

# Az áttétes emlőrák kezelése Capecitabinnal

Gaal Viola, Pelau Doris, Popa Carmen, Tibád Júlia Krisztina

Prof. I. Chiricuță Onkológiai Intézet – Kolozsvár

## Capecitabina în tratamentul cancerului mamar metastatic

Cancerul mamar metastatic actualmente este considerat incurabil. Monochimioterapia cu un citostatic eficient se folosește din ce în ce mai mult, pentru că este mai puțin toxică și contribuie la menținerea calității vieții ale pacientelor. În acest studiu retrospectiv, am evaluat eficacitatea tratamentului cu Capecitabină [C] în Institutul nostru. Metode: un număr de 48 de paciente cu cancer mamar metastatic au fost evaluate pentru răspuns. Mediana vârstei a fost de 52,7 ani (33-76). S-au administrat în total 340 cicluri, mediana fiind de 7 cicluri (2-33). Doza administrată de C a fost în 82% din cazuri de 2500 mg/m<sup>2</sup>. Tratamentul cu C s-a constatat în liniile 2-5 de tratament. Rezultate: răspuns parțial s-a constatat la 12 paciente (25%), beneficiul clinic (număr răspunsuri + boală stabilizată) s-a constatat la 33 de paciente (68,75%) din totalul cazurilor. Mediana duratei observției a fost de 15 luni. Toxicitatea legată de tratament s-a manifestat predominant prin sindromul palmoplantar, diaree și grețuri. N-au fost decese legate de tratament. Concluzie: C este eficientă în tratamentul paliativ al cancerului mamar metastatic și după alte tratamente.

Cuvinte cheie: cancer mamar, metastază, chemoterapie, Capecitabina

## Capecitabine for Metastatic Breast Cancer

Metastatic breast cancer (MBC) is still an incurable disease. Effective single agent chemotherapy is increasingly used in the frontline setting to lower toxicity and maintain the patient's quality of life. We evaluated the use of Capecitabine [C] therapy in our centre retrospectively. Methods: 48 female patients with MBC were evaluated for response to C therapy. The median age was 52,7 years, range 33–76 years. A total of 340 courses were given with a mean of 7 cycle per patient (range 2–33). The dose of C in 82% of patients was 2500 mg/m<sup>2</sup>. The C treatment was used as 2nd, 3rd, 4th, 5th line treatment after relapse. Results: an objective response was noted in 25% (12 patients) and the overall clinical benefit rate (partial responses + stable disease) was 68,75% (33 patients). Median follow-up duration was 15 months. The major toxicities were hand-foot syndrome, diarrhea and emesis. There was no treatment-related death. Conclusions: C treatment demonstrates a really good efficacy in heavily pretreated patients with MBC.

Keywords: breast cancer, metastasis, chemotherapy, Capecitabine

Orvostudományi Értesítő, 2008, 81 (3): 181-183

www.orvudert.ro

A dolgozat célja a Capecitabine (C) kezelés eredményességének elemzése az áttétes emlőrákos betegeknél.

