

Rak piersi jest najczęściej diagnozowanym nowotworem u kobiet. W 2005 r. w Polsce stwierdzono ponad 13 tys. nowych zachorowań i ponad 5 tys. zgonów. Odsetek 5-letnich przeżyć u kobiet z uogólnionym procesem nowotworowym choroby wynosi ok. 25%. Kluczową rolę w leczeniu przerzutowego raka piersi odgrywa chemioterapia, podczas której stosuje się wiele różnych leków cytotoksycznych w skojarzeniu lub w monoterapii. Panuje opinia, że w przypadku choroby o niewielkiej dynamice, która nie stanowi w danym momencie bezpośredniego zagrożenia życia chorej, wskazane jest stosowanie leków w monoterapii. Taka strategia charakteryzuje się dużo niższą toksycznością w porównaniu z polichemioterapią, a jednocześnie nadal wykazuje działanie przeciwnowotworowe spowalniające postęp choroby. Jednym z leków powszechnie stosowanych w monoterapii raka piersi jest kapecytabina będąca prekursorem 5-fluorouracylu. W pracy przedstawiono własne doświadczenia związane ze stosowaniem kapecytabiny u 82 chorych na uogólnionego raka piersi, leczonych na Oddziale Chemioterapii Wielkopolskiego Centrum Onkologii w Poznaniu. Zaobserwowano 12% obiektywnych odpowiedzi klinicznych. Leczenie było dobrze tolerowane, a objawy niepożądane >G2 względnie rzadkie i ustępowały po wdrożeniu leczenia objawowego i redukcji dawki kapecytabiny. Obserwowany wśród analizowanych pacjentek odsetek odpowiedzi klinicznych oraz czasy przeżycia całkowitego oraz do progresji były porównywalne z danymi literaturowymi.

Słowa kluczowe: kapecytabina, przerzutowy rak piersi, monoterapia.

Kapecytabina w monoterapii u chorych z uogólnionym rakiem piersi – obserwacje własne na tle danych literaturowych

Capecitabine monotherapy in patients with metastatic breast cancer – single site experience and literature review

Joanna Zaluska, Ewa Prochowska, Aldona Karczewska-Dzionk, Jerzy Zaluski, Piotr J. Wysocki

Oddział Chemioterapii, Wielkopolskie Centrum Onkologii w Poznaniu
Katedra Biotechnologii Medycznej, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Wstęp

Rak piersi jest najczęściej diagnozowanym nowotworem u kobiet. W 2005 r. w Polsce stwierdzono ponad 13 tys. nowych zachorowań i ponad 5 tys. zgonów [1]. Odsetek 5-letnich przeżyć maleje wraz ze wzrostem stopnia zaawansowania choroby – od 98% w chorobie zlokalizowanej do 80% w chorobie miejscowo zaawansowanej oraz do 26% w chorobie uogólnionej [2]. Chemioterapia odgrywa istotną rolę w terapii raka piersi, tak w leczeniu uzupełniającym (przedoperacyjnym i pooperacyjnym), jak i w przypadku uogólnienia choroby. Wśród wielu leków stosowanych w monoterapii nawrotowego lub uogólnionego raka piersi można wymienić antracykliny (m.in. doksorubicyna, epirubicyna, pegylowana doksorubicyna liposomalna), taksany (paklitaksel, docetaksel), winorelbinę i kapecytabinę [3].

Kapecytabina (Xeloda®; Hoffmann-LaRoche Inc.) jest karbaminianem fluoropirymidyny będącym prekursorem 5-fluorouracylu (5-FU). Po podaniu doustnym kapecytabina szybko się wchłania. Lek jest początkowo metabolizowany w wątrobie przez esterazę karboksylową w 5'-deoksy-5-fluorocytydynę. Następnie pod wpływem deaminazy cytydyny ulega przemianie w 5'-deoksy-5-fluorydynę. Enzymem odpowiedzialnym za ostateczną konwersję 5'-deoksy-5-fluorydyny do 5-FU jest fosforylaza tymidynowa występująca głównie w komórkach zrębu nowotworu. W odróżnieniu od 5-FU, który jest podawany parenteralnie, kapecytabina osiąga znacznie większe stężenie w tkance nowotworowej niż w otaczających zdrowych tkankach czy w osoczu. Podczas doustnego stosowania kapecytabiny uzyskuje się analogiczny efekt farmakokinetyczny, jak w trakcie stosowania ciągłego wlewu 5-FU. Terapia kapecytabiną jest w związku z tym wygodniejsza zarówno dla pacjentów, jak i dla personelu medycznego, ponieważ może być stosowana w warunkach ambulatoryjnych bez konieczności uzyskiwania dostępu dożylnego oraz stosowania pomp infuzyjnych [4]. Zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi kapecytabina może być stosowana w skojarzeniu z docetakselem w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub uogólnionego raka piersi po leczeniu antracyklinami lub w monoterapii po niepowodzeniu leczenia schematami opartymi na antracyklinach i taksanach.

