

Монотерапия капецитабином: эффективное и безопасное лечение метастатического рака молочной железы

W.B.Ershler

The Oncologist 2006; 11: 325-35

Введение

Рак молочной железы (РМЖ) – наиболее частая форма рака, диагностируемого у женщин, и вторая ведущая причина смерти (после рака легких). Так, в 2005 г. было зарегистрировано 212 930 новых случаев РМЖ и 40 870 смертей, связанных с данным заболеванием [1]. Пятилетняя выживаемость пациентов значительно снижается по мере прогрессирования заболевания: при локализованном процессе она составляет 98%, при местно-распространенном – 80% и лишь 26% при метастатических стадиях заболевания. Химиотерапия играет важную роль в лечении РМЖ как на этапах неoadъювантной и адъювантной терапии, так и в лечении более поздних метастатических стадий заболевания. Список лекарственных средств, применение которых рекомендовано NCCN в качестве монотерапии метастатического или рецидивирующего РМЖ, включает следующие препараты: антрациклины (например, доксорубин, эпирубицин, пегилированный липосомальный доксорубин), таксаны (например, паклитаксел, доцетаксел), винорельбин и капецитабин [2]. В отношении таксанов было показано, что применение, например, монотерапии паклитакселом эффективно в качестве первой линии терапии (у больных, ранее не получавших химиотерапию), частота объективного эффекта в данной группе больных составляла 25–34% [3–5], в то время как доцетаксел более эффективен в группе больных, ранее получавших лечение (терапия второй линии), частота объективного эффекта в этой группе пациентов была 33–43% [6–8]. Болюсные инфузии 5-фторурацила (5-ФУ) с лейковорином обладают самостоятельной активностью, вызывая частоту объективного эффекта у 36% больных, ранее не получавших химиотерапию [9], и у 17–23% больных, которым ранее проводилась химиотерапия [10–12]. При использовании длительной инфузии 5-ФУ с лейковорином частота объективного эффекта составляла около 29% [13]. Однако полученные результаты эффективности длительной инфузии 5-ФУ сопровождаются ухудшением качества жизни (КЖ) больного и высокой стоимостью медицинских услуг.

Капецитабин (Кселода[®], "Ф. Хоффманн – Ля Рош Лтд.") – новый, перорально назначаемый фторпиримидин карбамат, используемый для лечения РМЖ и колоректального рака. Легко абсорбирующийся в желудочно-кишечном тракте капецитабин метаболизируется в печени ферментом карбоксилэстеразой, где превращается в 5'-дезоксид-5-фторцитидин (5'ДФЦТ), который в свою очередь под действием фермента цитидиндезаминазы превращается в 5'-дезоксид-5-фторуридин (5'ДФУР) [14, 15]. В опухоли фермент тимидинфосфоорилаза (ТФ) превращает 5'ДФУР в 5-ФУ. В отличие от парентерально вводимого 5-ФУ перорально назначаемый капецитабин концентрируется преимущественно в опухоли, а не в окружающих здоровых тканях и плазме [15]. Как следствие, перорально назначаемый капецитабин предоставляет возможность врачам лечить РМЖ с таким же эффектом, что и длительные инфузии 5-ФУ, но без осложнений и расходов, связанных с применением инфузионных насосов и парентерального способа введения препарата [16, 17]. Капецитабин был одобрен в 1998 г. Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA) в качестве монотерапии метастатического РМЖ, резистентного к паклитакселу и антрациклинам, а также для лечения больных РМЖ, резистентным к паклитакселу, которым противопоказано назначение антрациклинов [18]. Капецитабин также одобрен в качестве комбинированной терапии с доцетакселом для лечения больных метастатическим

РМЖ, у которых предшествующая антрациклинсодержащая терапия оказалась неэффективной. Стандартный режим дозирования составляет 1250 мг/м² перорально ежедневно 2 раза в день, утром и вечером, в течение 14 дней 3-недельного цикла. Следует отметить, что существуют данные исследования по применению монотерапии капецитабином ранних стадий РМЖ в более низких, чем стандартные, дозах.

В настоящей работе обобщены данные по эффективности, безопасности, действию на КЖ и фармакоэкономические аспекты монотерапии капецитабином у больных метастатическим РМЖ.

Материалы и методы

Посредством системы MEDLINE проводили поиск и последующий анализ данных клинических исследований по применению монотерапии капецитабином у больных РМЖ, которые были представлены на съезде Американского общества клинических онкологов (ASCO), симпозиуме по раку молочной железы, проходившему в Сан-Антонио (SABCS), съезде Европейского общества клинических онкологов (ESMO) и Европейской онкологической конференции (ECCO). По возможности использовали наиболее современные данные по эффективности, безопасности и КЖ. Недостающие данные определяли как "нет данных", за исключением тех случаев, когда результаты можно было вывести из других представленных данных. Для описания вариабельности сравниваемых величин по всем исследованиям с различным объемом выборки использовали, по возможности, измерение отклонения. Если в исследовании не указывались данные по отклонению количественных соотношений, то доверительные интервалы (ДИ) рассчитывали с использованием метода пропорций [19]. В случае если авторы исследования не приводили данных статистического анализа соотношений сравниваемых величин, для обсчета показателей использовали точный метод Фишера. Различия считали достоверными при $\alpha=0,05$.