A metasztatikus emlőrák prognózisa rossz, a kezelés csupán palliatív, a túlélés átlaga 2-3 év körül mozog. Világszerte az évi halálozást 400.000 főre becsülik [4]. Bár az emlőrák kezelése sokat fejlődött, új citosztatikumokkal gazdagodott, bevezették a célzott kezelést, a betegek egy része (kb. 50%-a) idővel visszaesik és megjelennek a metasztázisok. Mások, az új esetek 16-25%-a már eleve áttétekkel jelentkeznek. Mivel növekedőben van az adjuvánsan antraciklinekkel és taxoidokkal kezelték száma, a metasztatikus fázisban kevesebb opció marad [2, 7]. A 2008-as NCCN (National Comprehensive Cancer Network) ajánlása szerint a metasztatikus emlőrák kezelésében ajánlott citosztatikumok a következők: doxorubicin, epirubicin, pegylált liposzómális doxorubicin, paclitaxel, docetaxel, C, vinorelbin, gemcitabin, albuminhoz kötött paclitaxel; a kombinációk közül pedig a CAF/FAC (ciklofoszfamid + epirubicin + fluorouracil), AC (doxorubicin + ciklofoszfamid), EC (epirubicin + ciklofoszfamid), AT (doxorubicin + docetaxel, doxorubicin + paclitaxel), CMF (ciklofoszfamid + metotrexát + fluorouracil), Docetaxel/C, GT (gemcitabin/paclitaxel). Szintén az NCCN ajánlja a ciszplatin, carboplatin, etoposid, vinblastin, fluorouracil (folyamatos infúzió), ixabepilone + C, valamint paclitaxel + bevacizumab kezelést. Azok, akik nem részesültek kemoterápiában, vagyis „kemo-naív” betegek és első vonalban kapnak citosztatikumot, nagyobb százalékban válaszolnak. Így például a docetaxel 75-100 mg/m<sup>2</sup> adagban 40-69%-os válaszrátát eredményez, a paclitaxel 175-250 mg/m<sup>2</sup> adagban 32-62%-ot, a doxorubicin 43%-ot, a C 30%-ot, a vinorelbin 35-53%-ot, a gemcitabin 18-37 %-ot ad. Jóval kisebbek a válaszráták második vagy harmadik vonalban adott kemoterápia esetén, átlagosan 7% körül mozognak, míg a toxikus

mellékhatások megmaradnak [1, 3, 10]. A fő probléma a kemorezisztencia, ezért kell újabb, más hatásmechanizmussal működő gyógyszert keresni. A kombinált kemoterápia kissé eredményesebb második és harmadik vonalban, 1-3 hónappal hosszabbítja a túlélést a monoterápiával szemben, de jóval több, néha életveszélyes mellékhatás árán. Ezt elkerülendő alkalmazzák a szekvenciális kezelést és a különböző folytonos adagolási módszert [5, 6, 7].

A metasztatikus emlőrák kezelésében fontos szerepe van a hormonkezelésnek, mivel a tumorok 70-80%-a hormonszenzitív és lehetőség van részleges vagy teljes remiszióra is, igaz, csak a betegek 20-30%-ánál [3, 6].

Az emlődaganatok 25%-a expresszál egy nem hormontermesztető receptort, a HER2-t, amely egy glikoprotein és a *cerbB<sub>2</sub>* gén amplifikációját jelzi. Itt lehetőség van célzott kezelésre, monoklonális ellenanyagokkal, a Trastuzumabbal és lapatinibbel, amelyet kemoterápiával lehet kombinálni [6].

A betegek 15%-a az úgynevezett „tirplanegatív” csoportba sorolható, mivel nem rendelkezik sem ösztrogén, sem progesteron, sem HER2 receptorral. Ezek a tumorok viszont meglehetősen kemoszenzitívek.

A kezelési palettán a 90-es években megjelent C olyan előnyös sajátságokkal rendelkezik, mint az orális bevétel lehetősége, célzott hatás, jó klinikai tolerancia. A metasztatikus emlőrákban a válaszráta 20-25%, és a medián túlélés 1 év [2, 3]. A C egy fluoropyrimidin karbamát, mely szelektíven a tumorban aktiválódik. Parenterálisan nem hatékony, a tápcsatornából szívódik fel, majd a májban hidrolizálódik és keletkezik az 5-dezoxi 5-fluorocitidin. Ezután a májban és a tumorszövetben deaminálás után képződik az 5-dezoxi 5-fluorouridin. Az utolsó lépés, a molekula aktiválása kizárólag a tumorszövetben zajlik, amikor a timidinofosforiláz hatására keletkezik a 5-fluorouracil. Az aktív molekula



töménysége a tumorszövetben többszöröse az egészséges szövetekben fellelhetőnek, így a terápiás érték magas és a toxicitás relatív alacsony [1]. Az emlődaganatok 50-55%-ában a timidinfoszforiláz enzim nagy mennyiségben kimutatható, ezt mint biomarkert is fel lehet használni, mely a terápiás érzékenységet jelzi [1]. Szintén a pozitív prediktív faktorok közé sorolják az ösztrogén receptor pozitivitást, az egy évnél hosszabb teljes remissziót, és az előzően mutatott terápiás választ antraciclin és taxol kezelésre [7, 11].

