

© І.Н. Поліщук, В.І. Запухляк, О.А. Добринова, П.В. Безносенко, 2011

УДК:618.19-006.6-033.2:616.36-08

І.Н. ПОЛІЩУК, В.І. ЗАПУХЛЯК, О.А. ДОБРИНОВА, П.В. БЕЗНОСЕНКО

Миколаївський обласний онкологічний диспансер, відділення хіміотерапії, Миколаїв

## ІНДИВІДУАЛЬНИЙ ПІДХІД В ЛІКУВАННІ РАКУ ГРУДНОЇ ЗАЛОЗИ З МЕТАСТАЗАМИ В ПЕЧІНКУ

Наведені результати лікування 5 пацієнтів з діагностованим раком грудної залози з метастазами в печінку, у яких з об'єктивних причин і при наявності протипоказань неможливо провести поліхіміотерапію за встановленими стандартами протягом 2010-2011 року. Робота присвячена перспективам застосування монокліматерапії Кселодою для покращення якості життя пацієнтів із занедбаним раком грудної залози.

**Ключові слова:** рак грудної залози, хіміотерапія, кселода, метастази в печінку

**Вступ.** Актуальною проблемою онкології є вивчення можливостей консервативного лікування (хіміотерапії) метастазів раку грудної залози в печінку [3]. У структурі захворюваності злоякісними новоутвореннями у світі рак грудної залози посідає третє місце; ця пухлина дає найбільший відсоток всіх метастазів при онкологічних захворюваннях, з яких найбільш несприятливими є метастази в печінку через ранне порушення функціональної здатності органу, погіршення якості життя пацієнтів, зниження показників виживання [1].

Злоякісні пухлини жіночої репродуктивної системи найбільш поширені у структурі

онкологічної захворюваності і залишаються невирішеною проблемою людства.

У даній проблемі сконцентровані медичні, соціальні, біологічні, демографічні, економічні питання, які пов'язані із захворюваністю і смертністю [2]. Тільки зростання захворюваності на рак грудної залози перевищує темпи приросту захворюваності майже всіх інших локалізацій, особливо серед жінок [3].

Середня питома вага раку грудної залози збільшується протягом останніх років [4].

Показники захворюваності, смертності і летальності до року на території Миколаївської області наведені у таблиці 1.

Таблиця 1

Основні показники захворюваності, смертності і летальності до року на території Миколаївської області

Адміністративна територія	Захворюваність				Смертність		Летальність до року	
	абс. число	на 100 тис.	% зан. випадків	% морф. верифікації	всього померло	на 100 тис.	Померло до року	% від взятих на облік
1	2	3	4	5	6	7	8	9
Миколаївська	473	74.0	15.6	90.9	200	31.3	17	3.9
м. Миколаїв	194	83.1	13.4	91.8	87	37.2	4	2.0
1 міс. лікарня	31	87.6	6.5	83.9	9	25.5	1	3.6
2 міс. лікарня	34	88.2	20.6	97.1	17	44.1	0	0.0
4 міс. лікарня	14	67.5	14.3	92.9	9	43.5	0	0.0
1 міс. поліклініка	26	77.6	11.5	80.8	17	50.8	2	5.3
2 міс. поліклініка	58	80.5	13.8	93.1	27	37.6	1	1.4
3 міс. поліклініка	31	92.6	12.9	100.0	8	24.0	0	0.0
Арбузинський	5	43.5	20.0	80.0	5	43.5	2	25.0
Баштанський	15	71.8	33.3	100.0	1	4.8	1	7.7
Березанський	8	61.6	37.5	87.5	2	15.4	0	0.0
Березнеговатський	10	86.9	30.0	80.0	0	0.0	0	0.0
Братський	7	68.5	0.0	100.0	1	9.9	0	0.0
Веселиновський	6	45.9	0.0	66.7	7	53.6	1	11.1
Вознесенський	26	69.9	23.1	96.2	12	32.4	2	13.3
Врадіївський	5	48.9	20.0	100.0	3	29.4	0	0.0
Доманівський	15	104.9	26.7	86.7	7	48.9	0	0.0
Сланецький	7	80.4	14.3	85.7	2	22.9	0	0.0
Жовтневий	43	70.1	14.0	95.3	16	26.0	1	3.3