Метастатический РМЖ: первая линия

Данные эффективности капецитабина у больных, ранее получавших лечение по поводу метастатического РМЖ, послужили основанием для начала активного изучения монотерапии капецитабином на более ранних этапах лечения. Областью особого интереса является применение препарата в качестве первой линии терапии метастатического РМЖ у больных пожилого возраста.

В ключевом рандомизированном контролируемом исследовании (РКИ), проведенном у лиц пожилого возраста (O'Shaughnessy и соавт. [20]), принимали участие пациентки в возрасте 55 лет и старше, которым проводили 3-недельные циклы терапии либо пероральным капецитабином в дозе 1255 мг/м² 2 раза в день в течение 2 нед с последующим 7-дневным перерывом (n=61), либо циклофосфамидом с метотрексатом и 5-ФУ – CMF (n=32). По результатам исследования эффективность в группе больных, получавших монотерапию капецитабином, была выше, чем в группе пациентов, получавших комбинированный режим CMF, несмотря на то что полученные различия не достигли степени достоверности: частота объективного эффекта в группе монотерапии составляла 30%, в то время как в группе комбинированного лечения этот показатель не превышал 16% (p=0,21). Данная тенденция сохранялась при анализе медианы времени до прогрессирования (МВДП; 4,1 мес против

Таблица 1. Эффективность монотерапии капецитабином у больных, ранее получавших лечение по поводу метастатического РМЖ