## Anyag és módszer

A dolgozatban retrospektív módszert használtunk. A tanulmányozott periódus: 2001. január 1.-2008. március 31. Ebben az időszakban 57 nőbeteget kezeltek C-vel, ebből 48-nak dolgoztuk fel az adatait. Besorolási kritérium volt a szövettanilag igazolt áttétes emlőrák, a minimum két ciklus bejuttatása, és a kiértékelhető dokumentáció. A betegek életkora 33-76 (átlag 52,7) év volt. Kísérőbetegségek: magas vérnyomás 6 fő (12%), elhízás 7 fő (14%), diabetes 2 fő (4%), iszkémiás szívbetegség 1 fő (2%), gyomorfekély 1 fő (2%). Nincs nyilvántartott komorbiditás 35 betegnél (72%). A metasztázisok megoszlása: csont 31 fő (64%), máj 23 fő (47%), tüdő 10 fő (20%), nyirokcsomó 8 fő (16%), bőr 7 fő (14%). Az esetek felében többszörös metasztázis fordult elő.

A betegek 98%-a részesült előzőleg első vonalbeli kezelésben: 82% antraciklin tartalmú (EC, AC, FEC, FAC, Farmorubicin), 14% CMF-t, 2% Alimta-kezelést kapott. Egy beteg első vonalban kapott C-t.

A betegek 90%-a részesült másodvonalbeli kezelésben, 66%-a taxoidokat, 8%-a antraciklineket, 4%-a CMF-t, 2%-a Folfoxot (5FU + folsav + oxaliplatin), 2% Fufolnav (5FU + folsav + vinorelbin), 2% gemcitabin és 2% vionorelbin tartalmú kezelést kapott.

Harmadik vonalbeli kezelést a betegek 58%-a kapott, legtöbben, 16% vinorelbint, 10% CMF-t, 8% taxoidokat, további 2-4%-ban nyolc különböző kemoterápiát kaptak. Negyedik vonalbeli kezelést a betegek 33%-a kapott, 2-4%-ban: Caelyx, CMF, Fufolnav, BCP (bleomycin + ciklofoszamid + prednison), MVP (methotrexát + vincristin + prednison), vinorelbin és taxoid tartalmú.

Hormonkezelést a receptorokkal rendelkező betegek kaptak. Első vonalbeli kezelést 56% kapott (27 fő), ebből 24 tamoxifent és 1-1 anasztrozolt, exemestánt és letrozolt kapott. Második vonalbeli kezelést kapott 39% (19 fő), ebből 10 fő exemestánt, 4 anasztrozolt, 3 letrozolt, 1-1 pedig formestánt és megesint. Negyedik vonalbeli kezelést kapott 12% (6 fő), ebből 4-en letrozolt és 1-1 anasztrozolt és megesint kapott.

A C kezelési ciklusok száma 2-33 között volt, összesen 340 ciklust kapott a 48 beteg. Az átlag 7 ciklus. Az adagolás: 2500 mg/m<sup>2</sup>/nap, 21 napos ciklusokban (14 nap kezelés + 7 nap szünet). Ezt a sémát 39 esetben adták, vagyis a betegek 81%-ának; 4 fő (8%) 2000 mg/m<sup>2</sup>-t kapott, 3 fő (6%) 1000 mg/m<sup>2</sup>-t. A kezelés 500 és 125 mg-os tablettákkal történt. Malignus progresszió esetén a kezelést abbahagyták.