Kapecytabina stosowana w pierwszej linii leczenia uogólnionego raka piersi

Relatywnie niewielka toksyczność kapecytabiny stanowiła podstawę do przeprowadzenia badań klinicznych, porównujących skuteczność mono-

Breast cancer (BC) is the most frequently diagnosed malignancy in women. In Poland, in 2005 13,000 new cases and 5,000 deaths due to BC were reported. The 5-year survival rate in metastatic BC (mBC) is 25%. Chemotherapy, which is based on various combined regimens or single-agent therapies, remains the main modality in the treatment of mBC. It is generally accepted that in case of non-rapidly progressing or non life-threatening mBC therapy should be based on single-agent strategies. Single-agent chemotherapy in comparison to polychemotherapy is less toxic but still demonstrates a significant anti-tumour activity.

One of the popular drugs commonly used for monotherapy of mBC is capecitabine, a precursor of 5-fluorouracil.

In the following article we present our experience with single-agent capecitabine in 82 mBC patients treated in the Department of Chemotherapy at the Great Poland Cancer Centre in Poznan, Poland. The objective response rate was 12%. Capecitabine was well tolerated and relatively rare adverse events >G2 were manageable by symptomatic treatment and dose reduction. In general, the clinical efficacy of capecitabine as well as the overall and progression-free survival times observed in our group of mBC patients were similar to those reported in the literature.

Key words: capecitabine, metastatic breast cancer, monotherapy.

terapii tym lekiem z innymi schematami chemioterapii stosowanymi rutynowo u starszych osób z uogólnionym rakiem piersi. W kluczowym badaniu O'Shaughnessy'ego i wsp. [5] pacjentki w wieku >55. roku życia randomizowano do ramienia otrzymującego 1255 mg/m² kapecytabiny w dwóch dawkach dziennie (BID), w dniach 1.–14., w cyklu 3-tygodniowym (q3w) lub do ramienia leczonego standardowym schematem CMF (cyklofosfamid, metotreksat, 5-FU). W grupie leczonej kapecytabiną zaobserwowano trend w kierunku wyższego odsetka obiektywnych odpowiedzi klinicznych oraz wydłużenia czasu do progresji i czasu przeżycia całkowitego w porównaniu z grupą leczoną schematem CMF. Pod względem bezpieczeństwa w ramieniu leczonym kapecytabiną obserwowano istotnie więcej epizodów zespołu ręka-stopa w stopniu G3. Natomiast u chorych leczonych schematem CMF obserwowano zdecydowanie więcej powikłań hematologicznych (głównie neutropenii G3 i G4). W badaniu O'Shaughnessy'ego i wsp. zanotowano 3 zgony związane z leczeniem kapecytabiną.

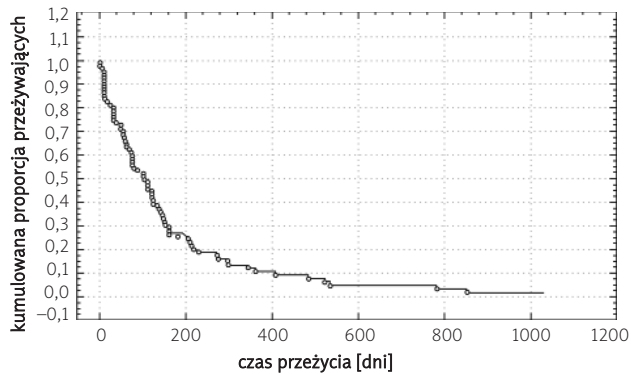
W otwartym badaniu prowadzonym przez Minea i wsp. [6] 63 osoby w podeszłym wieku (mediana 70 lat) z uogólnionym rakiem piersi otrzymywały kapecytabinę w ramach leczenia pierwszej linii. Odsetek obiektywnych odpowiedzi wynosił 27%, a stabilizację choroby osiągnięto u 43% chorych. W powyższym badaniu nie zaobserwowano zgonów związanych z leczeniem, a najczęstszymi objawami niepożądanymi (>10%) o nasileniu G3 lub G4 były zmęczenie i biegunka.