Исследование	Предыдущее лечение	Начальный режим капецитабина	Снижение дозы	n	Эффект, % (95% ДИ)			Выживаемость, мес (95% ДИ)	
					ПЭ	ЧОЭ	СЗ	МВДП	МОВ
Lee и соавт. [24]	Антрациклины, таксаны	1250 мг/м ² 2 р. в д. с 1-го по 14-й день 3 нед	28% циклов	36	3 (0–16)	26 (12–40)	34 (21–54)	4,6 (2,4–6,8)	18,1 (5,6–30,6)
Kurnianda и соавт. [25]	Антрациклины	1250 мг/м ² 2 р. в д. с 1-го по 14-й день 3 нед	н/д	20	10 (2–33)	35 (16–59)	35 (16–59)	4,7	9,0
Portela и соавт. [26] (ретроспективно)	Антрациклины, таксаны	1000 мг/м ² 2 р. в д. с 1-го по 14-й день 3 нед	18% больных	66	0	15 (8–27)	18 (10–30)	4,0	11,0
Piarga и соавт. [27] (ретроспективно)	Антрациклины, таксаны, винорельбин	1250 мг/м ² 2 р. в д. с 1-го по 14-й день 3 нед	н/д	197	1 (0–3)	16 (10–21)	34 (27–41)	4,8 (4,1–5,6)	14,7 (9,6–19,8)
Zamora и соавт. [28] (пожилые больные)	Предварит. лечение	1250 мг/м ² 2 р. в д. с 1-го по 14-й день 3 нед	<25% дозы ^a	10	0	20 (0–45)	50 (20–80)	7,4 (1,8–13,0)	11,8 (8,6–15,0)
Wist [29]	Антрациклины, таксаны	1250 мг/м ² 2 р. в д. с 1-го по 14-й день 3 нед	29% больных <25% дозы	48	0	29 (16–42)	33 (21–49)	3,5 (2,8–4,2)	9,2 (5,4–13,1)
Fumoleau и соавт. [30]	Антрациклины, таксаны	1250 мг/м ² 2 р. в д. с 1-го по 14-й день 3 нед	37% больных	126	4 (1–9)	28 (20–36)	35 (27–44)	5,9 (4,5–12,7)	15,2 (13,5–19,6)
Longo и соавт. [31]	Гормоны	1000 мг/м ² 2 р. в д. с 1-го по 14-й день 3 нед	н/д	18	0	28 (11–54)	44 (22–69)	н/д	н/д
Sezgin и соавт. [32]	Антрациклины или таксаны	1000 мг/м ² 2 р. в д. с 1-го по 14-й день 3 нед	н/д	58	н/д	17 (9–30)	н/д	5,0	н/д
Vaid и соавт. [33]	Антрациклины, таксаны	1000 мг/м ² 2 р. в д. с 1-го по 14-й день 3 нед	н/д	26	12 (3–31)	46 (27–66)	42 (24–63)	11,8	н/д
Reichardt и соавт. [34]	Антрациклины, таксаны	1250 мг/м ² 2 р. в д. с 1-го по 14-й день 3 нед	39% больных	136	1 (0–5)	15 (10–23)	46 (38–55)	3,5 (2,9–4,1)	10,1 (8,2–11,5)
Bauer-Kosinka и соавт. [35]	60% резистентных к антрациклинам или таксанам	1250 мг/м ² 2 р. в д. с 1-го по 14-й день 3 нед	н/д	30	7 (1–24)	40 (23–59)	33 (18–53)	5,9	н/д
Hillian и соавт. [36]	Антрациклины, таксаны	н/д	н/д	230	0	9 (6–14)	н/д	4,2	н/д
Chu and Li [37]	CAF, таксаны	1250 мг/м ² 2 р. в д. с 1-го по 14-й день 3 нед	н/д	32	0	25 (12–44)	34 (19–53)	н/д	н/д
Soto и соавт. [38]; Torrecillas и соавт. [39]	Антрациклины	1250 мг/м ² 2 р. в д. с 1-го по 14-й день 3 нед	н/д	40	20 (10–35)	52 (36–68)	22 (11–39)	н/д	н/д
Venturini и соавт. [40]	Таксаны	1250 мг/м ² 2 р. в д. с 1-го по 14-й день 3 нед	29% больных	349	3 (1–5)	35 (30–40)	47 (42–52)	3,0 (2,8–3,5)	10,2 (8,6–15,6)
Bulusu и соавт. [41]	Антрациклины, таксаны	1000–1250 мг/м ² 2 р. в д. с 1-го по 14-й день 3 нед	н/д	25	0	25 (8–42)	40 (18–62)	3,0 (2,1–4,8)	5,3 (4,6–7,4)
Talbot и соавт. [42]	Антрациклины	1255 мг/м ² 2 р. в д. с 1-го по 14-й день 3 нед	23% больных	22	14 (3–35)	36 (17–59)	23 (8–45)	3,0 (1,4–6,6)	7,6 (3,5–13,5)
Jakob и соавт. [43]	ВДХ/ТСКПК	1250 мг/м ² 2 р. в д. с 1-го по 14-й день 3 нед	н/д	14	7 (0–36)	43 (18–71)	н/д	2,8	>14,4
Semiglazov и соавт. [44]	Антрациклины и/или таксаны	1255 мг/м ² 2 р. в д. с 1-го по 14-й день 3 нед	н/д	80	4 (1–11)	25 (16–36)	н/д	6,2–6,5	8,1–10,0
Nadal и соавт. [45]	н/д (ретроспективно)	1000–1250 мг/м ² 2 р. в д. с 1-го по 14-й день 3 нед	25% больных	52	4 (0–13)	33 (21–47)	46 (32–60)	7,0	17,0
Blum и соавт. [46]	Таксаны	1255 мг/м ² 2 р. в д. с 1-го по 14-й день 3 нед	50% больных <25% дозы	74	н/д	26 (16–36)	31 (20–42)	3,2 (2,2–4,4)	12,2 (8,0–15,3)
Kusama и соавт. [47]	Химиотерапия (антрациклины или 5-ФУ)	828,5 мг/м ² 2 р. в д. с 1-го по 21-й день 4 нед	н/д	46	7 (2–19)	28 (16–44)	24 (13–39)	5,1	н/д
Watanabe и соавт. [48]	Доцетаксел	828,5 мг/м ² 2 р. в д. с 1-го по 21-й день 4 нед	н/д	55	2 (0–11)	20 (10–33)	н/д	2,8	н/д
Cervantes и соавт. [49]	Таксаны	1250 мг/м ² 2 р. в д. с 1-го по 14-й день 3 нед	н/д	32	6 (1–22)	53 (35–70)	19 (8–37)	н/д	н/д
Wong и соавт. [50]	63% антрациклины и таксаны	1250 мг/м ² 2 р. в д. с 1-го по 14-й день 3 нед	12% больных	22	0	27 (12–50)	9 (2–31)	н/д	н/д
Sudaram и соавт. [55]	ВДХ/ТСКПК	1250 мг/м ² 2 р. в д. с 1-го по 14-й день 3 нед	н/д	7	14 (1–58)	43 (12–80)	29 (5–70)	н/д	н/д
Blum и соавт. [51]	Паклитаксел и антрациклин	1255 мг/м ² 2 р. в д. с 1-го по 14-й день 3 нед	н/д	135	2 (1–7)	20 (14–28)	40 (32–49)	3,1	12,6

Примечание. Fumoleau и соавт. [30] и Vaid и соавт. [33]: МВДП является в действительности медианой длительности ответа. Venturini и соавт. [40]: n=592 для МВДП; n=569 для МОВ. ^aУ больных с клиренсом креатинина 30–50 мл/мин. 5-ФУ – 5-фторурацил; 2 р. в д. – 2 раза в день; CAF – циклофосфамид/доксорубин/5-ФУ; ВДХ – высокодозная химиотерапия; н/д – нет данных; ТСКПК – трансплантация стволовых клеток периферической крови; 3 нед – каждые 3 нед; 4 нед – каждые 4 нед.