Mellékhatások: 1 esetben jeleztek hármadfokú mellék-

hatást, ez kéz-lábszindróma volt. Másodfokú mellékhatás 7 esetben, egyesfokú 23 esetben. Ezek többnyire szintén kéz-láb szindróma vagy emésztőszervi (hasmenés, hányinger, étvágytalanság) voltak. Nem jeleztek mellékhatást 17 esetben (35%). 11 esetben (22%) kellett dózisredukciót végezni mellékhatás miatt.

## Eredmények és megbeszélés

A tanulmányozott 48 beteg közül 12-nél (25%) részleges remissziót, 21-nél (43%) pedig stabilizációt találtunk. A klinikai válaszaráta (részleges remisszió + stabilizáció) pedig 68%. 15 betegnél (32%) nem volt terápiás válasz, ők progrediáltak. A követési idő minimum 2 hó, maximum 64 hó volt; az átlag követési idő 15 hó, összesen 727 hónap volt a csoportban.

A kemoterápia a legfontosabb eszköz a metasztatikus emlőrák kezelésében, különösen a hormon-refrakter és viszcerális metasztázisos betegekben. A betegség ezen szakaszában már nem a komplett remisszió a cél, meg kell elégedni az állapot stabilizációjával. A legeredményesebb antraciklin- és taxál-kezelések után – progresszió esetén – az eredmények szerények. Az alacsonyabb toxicitású sémák biztosítják az életminőség megőrzését, mint a monoterápiás vagy a szekvenciális kezelések [5]. A C egyedülálló az ismert citosztatikumok között – egyelőre – amennyiben szelektíven a daganatban aktiválódik. A C szájon át adható, nem igényel kórházi beutalást, nem okoz alopeciát és a hematológiai toxicitása is alacsony [2]. Az első prospektív tanulmány a C monoterápiában elért eredményeiről 1999-ben jelent meg. 163 antraciklin és taxán előkezelt metasztatikus emlőrákos betegről számoltak be. A klinikai válaszaráta 66%-os volt, ebből 20% volt a részleges vagy teljes remisszió, 7%-ban szakították meg a kezelést mellékhatás miatt [2]. Ezek az eredmények közel állnak a mi adatainkhoz, melyek a kis esetszám miatt statisztikailag nem értékelhetőek.

A C-t sikerrel alkalmazzák kombinációban is. Legismertebb a docetaxellel való kombináció. Szinergikus hatás van a C és a vinorelbin között is. Egy 2008-ban közölt fázis II. vizsgálatban a C-t kombinálva vinorelbinrel a klinikai válaszaráta 60,5% és 76,3% volt a vinorelbin kétféle dozírozása szerint [8].

Jó eredményeket értek el olyan kombinációs kezelésekkkel, amelyekben új citosztatikumokkal vagy monoklonális ellentestekkel kombinálták a C-t [6]. HER2 pozitív esetekben a C-t trastuzumabbal adva nagyobb válaszaráttal értek el, és olyan esetben, mikor a betegség progrediált trastuzumab kezelés alatt, a C hozzáadásával további választ lehetett elérni [10]. A lapatinid-kezelés 51%-kal növelte a C-kezelés eredményességét HER2 pozitív betegekben, míg a mellékhatások nem voltak gyakoribbak [4]. Próbálkoztak az antiangiogenetikus bevacizumab és C kombinációjával, a válaszaráttal javultak ugyan, de az átlagos túlélés nem [9].

Az újabb citosztatikumok közül az ephothilonok mutattak szinergikus hatást a C-vel és fázis III-as vizsgálatban már 35%-os objektív válaszaráttal értek el, a klinikai válaszaráta 51% volt. A kezelés toxicitása azonban jelentős és halálos

kimenetelű neutropénia is előfordult [12]. A monoklonális ellentestek közül a trastuzumab és a lapatinib mutatott szinergikus hatást a C-vel, úgyhogy várható a klinikai alkalmazás is [4, 10].