W badaniu Bajetta i wsp. [7] 73 chorych na uogólnionego raka piersi w wieku ≥65 lat otrzymywały kapecytabinę (w 93% przypadków jako leczenie pierwszej linii). Ponieważ w pierwszej grupie 30 chorych otrzymujących standardową dawkę kapecytabiny – 1250 mg/m² BID, w dniach 1.–14., q3w zaobserwowano 2 zgony związane z ciężkim odwodnieniem, zredukowano dawkę leku do 1000 mg/m² (praktycznie bez konieczności dalszej redukcji). W obu grupach odsetek odpowiedzi klinicznych wynosił ok. 35%, a mediana czasu do progresji 4 mies.

Kapecytabina stosowana w kolejnych liniach leczenia uogólnionego raka piersi

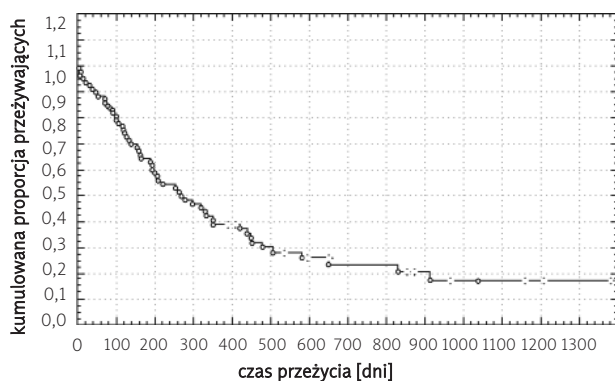
W większości badań klinicznych kapecytabina stosowana była u chorych, którzy byli już leczeni antracyklinami i/lub taksanami. Kalbakis i wsp. wykazali, że kobiety z uogólnionym rakiem piersi opornym na antracykliny i taksany, które otrzymywały 48-godzinny wlew 5-FU biomodulowany leukoworyną, charakteryzowały się bardzo niskim odsetkiem przeżyć 1- i 2-letnich (odpowiednio 51 i 20%) [8]. Żadna z leczonych w tym badaniu pacjentek nie przeżyła dłużej niż 28 mies. Większość badań oceniających skuteczność monoterapii kapecytabiną obejmowała stosunkowo niewielkie grupy chorych na uogólnionego raka piersi opornym na antracykliny i/lub taksany. Najczęściej stosowano standardową dawkę kapecytabiny – 1250 mg/m² – podawaną w 2 dawkach na dobę (BID), w dniach 1.–14., q3w. Jednak w wielu badaniach klinicznych dawką podstawową było 1000 mg/m² BID lub 850 mg/m² BID [9].

W latach 2005–2007 na Oddziale Chemioterapii Wielkopolskiego Centrum Onkologii 82 chore na uogólnionego raka piersi były leczone kapecytabiną w monoterapii w standardowej dawce 1250 mg/m² BID, w dniach 1.–14., q3w. Mediana wieku pacjentek wynosiła 48 lat (29–74 lata). Spośród analizowanych 82 chorych 24 (30%) otrzymywały kapecytabinę w ramach leczenia II rzutu, natomiast w przypadku pozostałych 58 chorych kapecytabina była stosowana w III rzucie leczenia. Obiektywne odpowiedzi kliniczne [odpowiedzi całkowite (CR) i częściowe (PR) oceniane wg kryteriów RECIST] stwierdzono tylko u 12% chorych (10 pacjentek), a w większości – 90% (9 pacjentek, w tym 2 z CR) obserwowane były u chorych otrzymujących kapecytabinę w ramach leczenia II rzutu. U 13 pacjentek przyjmujących kapecytabinę w ramach III rzutu i u 3 leczonych w II rzucie nie uzyskano stabilizacji choroby. Średnia liczba kursów chemioterapii kapecytabiną wynosiła 5, mediana – 7 (1–24 kursów).