Таблица 2. НЯ 3/4-й степени тяжести, зарегистрированные на фоне монотерапии капецитабином у больных, ранее получавших лечение по поводу метастатического РМЖ

Исследование	Капецитабин, мг/м ²	n	НЯ 3/4-й степени, % (95% ДИ)									
			астения/слабость	диарея	ЛПС	лимфоцитопения	лейкопения	мукозит	тошнота	нейтропения	тромбоцитопения	рвота
Lee и соавт. [24]	1250	38	н/д	3 (0–15)	5 (1–19)	н/д	3 (0–15)	н/д	0	10 (3–26)	0	0
Kurnianda и соавт. [25]	1250	20	н/д	10 (2–33)	20 (7–44)	н/д	н/д	н/д	н/д	н/д	н/д	н/д
Portela и соавт. [26] (ретроспективное)	1000	66	н/д	н/д	17 (9–28)	н/д	н/д	н/д	н/д	н/д	н/д	н/д
Piarga и соавт. [27] (ретроспективное)	1250	197	9 (6–14)	7 (4–12)	16 (12–22)	н/д	6 (3–11)	6 (3–11)	3 (1–7)	8 (5–13)	3 (1–7)	2 (1–5)
Zamora и соавт. [28] (пожилые больные)	1250	17	6 (0–31)	н/д	18 (5–44)	н/д	н/д	12 (2–38)	6 (0–31)	н/д	н/д	6 (0–31)
Wist и соавт. [29]	1250	48	н/д	н/д	35 (23–51)	н/д	н/д	0	35 (23–51)	н/д	н/д	н/д
Fumoleau и соавт. [30]	1250	126	н/д	10 (6–17)	21 (14–29)	48 (39–57)	н/д	н/д	н/д	6 (3–13)	2 (1–7)	н/д
Longo и соавт. [31]	1000	18	н/д	н/д	7 (0–29)	0	0	7 (0–29)	н/д	0	0	н/д
Vaid и соавт. [33]	1000	31	н/д	6 (1–23)	16 (6–34)	н/д	н/д	6 (1–23)	н/д	10 (3–27)	3 (13–45)	н/д
Sezgin и соавт. [32]	1000	58	н/д	н/д	7 (2–18)	0	0	н/д	н/д	0	0	н/д
Reichardt и соавт. [34]	1250	136	н/д	8 (4–14)	13 (8–30)	2 (1–7)	1 (0–5)	н/д	3 (1–8)	0	0	н/д
Bauer-Kosinska и соавт. [35]	1250	30	н/д	3 (0–19)	39 (23–59)	н/д	н/д	12 (4–32)	12 (4–32)	3 (0–19)	н/д	6 (1–24)
Chu and Li [37]	1250	32	н/д	0	0	0	0	0	0	3 (0–18)	0	0
Largiller и соавт. [54]	1035	58	н/д	6 (1–15)	4 (1–13)	н/д	н/д	8 (3–20)	6 (1–15)	н/д	н/д	н/д
Venturini и соавт. [40]	1250	631	н/д	9 (7–12)	8 (6–10)	0	0	н/д	н/д	1 (0–2)	2 (1–4)	3 (2–5)
Bulusu и соавт. [41]	1000–1250	26	60 (41–79)	8 (1–27)	12 (3–31)	0	0	н/д	н/д	0	0	н/д
Talbot и соавт. [42]	1255	22	н/д	0	9 (2–31)	0	н/д	н/д	9 (2–31)	9 (2–31)	0	9 (2–31)
Jakob и соавт. [43]	1250	14	н/д	7 (0–36)	36 (14–64)	0	14 (3–44)	0	7 (0–36)	0	0	0
Semiglazov и соавт. [44]	1255	80	н/д	10 (5–19)	12 (6–22)	н/д	н/д	н/д	н/д	1 (0–8)	н/д	н/д
Nadal и соавт. [45]	1000–1250	72	н/д	8 (3–18)	13 (6–23)	н/д	н/д	2 (0–9)	н/д	н/д	4 (1–12)	4 (1–12)
Blum и соавт. [46]	1255	74	н/д	19 (11–30)	22 (13–33)	н/д	н/д	н/д	10 (4–19)	1 (0–8)	3 (0–10)	6 (2–14)
Kusama и соавт. [47]	828 (3 нед введение/1 нед перерыв)	50	н/д	н/д	18 (9–32)	н/д	н/д	н/д	н/д	н/д	н/д	н/д
Watanabe и соавт. [48]	828 (3 нед введение/1 нед перерыв)	60	н/д	н/д	13 (6–25)	0	0	н/д	н/д	0	0	н/д
Wong и соавт. [50]	1250	34	н/д	н/д	5 (1–21)	0	0	н/д	н/д	0	0	н/д
Sudaram и соавт. [55]	1250	8	н/д	0	12 (1–53)	0	0	н/д	н/д	13 (1–53)	0	н/д
Blum и соавт. [51]	1255	162	н/д	30 (23–38)	42 (34–50)	н/д	3 (1–7)	н/д	27 (21–35)	3 (1–7)	7 (4–12)	19 (14–26)

Примечание. Если не указана другая схема, то во всех остальных случаях дозу вводили 2 раза в день в течение 2 нед с последующим недельным перерывом. Wist и соавт. [29]: ЛПС был 2-й степени; тошнота тоже 2-й степени. Lee и соавт. [24]: стоматит в 3% случаев. Piarga и соавт. [27]: нарушение сердечной деятельности 1%, инфекция 1%, обезвоживание 1%. Нет данных по безопасности: Hillian и соавт. [36], Soto и соавт. [38], Torrecillas и соавт. [39], Cervantes и соавт. [49]; н/д – нет данных.