1	2	3	4	5	6	7	8	9
Казанківський	4	35.3	25.0	100.0	3	26.6	1	16.7
Кривоозерський	11	79.2	18.2	90.9	2	14.5	0	0.0
Миколаївський	9	53.8	22.2	77.8	3	17.9	0	0.0
Новобузький	13	75.1	15.4	100.0	5	28.8	1	8.3
Новоодеський	16	85.2	6.3	75.0	7	37.4	1	7.7
Очаківський	13	77.0	0.0	100.0	5	29.6	0	0.0
Первомайський	7	40.6	14.3	85.7	4	23.3	0	0.0
Снігірівський	18	78.7	11.1	94.4	11	48.0	1	7.7
м. Первомайськ	31	85.0	22.6	83.9	11	30.1	2	5.6
м. Южноукраїнськ	10	45.0	0.0	90.0	6	27.0	0	0.0

У Миколаївській області число випадків раку грудної залози щороку збільшується. Число зареєстрованих випадків захворюваності на рак грудної залози серед жіночого населення у 2010 році становить 473 (74,0 на 100 тис. населення), у 2011 році – 262 (38,1 на 100 тис.). Зростає відсоток занедбаності: у 2010 році – 25 жінок (15,6% з IV стадією). І півріччя 2011 року – 18 пацієнток (13,1 % – занедбаність процесу).

Кожна п'ята жінка серед усіх хворих, які померли від онкозахворювань, у Миколаївській області помирає від раку грудної залози.

Можливість хіміотерапії злоякісних пухлин, особливо раку грудної залози, комбінованим методом досить часто обмежується гепатотоксичністю, імунодепресивністю цитостатиків [4]. Порушення функції печінки, загальний стан пацієнтів при занедбаних стадіях раку, інколи вік, соматичні супутні захворювання перешкоджають використанню поліхіміотерапії в адекватних дозах.

Зниження дози хіміотерапевтичних препаратів не призводить до покращення ситуації. Використання гормональних препаратів, кортикостероїдів, дає недовготривалий ефект, а тривалість лікування даними препаратами є достатньо великою [5].

**Мета дослідження.** Розробити індивідуальний підхід у призначенні монохіміотерапії ослабленим хворим і пацієнткам похилого віку з поодинокими або множинними метастазами в печінку як фактора подовження тривалості життя, у яких застосування стандартних ліній поліхіміотерапії обмежене через наявність протипоказань.

**Матеріали та методи.** Матеріалом для дослідження є група з п'яти жінок із занедбаним раком грудної залози, яким проводилась хіміотерапія в монорежимі капецитабіном (Кселода F. HOFFMANN-LA ROCHE).

Протипухлинний препарат Кселода – це похідне фторпіримідину карбамату, яке активується у тканині пухлини і здійснює на неї селективну цитотоксичну дію. *In vivo* перетворюється у 5-фторурацил (5-FU), який підлягає подальшому метаболізму. Утворення 5-FU відбувається у тканині пухлини під впливом

пухлинного ангіогенного фактору тимідинфосфорилази, що зводить до мінімуму системну дію 5-FU на здорові тканини організму. Послідовна ферментативна біотрансформація капецитабіна в 5-FU створює його високі концентрації у тканині пухлини, ніж в оточуючих здорових тканинах.

У пухлинах людини, таких як рак грудної залози, міститься більше тимідинфосфорилази, яка здатна перетворювати 5-дезоксидифторурацил в 5-FU у порівнянні з оточуючими здоровими тканинами.

Як здорові, так і пухлинні клітини метаболізують 5-FU в 5-фтор-2-дезоксидифторурацил (ФдУМФ) і 5-фторурацил-3-фосфат (ФУТФ). Ці метаболіти пошкоджують клітини з використанням двох різних механізмів. По-перше, ФдУМФ і фолієвий кофактор N5-10- метилентетрагідрофолат зв'язуються з тимідилатсинтетазою з утворенням ковалентно зв'язаного комплексу. Це зв'язування пригнічує утворення тимідилату з урацила. Тимідилат являється необхідним попередником тимідин трифосфату, який у свою чергу є надзвичайно важливим для синтезу РНК, тому нестача цієї речовини може призвести до пригнічення клітинного поділу. По-друге, у процесі синтезу ДНК транскрипційні ферменти ядра можуть помилково включати у неї ФУТФ замість урацил трифосфату. Ця метаболічна «помилка» порушує процесинг РНК і синтезу білка.

Монотерапія капецитабіном ефективна у хворих з місцево-поширеним або метастатичним раком грудної залози при неефективності хіміотерапії, що включає таксани або антрацикліни або при наявності протипоказань до продовження терапії антрациклінами [5].

У дослідження включені пацієнти з морфологічно верифікованим раком грудної залози IV стадії, що мають метастази в печінку. Термін спостереження – період з березня 2010 року по червень 2011 року.