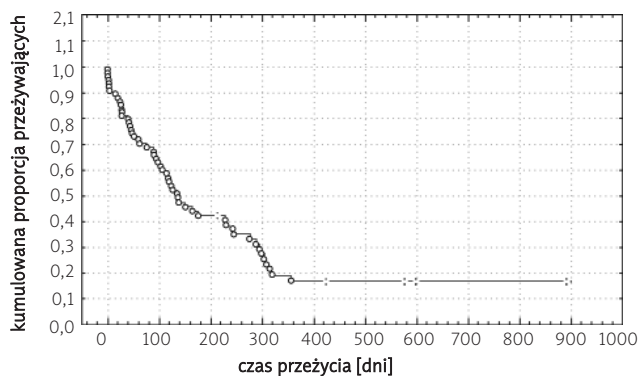
Ryc. 1. Czas do progresji u chorych na uogólnionego raka piersi leczonych paliatywnie kapecytabiną. Mediana – 110 dni

Fig. 1. Time to progression of metastatic breast cancer patients treated with capecitabine in palliative setting. Median time – 110 days



Ryc. 2. Czas przeżycia całkowitego chorych na uogólnionego raka piersi od momentu rozpoczęcia leczenia kapecytabiną. Mediana – 260 dni

Fig. 2. Overall survival of metastatic breast cancer patients since initiation of capecitabine treatment. Median survival – 260 days



Ryc. 3. Czas przeżycia całkowitego chorych na uogólnionego raka piersi od momentu progresji w trakcie leczenia kapecytabiną. Mediana – 120 dni

Fig. 3. Overall survival of metastatic breast cancer patients since failure of capecitabine treatment. Median survival – 120 days

Mediana czasu do progresji (TTP) chorych leczonych kapecytabiną wynosiła 110 dni – 3,6 mies. (ryc. 1). Mediana czasu przeżycia całkowitego (OS) chorych od momentu rozpoczęcia leczenia kapecytabiną wynosiła 260 dni – 8,6 mies. (ryc. 2.), natomiast mediana OS od momentu progresji wynosiła 120 dni – 4 mies. (ryc. 3.).

Tabela 1. Objawy niepożądane o nasileniu G3 lub G4 wg CTC v3.0 obserwowane u chorych na raka piersi leczonych paliatywnie kapecytabiną

Table 1. Table 1. Grade 3 or 4 treatment-related adverse events observed in breast cancer patients treated with capecitabine in palliative setting

	Liczba przypadków	% leczonych pacjentów
leukopenia	4	4,9
niedokrwistość	2	2,4
zespół ręka-stopa	14	17,1
osłabienie	16	19,5

Odsetek obiektywnych odpowiedzi klinicznych w ocenianej populacji chorych nie odbiegał od danych literaturowych. W retrospektywnych analizach efektów monoterapii kapecytabiną stosowanej w drugiej i dalszej linii leczenia u chorych na przerzutowego raka piersi wykazano, że pozwalała ona na osiągnięcie średnio 28% (9–53%) obiektywnych odpowiedzi klinicznych. Mediana TTP wynosiła 4,7 mies. (2,8–11,8), a mediana OS 11 mies. (5,3–18,1). W badaniach prospektywnych obejmujących co najmniej 100 pacjentów mediana TTP wynosiła 3,5 mies., a mediana OS 11,8 mies. [9].