3 мес) и медианы общей выживаемости (МОВ; 19,6 мес против 17,2 мес). Частота диареи любых степеней (47% против 22%; $p=0,02$) и ладонно-подошвенного синдрома (ЛПС; 43% против 0%; $p<0,0001$) была достоверно выше в группе капецитабина, чем в группе с СМФ. При анализе нежелательных явлений (НЯ) 3 или 4-й степени тяжести отмечено, что частота развития тошноты, диареи, стоматита, рвоты, алопеции и слабости/астении достоверно не различалась между двумя этими группами. Только ЛПС 3-й степени встречался достоверно чаще в группе капецитабина (15% против 0%; $p=0,025$). У больных, получавших монотерапию капецитабином, отмечена достоверно меньшая частота развития гематологических НЯ, чем у больных группы СМФ: нейтропения 3/4-й степени у пациентов группы капецитабина развивалась в 8% против 41% группы СМФ ($p=0,0005$), частота развития нейтропении 4-й степени в первой группе была 2% против 22% во второй группе ($p=0,002$).

В открытом исследовании Minea и соавт. [21] изучали эффективность стандартного режима монотерапии капецитабином у 63 пожилых больных с метастатическим РМЖ (медиана возраста 70 лет; диапазон значений 65–78 лет), которые ранее не получали химиотерапию. Терапия капецитабином была эффективна у данной группы больных и характеризовалась следующими показателями: частота объективного эффекта (ЧОЭ) составляла 27% (95% ДИ 17–40%), частота стабилизации заболевания (СЗ) 43% (95% ДИ 31–56%). Не было отмечено ни одной связанной с лечением смерти, наиболее частыми НЯ 3/4-й степени были: астения в 13% (95% ДИ 6–24%); диарея в 10% (95% ДИ 4–20%); рвота в 6% (95% ДИ 2–16%) и мукозиты в 3% случаев (95% ДИ 1–12%), частота развития ЛПС 2/3-й степени составляла 24% (95% ДИ 14–36%) случаев.

Недавно опубликованные данные исследования Bajetta и соавт. [22] также продемонстрировали эффективность монотерапии капецитабином в первой линии. В исследовании



приняли участие 73 пациента в возрасте 65 лет и старше, 93% больных ранее не получали химиотерапию по поводу метастатического РМЖ. Первые 30 пациентов получали стандартный режим дозирования капецитабина, однако из-за смерти 2 (7%) больных по причине обезвоживания было принято решение для следующих 43 пациентов снизить дозу капецитабина до 1000 мг/м² 2 раза в день (группа с низкой дозой). Капецитабин продемонстрировал высокую активность в обеих группах больных: в группе пациентов с низкой дозой частота объективного эффекта была 35%, частота полного эффекта (ПЭ) – 2%; СЗ – 46%; в группе со стандартной дозой были достигнуты схожие показатели эффективности, частота объективного эффекта в этой группе больных составляла 37%, ПЭ – 3%; частота СЗ – 33%. Показатели МВДП также были схожими (4,1 мес против 3,9 мес), однако следует подчеркнуть, что в группе больных, получающих низкую дозу капецитабина, МОВ была выше (16 мес против 10 мес). Терапия низкими дозами также обладала лучшим профилем безопасности, чем лечение стандартными дозами, что проявлялось более низкой частотой развития диареи 3/4-й степени (2% против 13%), одышки (5% против 10%), тошноты (5% против 7%) и рвоты (0% против 3%). В группе с низкой дозой капецитабина чаще регистрировались случаи повышенной утомля-

емости 3/4-й степени (12% против 7%). В ходе исследования был зафиксирован 1 случай смерти в результате сердечной недостаточности, которая, возможно, имела связь с проводимой терапией. Таким образом, полученные результаты указывают на то, что монотерапия капецитабином, в частности при режиме дозирования 1000 мг/м² 2 раза в день, является эффективным средством терапии первой линии у пожилых больных метастатическим РМЖ.

Метастатический РМЖ: вторая и последующие линии терапии

Большинство исследований монотерапии капецитабином во второй линии лечения метастатического РМЖ было проведено у больных, ранее получавших терапию антрациклинами (например, доксорубицином, эпирубицином) и/или таксанами (например, доцетакселом, паклитакселом). Следует отметить, что данная популяция больных характеризуется крайне неблагоприятным прогнозом. Результаты недавно проведенного исследования у антрациклин- и таксан-резистентных больных показали, что проведение химиотерапии спасения, состоящей из 48-часовой непрерывной инфузии 5-ФУ (биомодулированного высокими дозами лейковорина и в комбинации с циклофосфамидом), характеризуется частотой 1- и 2-годичной выживаемости пациентов 51 и 20% соответственно и 0% после 28 мес [23].