Метастатичне ураження печінки підтверджено даними КТ або УЗД. Вік від 35 до 78 років. Одна пацієнтка 35-річного віку відмовилась від системної хіміотерапії. Двоє пацієнток мали в

анамнезі інфарк міокарду (фракція викиду складала менше 45% на основі даних ехокардіографії) і двоє хворих мали протипоказання до поліхіміотерапії за віком і наявністю супутніх захворювань.

У всіх пацієток до початку вживання Кселоди досліджувався рівень білірубину, АСТ, АЛТ, ЛДГ у плазмі крові.

Рекомендована доза Кселоди для монотерапії складала 1250 мг/м<sup>2</sup> 2 рази на добу (вранці і увечері, що відповідає сумарній добовій дозі 2500 мг/м<sup>2</sup>) протягом 14 днів з наступною семиденною перервою. Препарат вживають перорально, не пізніше ніж через 30 хвилини після прийому їжі, запиваючи таблетки достатньою кількістю води.

Капецитабін призначався у сумарній добовій дозі 1500 мг у неперервному режимі (2 табл. по 500 мг вранці, 1 таблетка 500 мг увечері). Контроль рівня білірубину, АЛТ, АСТ, ЛДГ і загального аналізу крові кожні 14 днів. Загальний стан оцінювався за шкалою Східного об'єднання онкологічної групи (ECOG). Мінімальна перерва у лікуванні допускалася не більше 10-14 днів при наявності об'єктивних причин. Обробка результатів лікування проводилась по статистичному матеріалові канцерреєстра.

**Результати дослідження та їх обговорення.** Пацієнтка 65 років отримувала Кселоду з березня 2010 року до травня 2011 року щодня з короткою перервою у лікуванні – один тиждень в місяць. На даний час спостерігається стабілізація процесу.

Живе протягом 14 місяців з нормальним рівнем білірубину, АЛТ, АСТ. Одна пацієнтка з супутньою соматичною патологією померла протягом чотирьох місяців. Троє хворих отримують Кселоду до теперішнього часу без погіршення загального соматичного стану (термін прийому 6-8 місяців). У двох із них спостерігається стабілізація процесу. В однієї пацієнтки зменшився метастаз на 30% за даними КТ. Рівень токсичності при цьому не перевищує I ступінь.

Прийом препарату в амбулаторних умовах у всіх випадках покращує якість життя і працездатність пацієток.

**Висновки.** З врахуванням невеликої кількості спостережень не можливо судити про достовірність методики. Однак застосування Кселоди у монорежимі у пацієток з раком грудної залози IV стадії з наявністю метастазів в печінку збільшує тривалість життя, а головне, що індивідуальний підхід до призначення препарату хворим, які мають протипоказання до застосування системної ПХТ I-II лінії дає шанс на покращення якості життя і приводить до стабілізації метастатичного процесу.

Незважаючи на малу кількість пацієток, які отримували Кселоду, можна висловити думку про загальну позитивну відповідь на лікування і необхідно звернути увагу на даний метод як на альтернативу при лікуванні хворих на рак грудної залози з метастазами в печінку.

## СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Летягина В.П. Опухоли молочной железы / В.П. Летягина // М.: Мед. — 2000. — 393 с.
2. Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний / Под ред. Н.И. Переводчиковой — М.: Практическая медицина. — 2011. — 512.
3. Семиглазов В. В., Топузов Э. Э. Рак молочной железы / В. В. Семиглазов, Э. Э. Топузов // М.: МЕД-пресс-информ, 2009. — 176 с.
4. Химиотерапия злокачественных новообразований / Под ред. Э. Чу, В.Т. де Вита (перевод с англ.) — М.: Практика, 2008. — 447 с.
5. Miller KD. Randomized phase III trial of capecitabine compared with bevacizumab plus capecitabine in patients with previously treated metastatic breast cancer/ KD Miller, LI Chap, FA Holmes [et al.] // J Clin Oncol. — 2005. — Vol. 23. — P 792—794.

I.N. POLISHUK, V.I. ZAPUKHLYAK, O..A DOBRYNOVA, P.V. BEZNOSENKO

*Mykolayiv Regional Oncology Center, Department of Chemotherapy, Mykolayiv*

### INDIVIDUAL APPROACH IN THE TREATMENT OF BREAST CANCER WITH LIVER METASTASES

The results of treatment of 5 patients with diagnosed breast cancer with liver metastases, in which to objectively reasons and in the presence of contraindications to polychemotherapy impossible for established standards for the 2010 – 2011. The work focused on the use of Xeloda monochemotherapy by improving the quality of life of patients with advanced breast cancer.

**Key words:** breast cancer, chemotherapy, Xeloda, metastases to the liver

**Стаття надійшла до редакції: 15.08.2011 р.**