Monoterapia kapecytabiną jest leczeniem dobrze tolerowanym, jednak dość często konieczna jest redukcja dawki leku o ok. 25%, szczególnie w przypadku stosowania standardowej dawki 1250 mg/m² BID w dniach 1–14., q3w [9]. W przypadku zastosowania niższej dawki wyjściowej konieczność redukcji dawki w trakcie leczenia występuje bardzo rzadko [9]. W grupie chorych leczonych w Wielkopolskim Centrum Onkologii redukcja dawki (o 25%) była konieczna u 16 (19%) chorych. Najczęstszymi objawami niepożądanymi o nasileniu >G2 były osłabienie i zespół ręka-stopa, które występowały odpowiednio u 16 (19%) i 14 (17%) chorych (tab. 1.). W analogicznych badaniach opisywanych w literaturze najczęstszymi niehematologicznymi zdarzeniami niepożądanymi o nasileniu G3 lub G4 były zespół ręka-stopa (13%), biegunka (7,5%) i zmęczenie (6,5%). Hematologiczne objawy niepożądane o nasileniu G3 lub G4, podobnie jak w literaturze, były obserwowane tylko u pojedynczych pacjentek (<1%).

Podsumowanie

Monoterapia kapecytabiną jest efektywną i bezpieczną strategią terapeutyczną u chorych na uogólnionego raka piersi opornego na antracykliny i taksany [9]. Uzyskanie obiektywnej odpowiedzi klinicznej w trakcie stosowania kapecytabiny koreluje z wydłużeniem czasu przeżycia całkowitego [10]. W porównaniu z innymi lekami stosowanymi w monoterapii, kapecytabina wykazuje wysoką aktywność kliniczną. W badaniu klinicznym II fazy z randomizacją, wykazano, że kapecytabina ma porównywalną skuteczność w zakresie indukcji odpowiedzi klinicznych i wpływu na czas do progresji i czas przeżycia całkowitego do paklitakselu stosowanego w dawce 175 mg/m² co 3 tyg. [11]. W retrospektywnej analizie przeprowadzonej na 113 chorych na przerzutowego raka piersi leczonych antracyklinami i tak-

sanami wykazano, że grupa chorych leczonych kapecytabiną charakteryzowała się dłuższą medianą OS w porównaniu z chorymi leczonymi winorelbiną [12]. Objawy niepożądane o natężeniu G3 lub G4 towarzyszące leczeniu kapecytabiną są względnie rzadkie i dobrze poddają się leczeniu objawowemu oraz redukcji dawki.

Z uwagi na bezpieczeństwo stosowania, monoterapia kapecytabiną wydaje się optymalnym leczeniem u chorych w podeszłym wieku. Obecnie *Cancer and Leukemia Group B* (CALBG) prowadzi badanie III fazy z randomizacją (CALBG 49907) porównujące skuteczność kapecytabiny ze standardowymi schematami AC lub CMF w leczeniu uzupelniającym u chorych z rakiem piersi ≥ 65 . roku życia.

W ostatnich latach ukazały się również doniesienia wykazujące skuteczność terapii opartych na kapecytabinie skojarzonej z winorelbiną [13–15], taksanami [16–18], gemcytabiną [19], trastuzumabem [20], bewacizumabem [21] czy erlotinibem [22]. Z powyższych badań wynika, że strategię kojarzenia kapecytabiny z innymi lekami onkologicznymi charakteryzują się wyższą efektywnością kliniczną przy zredukowanej toksyczności.