Эффективность

В табл. 1 [24–51] представлены данные по показателям частоты объективного эффекта и общей выживаемости на фоне монотерапии капецитабином в группе больных, ранее получавших лечение по поводу метастатического РМЖ (вторая и последующие линии терапии). Большинство работ – исследования II фазы в популяции больных, ранее получавших терапию антрациклинами и/или таксанами. Большинство больных первоначально получали стандартную дозу монотерапии капецитабином 1250 мг/м² 2 раза в день в течение 14 дней с последующим 7-дневным перерывом, хотя в нескольких исследованиях использовали в самом начале лечения более низкие дозы в 1000 мг/м² 2 раза в день [31–33, 41, 45] или 828 мг/м² 2 раза в день [47, 48]. Об использовании низких доз капецитабина сообщалось в чуть менее половины случаев, однако это соотношение может быть выше, поскольку не все абстракты представляли полную информацию. В исследованиях, в которых указание на снижение дозы капецитабина имело место, как правило, такое снижение составляло около 75% от начальной дозы примерно у 25–50% больных.

Soto и соавт. [38] – рандомизированное контролируемое исследование, являющееся частью программы Мексиканской исследовательской онкологической группы.

В работе Largillier и соавт. [54] данных по эффективности не представлено.

В целом монотерапия капецитабином была эффективна в указанной популяции больных, характеризующейся неблагоприятным прогнозом. В приведенных исследованиях медиана частоты ПЭ составила 3% (диапазон значений 0–20%), медиана ЧОЭ – 28% (диапазон значений 9–53%). Среди проспективных исследований, в которые было включено не менее 100 больных, медиана частоты ПЭ составила 2% (диапазон значений 0–4%), медиана ЧОЭ – 20% (диапазон значений 9–35%) и медиана частоты СЗ – 43% (диапазон значений 35–47%). Среди представленных работ МВДП в среднем составляла 4,7 мес (диапазон значений 2,8–11,8 мес) и МОВ – 11,0 мес (диапазон значений 5,3–18,1 мес). Среди проспективных исследований, в которые были включены около 100 больных, МВДП составила 3,5 мес (диапазон значений 3,0–5,9 мес) и МОВ – 11,9 мес (диапазон значений 10,1–15,2 мес).

Монотерапия капецитабином в группе больных, ранее получавших лечение антрациклинами и/или 5-ФУ, обладала схожими показателями эффективности с монотерапией паклитакселом. В ходе рандомизированного клинического исследования II фазы [42] 22 пациентки получали перорально капецитабин в дозе 1255 мг/м² 2 раза в день в течение 2 нед с последующим недельным перерывом, два цикла, и 19 пациенток получали парентерально паклитаксел в дозе 175 мг/м² каждые 3 нед. Частота ПЭ и ЧОЭ была выше в группе капецитабина, чем в группе паклита-

ксела (14% против 0% и 36% против 26% соответственно), но эти различия не достигли степени достоверности ($p=0,24$ и $p=0,52$). Выживаемость в обеих группах больных была схожей: МВДП в группе капецитабина составляла 3 мес, в группе паклитаксела – 3,1 мес, МОВ в группе капецитабина была 7,6 мес, в группе паклитаксела – 9,4 мес.

В недавно проведенном ретроспективном анализе 197 больных, предварительно получавших терапию антрациклинами, таксанами и/или винорельбином (Французская благотворительная программа) [27], многофакторный анализ выявил взаимосвязь положительного ответа на терапию капецитабином и показателя выживаемости больных (относительный риск – ОР – 5,2; 95% ДИ 2,0–13,6; $p=0,001$). В другом ретроспективном исследовании, которое включало 113 больных, резистентных к антрациклинам и таксанам [52], сообщалось, что МОВ больных на фоне монотерапии капецитабином была достоверно больше, чем в группе больных, получавших монотерапию винорельбином (6,2 мес против 3,4 мес; $p<0,0001$).

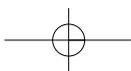
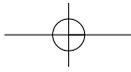
Выявление целевой группы пациентов, наиболее чувствительной к терапии капецитабином, может существенно улучшить эти показатели. Онкоген HER-2/neu (также известный как c-erbB-2) кодирует трансмембранные тирозинкиназные рецепторы, которые гомологичны рецептору эпидермального фактора роста [53]. Амплификация гена HER2/neu, или гиперэкспрессия белка HER-2 (p185HER2), ассоциируется с неблагоприятным прогнозом у больных РМЖ [53]. В исследовании Sezgin и соавт. [32] 58 больным метастатическим РМЖ, которые ранее получали интенсивную химиотерапию (97% ранее получали антрациклин- и таксансодержащую терапию либо в качестве адъювантной, либо в качестве паллиативной терапии; у 72% было проведено не менее трех предшествующих режимов), была назначена терапия капецитабином в дозе 1000 мг/м² 2 раза в день в течение 2 нед с последующим недельным перерывом с целью выявления потенциальных прогностических факторов выживаемости без прогрессирования. Больные с гиперэкспрессией HER-2/neu $\geq 2+$, определяемой посредством иммуногистохимического анализа, имели достоверно более низкий показатель выживаемости без прогрессирования, чем больные с экспрессией HER-2/neu, равной 0 или 1+ (3,7 мес против 7,4 мес; $p=0,012$) и более низкую частоту объективного эффекта (10% против 32%; $p=0,073$). Авторы делают заключение, что капецитабин имеет высокую противоопухолевую активность у больных без гиперэкспрессии рецептора HER-2 опухолью.

