabine (Xeloda) in 162 patients with paclitaxel-pretreated mbc: updated results and analysis of dose modification / *J.L. Blum et al.* // *J. Clin. Oncol.* 1999. V. 17. P. 485.
13. *Blum, J.L.* A multicenter phase II trial of Xeloda in taxane-refractory metastatic breast cancer / *J.L. Blum et al.* // *Cancer.* 2001. V. 92. P. 1759-1768.
14. *Reichardt, P.* Capecitabine: The new standard in metastatic breast cancer failing anthracycline and taxane-containing chemotherapy? Mature results of a large multicenter phase II trial / *P. Reichardt et al.* // *Eur. J. Cancer.* 2001. V. 37(suppl. 6). S 191 (abst. 699).
15. *Fumoleau, P.* Capecitabine (XELODA) in patients with advanced breast cancer (ABC) previously treated with anthracyclines and taxanes: results of a large phase II study / *P. Fumoleau et al.* // *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* 2002. V.20. P. 62a (abst. 247).
16. *Welt, A.* Capecitabine in combination with vinorelbine in pretreated patients with metastatic breast cancer - Results of an extended phase II study / *A. Welt et al.* // *Ann. Oncol.* 2002. V. 56 (abst. 202).
17. *O'Shaughnessy, J.* A randomized phase II study of Xeloda vs CMF as first line chemotherapy of breast cancer in woman aged > 55 years / *J. O'Shaughnessy et al.* // *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* 1998. V. 17. P.103a (abst. 398).

18. Petrelli, F. 5-Fluorouracil or capecitabine in the treatment of advanced colorectal cancer: a pooled-analysis of randomized trials / F. Petrelli, M. Cabiddu, S. Barni // *Med. Oncol.* 2012. V. 29. P. 1020-1029.
19. Aguado, C. Should capecitabine replace 5-fluorouracil in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer? / C. Aguado, B. García-Paredes, M.J. Sotelo et al. // *World J. Gastroenterol.* 2014, May 28. V. 20(20). P. 6092-6101.
20. Twelves, C. A randomized cross-over trial comparing patient preference for oral capecitabine and 5-fluorouracil/leucovorin regimens in patients with advanced colorectal cancer / C. Twelves, S. Gollins, R. Grieve, L. Samuel // *Ann. Oncol.* 2006. V. 17. P. 239-245.
21. Conroy, T. Quality-of-life findings from a randomised phase-III study of XELOX vs FOLFOX-6 in metastatic colorectal cancer / T. Conroy, M. Hebbar, J. Bennouna et al. // *Br. J. Cancer.* 2010. V. 102. P. 59-67.
22. Cannobio, L. Phase II study of Navelbine in advanced breast cancer / L. Cannobio, F. Boccardo, G. Pastorino et al. // *Semin. Oncol.* 1989. V.16 (Suppl. 4). P. 3336.
23. Fumoleau, P. Phase II trial of weekly intravenous Vinorelbine in first line advanced breast cancer chemotherapy / P. Fumoleau, F.M. Delgado, T. Delozier et al. // *J. Clin. Oncol.* 1993. V. 11. P. 1245-1252.
24. Bruno, S. Phase II trial of weekly iv Vinorelbine as a single agent in firstline advanced breast cancer chemotherapy / S. Bruno, L. Puerto, V. Mickiewicz et al. // *Am. J. Clin. Oncol.* 1995. V. 18, N5. P. 3925.
25. Garcia, C.J. Phase II trial of weekly IV Vinorelbine in firstline advanced breast cancer chemotherapy / C.J. Garcia, A. Lluch, M. Martin et al. // *Ann. Oncol.* 1994. V. 5. P. 854-857.
26. Возный, Э.К. Комбинация навельбина и доксорубина в химиотерапии первой линии распространенного рака молочной железы. / Э.К. Возный, И.В. Поддубная, М.М. Константинова и др. // *Русский медицинский журнал.* 2002. Том 10, № 24. С. 1126-1132.
27. Strada, M.R. Intravenous or Oral Vinorelbine Plus Capecitabine As First-Line Treatment in HER2- Metastatic Breast Cancer: Joint Analysis of 2 Consecutive Prospective Phase II Trials / M.R. Strada, R. Palumbo, A. Bernardo et al. // *Clin. Breast Cancer.* 2012. V. 12, Issue 1. P. 30-39.
28. Freyer, G. Phase II study of oral vinorelbine in first-line advanced breast cancer chemotherapy / G. Freyer, T. Delozier, M. Lichinister et al. // *J. Clin. Oncol.* 2003. V. 21(1). P. 35-40.
29. Trillet-Lenoir, V.S.H. Oral vinorelbine in metastatic breast cancer: longterm results of 2 phase II studies / V.S.H. Trillet-Lenoir, T. Delozier, P. Koralewski et al. // *Eur. J. Cancer.* 2004. V. 2(3). P. 137, abstract 279.
30. Cancer Therapy Evaluation Program, Common Terminology Criteria for Adverse Events, Version 3.0, DCTD, NCI, NIH, DHHS March 31, 2003 (<http://ctep.cancer.gov>), Publish Date: August 9, 2006.

THE EFFECTIVENESS AND TOLERABILITY OF ORAL CHEMOTHERAPY AT BREAST CANCER

© 2015 M.V. Kopp, I.A. Koroleva

Samara Regional Clinical Oncology Center

For the past 10 years there has been a change in attitude towards therapy of disseminated breast cancer, which began to be perceived as chronic illness. For the second and third lines of chemotherapy can be used oral chemotherapy with capecitabine and vinorelbine. Oral chemotherapy is very effective and allows you to keep a satisfactory quality of life for patients. We analyzed the results of oral chemotherapy of disseminated breast cancer with capecitabine and vinorelbine. Partial response rate was 33.8% in patients treated with capecitabine. Oral chemotherapy had a favorable toxicity profile. Oral chemotherapy may be carried out on an outpatient basis, requires minimal maintenance.

Key words: *breast cancer, oral chemotherapy, capecitabine, vinorelbine*

Mikhail Kopp, Doctor of Medicine, Professor, Head of the
Chemotherapy Department №1. E-mail: mvkopp@mail.ru
Irina Koroleva, Doctor of Medicine, Head of the
Chemotherapy Department №2. E-mail:
korolevaia_samara@mail.ru