Piśmiennictwo

1. Krajowy Rejestr Nowotworów; URL: <http://epid.coi.waw.pl/krn>.
2. American Cancer Society. Cancer Facts and Figures 2008. URL: <http://www.cancer.org/downloads/STT/2008CAFFfinalsecured.pdf>.
3. National Comprehensive Cancer Network. Clinical Practice Guidelines in Oncology: Breast Cancer, v2.2008. URL: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/breast.pdf.
4. Liu G, Franssen E, Fitch MI, Warner E. Patient preferences for oral versus intravenous palliative chemotherapy. *J Clin Oncol* 1997; 15: 110-5.
5. O'Shaughnessy JA, Blum J, Moiseyenko V, et al. Randomized, open-label, phase II trial of oral capecitabine (Xeloda) vs. a reference arm of intravenous CMF (cyclophosphamide, methotrexate and 5-fluorouracil) as first-line therapy for advanced/metastatic breast cancer. *Ann Oncol* 2001; 12: 1247-54.
6. Minea L, Stanceu DL, Cringeanu A. Capecitabine monotherapy for elderly patients with metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2004; 22 (suppl 14): 76s.
7. Bajetta E, Procopio G, Celio L, et al. Safety and efficacy of two different doses of capecitabine in the treatment of advanced breast cancer in older women. *J Clin Oncol* 2005; 23: 2155-61.
8. Kalbakis K, Kouroussis C, Kakolyris S, et al. Salvage chemotherapy with high-dose leucovorin (LV) and 48-hour continuous infusion (CI) of 5-fluorouracil (5-FU) in combination with conventional doses of cyclophosphamide (CPM) in patients with metastatic breast cancer (MBC) pretreated with anthracycline and taxanes. *Br J Cancer* 2001; 85: 798-802.
9. Ershler WB. Capecitabine monotherapy: safe and effective treatment for metastatic breast cancer. *Oncologist* 2006; 11: 325-35.
10. Pierga JY, Fumoleau P, Brewer Y, et al. Efficacy and safety of single agent capecitabine in pretreated metastatic breast cancer patients from the French compassionate use program. *Breast Cancer Res Treat* 2004; 88: 117-29.
11. Talbot DC, Moiseyenko V, Van Belle S, et al. Randomised, phase II trial comparing oral capecitabine (Xeloda) with paclitaxel in patients with metastatic/advanced breast cancer pretreated with anthracyclines. *Br J Cancer* 2002; 86: 1367-72.
12. Verma S, Wong NS, Trudeau M, Joy A, Mackey J, Dranitsaris G, Clemons M. Survival differences observed in metastatic breast cancer patients treated with capecitabine when compared with vinorelbine after pretreatment with anthracycline and taxane. *Am J Clin Oncol* 2007; 30: 297-302.
13. Estévez LG, Batista N, Sánchez-Rovira P, Velasco A, Provencio M, León A, Dómine M, Cruz J, Rodríguez M. A Phase II study of capecitabine and vinorelbine in patients with metastatic breast cancer pretreated with anthracyclines and taxanes. *Clin Breast Cancer* 2008; 8: 149-54.
14. Hess D, Koberle D, Thurlimann B, et al. Capecitabine and vinorelbine as first-line treatment in elderly patients ($>or = 65$ years) with metastatic breast cancer. A phase II trial (SAKK 25/99). *Oncology* 2007; 73: 228-37.
15. von Minckwitz G, Kümmel S, Vogel P, et al. Neoadjuvant vinorelbine-capecitabine versus docetaxel-doxorubicin-cyclophosphamide in early nonresponsive breast cancer: phase III randomized GeparTrio trial. *J Natl Cancer Inst* 2008; 100: 542-51.
16. Lee KS, Ro J, Nam BH, et al. A randomized phase-III trial of docetaxel/capecitabine versus doxorubicin/cyclophosphamide as primary chemotherapy for patients with stage II/III breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2008; 109: 481-9.
17. O'Shaughnessy J, Miles D, Vukelja S, et al. Superior survival with capecitabine plus docetaxel combination therapy in anthracycline-pretreated patients with advanced breast cancer: phase III trial results. *J Clin Oncol* 2002; 20: 2812-23.
18. Silva O, Lopes G, Morgenzstern D, et al. A Phase II trial of split, low-dose docetaxel and low-dose capecitabine: a tolerable and efficacious regimen in the first-line treatment of patients with HER2/neu-negative metastatic breast cancer. *Clin Breast Cancer* 2008; 8: 162-7.
19. Benekli M, Yildiz R, Uner A, et al. Gemcitabine plus capecitabine combination in metastatic breast cancer patients previously treated with anthracyclines and taxanes. *Oncology* 2007; 72: 308-13.
20. Bartsch R, Wenzel C, Altorjai G, et al. Capecitabine and trastuzumab in heavily pretreated metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25: 3853-8.
21. Miller KD, Chap LI, Holmes FA, et al. Randomized phase III trial of capecitabine compared with bevacizumab plus capecitabine in patients with previously treated metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23: 792-9.
22. Twelves C, Trigo JM, Jones R, De Rosa F, Rakhit A, Fettner S, Wright T, Baselga J. Erlotinib in combination with capecitabine and docetaxel in patients with metastatic breast cancer: a dose-escalation study. *Eur J Cancer* 2008; 44: 419-26.

Adres do korespondencji

dr med. **Piotr J. Wysocki**
Oddział Chemioterapii
Wielkopolskie Centrum Onkologii
ul. Garbary 15
61-866 Poznań