Безопасность

Монотерапия капецитабином хорошо переносится больными, ранее получавшими лечение антрациклинами или таксанами по поводу метастатического РМЖ. Регистрируются частые сообщения о снижении дозы капецитабина у больных, исходно получавших стандартную дозу 1250 мг/м² 2 раза в день (с 1-го по 14-й день каждые 3 нед) [24, 28–30, 34, 40, 42, 45, 46, 50]. Обычно снижение дозы происходило на 25% и наблюдалось у 12–50% больных. Только в одном исследовании [26] сообщалось о снижении дозы при исходном использовании низких доз.

Нежелательные явления 3/4-й степени у больных, ранее получавших лечение антрациклинами или таксанами, представлены в табл. 2 [24–35, 37, 40–48, 50, 51, 54, 55]. Наиболее часто регистрировались следующие негематологические НЯ 3/4-й степени: ЛПС (медиана 13%; диапазон значений 0–42%), диарея (медиана 7,5%; диапазон значений 0–30%), тошнота (медиана 6,5%; диапазон значений 0–35%), мукозиты (медиана 6%; диапазон значений 0–12%) и рвота (медиана 4%; диапазон значений 0–19%). Развитие парестезии и нейропатии 3/4-й степени отмечено только в одной работе (27 и 4% соответственно) [46]. Гематологические НЯ 3/4-й степени встречались редко, медиана частоты нейтропении составляла 1%, а медиана частоты для тромбоцитопении, лейкопении и лимфоцитопении равнялась 0%.

В РКИ II фазы Talbot и соавт. [42] сравнили профиль безопасности монотерапии капецитабином с профилем безопасности монотерапии паклитакселом в группе больных, у которых проводимая ранее антрациклинсодержащая терапия оказалась неэффективной или они были резистентны к антрациклину, и/или у кого ранее проводилась терапия 5-ФУ. У больных на фоне монотерапии капецитабином отмечалась более низкая частота развития НЯ 3-й степени, чем в группе



больных, получавших паклитаксел (36% против 68%; $p=0,06$), хотя данные различия не достигли степени достоверности. В группе больных, получавших капецитабин, достоверно реже развивалась нейтропения 3/4-й степени (9% против 53%; $p=0,005$). Нейтропения 3-й степени также достоверно реже встречалась у больных, получавших терапию капецитабином, чем паклитакселем (0% против 26%; $p=0,016$), так же как и лейкопения 3-й степени (0% против 21%; $p=0,038$).

Часто наблюдаемое на фоне терапии капецитабином развитие ЛПС может зависеть от дозы препарата. Среди 197 больных, принимавших участие во Французской благотворительной программе [27], 20% получали дозу капецитабина 1250 мг/м² 2 раза в день, у этих больных наблюдали высокую частоту развития тяжелого ЛПС, а у больных, изначально получавших низкие дозы капецитабина, развитие ЛПС отмечено только в 2% случаев.

Пожилые больные

В ходе проведения терапии капецитабином в группе пожилых пациентов следует уделять особое внимание развитию возможных НЯ [18]. Недавние исследования, проведенные Longo и соавт. [31] и Zamoга и соавт. [28], показали, что монотерапия капецитабином в качестве второй линии терапии у пожилых больных метастатическим РМЖ эффективна и хорошо переносится. В ходе исследования частичный объективный эффект был зарегистрирован у 20–28% больных, у 44–50% больных наблюдали стабилизацию заболевания, что соответствует данным литературы по использованию монотерапии капецитабином в качестве второй линии лечения метастатического РМЖ. У больных, получавших капецитабин в дозе 1250 мг/м² 2 раза в день [28], в ходе терапии проводили снижение дозы, в то же время в группе больных, получавших капецитабин в дозе 1000 мг/м² 2 раза в день, редукции дозы не требовалось [31]. Частота ЛПС 3-й степени была выше при назначении дозы 1250 мг/м² 2 раза в день, чем при назначении дозы 1000 мг/м² 2 раза в день (18% против 7%), как и частота мукозитов 3/4-й степени (12% против 7%). Не было зарегистрировано ни одного случая диареи 3/4-й степени или гематологической токсичности в обеих группах больных с разным режимом дозирования.

В инструкции по медицинскому применению препарата капецитабин, предназначенной для распространения в США, рекомендовано соблюдать осторожность при выборе дозы капецитабина у больных с умеренным или тяжелым нарушением функции почек, а также у пациентов, получающих сопутствующую терапию варфаринем.