A kezeléshez kötött mellékhatások az eseteink 63%-ában jelentkeztek, zömmel 1. és 2. fokúak voltak. Csak egy betegnél fordult elő 3. fokozatú toxicitás, de életveszély itt sem merült fel. Hasonló, 61%-os toxicitást jeleztek egy 1999-ben közölt fázis II. vizsgálatban [2]. Egy 2008-ban közölt prospektív vizsgálatban a C toxicitása nagyobb volt: kéz-láb szindróma 49%-ban, hasmenés 35%-ban, 3–4-es fokozatú trombózis 7%-ban; egyéb 3-4-es fokú toxicitás 5%-ban fordult elő [5].

## Következtetések

A C-vel végzett palliatív kezelés hatékonynak bizonyult a súlyosan előkezelt metasztatikus emlőrákban. A mellékhatások gyakoriak, de zömében 1-2-es fokúak, dóziskorrekcióval mérsékelhetők. A tanulmányunkban közölt adatok a válaszrátát tekintve jónak értékelhetők, megegyeznek az irodalmi adatokkal.

## Irodalom

1. Andeetta C., Valent F., Pascoletti G. et al. – *Determinants of Capecitabine efficacy in metastatic breast cancer. The role of thymidine phosphorylase*. J. Clin. Oncol, 2008. 26: 58s.
2. Blum J. L., Jones S. E., Buzdar A. et al. – *Multicenter phase II study of Capecitabine in Paclitaxel refractory metastatic breast cancer*. J. Clin. Oncol, 1999. 17, 2: 485–497.
3. Cortazar P., Johnsos I. R., Juctice R. et al. – *Metastatic breast cancer: FDA approval overview*. J. Clin. Oncol, 2008. 26: 44s.
4. Geyer Ch. E., Forster J., Lindquest D. – *Lapatinib plus Capecitabine for HER2-Positive advanced breast cancer*. New Engl. J. Med, 2007, 356: 1487.
5. Harbek, N., Saupe S., Kerber A. – *Interim safety analysis of a randomized phase III study evaluating pegylates liposomal doxorubicin versus Capecitabine as first-line chemotherapy for metastatic breast cancer*. J. Clin. Oncol 2008, 26: 616s.
6. Hobday T. J., Perez E. A. – *Molecularly targeted therapies for breast cancer*. Cancer Control, 2005, 12: 73–81.
7. Lee S. H., Lee J., Park J. et al. – *Capecitabine monotherapy in patients with anthracycline- and taxane-pretreated metastatic breast cancer*. Med. Oncol. 2004, 21: 223–231.
8. Lorusso V., Forcignano S., Leo M. – *Vinorelbine plus Capecitabine is salvage therapy of breast cancer*. J. Clin. Oncol, 2008, 26: 69s.
9. Miller K. D., Chap L. I., Holmes F. A. – *Randomized phase III trial of Capecitabine compared with Bevacizumab plus Capecitabine in patients with previously treated metastatic breast cancer*. J. Clin. Oncol, 2005, 23: 792–799.
10. Minckwitz G., Zielinski C., Maarteense E. – *Capecitabine versus Capecitabine + trastuzumab in patients with HER2 positive metastatic breast cancer progressing during trastuzumab*. J. Clin. Oncol, 2008. 26: 46s.
11. Siva M., Correa P., Skaria S. – *Capecitabine in advanced breast cancer: predictive factors for response*. J. Clin. Oncol, 2008. 26: 72s.
12. Thomas E. S., Gomez H., Li R. K. – *Ixabepilone plus Capecitabine for metastatic breast cancer progressing after anthracycline and taxane treatment*. J. Clin. Oncol, 2007, 25: 5210–5217.