Качество жизни (КЖ)

Показано, что монотерапия капецитабином достоверно улучшает КЖ больных, ранее получавших лечение по поводу метастатического РМЖ. В исследовании Jakob и соавт. [43], в котором у 12 больных метастатическим РМЖ проводили стандартную схему терапии капецитабином, наблюдали улучшение КЖ у 50% пациентов. Оценку КЖ проводили посредством опросника, разработанного Европейской организацией по исследованию и лечению рака (EORTC QLQ). В недавно опубликованном исследовании Fumoleau и соавт. [30], в котором приняли участие 119 больных, резистентных к антрациклинам и таксанам, использовали аналогичный режим дозирования капецитабина и метод оценки КЖ. По результатам исследования наблюдали достоверное улучшение общего состояния больных (увеличение составило 10 баллов) после проведения 6–12 лечебных циклов.

Существует ряд публикаций по результатам крупномасштабного исследования КЖ, проведенного в Бразилии [56–59]. В последней работе отражены данные 611 больных с метастатическим РМЖ, резистентным к терапии антрациклинами и/или таксанами. В ходе исследования пациенты получали стандартный режим терапии капецитабином, оценку КЖ больных проводили в исходном состоянии, на 7, 13-й неделе и в конце лечения, используя систему опросников EORTC QLQ и BR-38 [56, 60, 61]. Улучшение КЖ определяли как увеличение показателей до 10 баллов и более, а ухудшение КЖ – как снижение показателей до 10 баллов и ниже от исходного уровня при плановых визитах больного. Пероральная терапия капецитабином привела к достоверному улучшению общего состояния больных ($p<0,0001$),

физического ($p=0,049$), ролевого ($p<0,0001$), эмоционального ($p<0,0001$) и социального функционирования ($p=0,015$), увеличению физической самооценки ($p<0,0001$), сексуального удовлетворения ($p=0,015$), оценки финансового положения ($p=0,002$) и планирования будущего ($p<0,0001$). На фоне приема капецитабина регистрировалось снижение выраженности побочных эффектов системной химиотерапии ($p<0,0001$), таких как слабость ($p=0,003$), тошнота и/или рвота ($p<0,0001$), боль ($p<0,0001$), бессонница ($p<0,0001$), потеря аппетита ($p<0,0001$), запор ($p<0,0001$), диарея ($p=0,005$), алопеция ($p<0,0001$), симптомов функциональных нарушений верхних конечностей ($p=0,0085$). Примерно 70–80% больных сообщили об улучшении или сохранении КЖ во время лечения капецитабином при сопутствующей регистрации статистически достоверного улучшения на плановых визитах в клинику.

Применение капецитабина в качестве адьювантной терапии РМЖ

В исследовании Kimishima и соавт. [63] 1088 больных РМЖ I или II стадии в послеоперационном периоде получили терапию 5'ДФУР (переходная форма капецитабина) вместе с циклофосфамидом или без него. Выживаемость без признаков заболевания была достоверно выше в группе больных, получавших комбинированную терапию 5'ДФУР/циклофосфамидом, чем в группе больных, получавших монотерапию 5'ДФУР ($p=0,021$). В группе больных, получавших терапию 5'ДФУР/циклофосфамидом, также была выше частота 5-летней выживаемости без признаков заболевания (72% против 67%). Частота развития НЯ 3/4-й степени достоверно не различалась в сравниваемых группах больных.

В настоящее время проводится активное изучение монотерапии капецитабином в качестве адьювантного средства терапии РМЖ. Исследование 49 907 Исследовательской группы В по изучению рака и лейкемии является открытым рандомизированным многоцентровым исследованием III фазы, в которое планируется включить 600–1800 больных в возрасте 65 лет и старше с локальным или местно-распространенным РМЖ. Основной целью данного исследования является сравнение эффективности и безопасности монотерапии капецитабином со стандартными схемами химиотерапии – CMF и AC (доксорубин + циклофосфамид). В первой группе больных капецитабин назначали перорально в дозе 1000 мг/м² 2 раза в день в течение 2 нед с последующим недельным перерывом, в течение 12 нед; во второй группе больных назначали либо перорально циклофосфамид в дозе 100 мг/м² с 1-го по 14-й день, парентерально метотрексат в дозе 40 мг/м² на 1-й и 8-й дни и парентерально 5-ФУ в дозе 600 мг/м² на 1-й и 8-й дни 4-недельных циклов, либо парентерально доксорубин в дозе 60 мг/м² на 1-й день и циклофосфамид в дозе 600 мг/м² на 1-й день 3-недельных циклов, в течение 12 нед (см. рисунок).

Исследование 49 907 Исследовательской группы В по изучению рака и лейкемии – открытое рандомизированное многоцентровое исследование III фазы, в которое планируется включить 600–1800 больных в возрасте 65 лет и старше с локальным или местно-распространенным РМЖ.

Заключение

В настоящее время наряду с изучением капецитабина в режиме монотерапии идет его активное изучение в составе комбинированных схем лечения РМЖ. В последние годы в центральной печати появился ряд публикаций, посвященных применению капецитабина в комбинации с винорельбином [64–70], таксанами [71–77], гемцитабином [78,79], бевацизумабом [36], эрлотинином [80] и оксалиплатином [81]. Продолжаются исследования 49 907 Исследовательской группы В по изучению рака и лейкемии и 01-062 Американской онкологической группы, в ходе которых проводят сравнительную оценку комбинированной терапии капецитабином и доцетакселем и монотерапии доцетакселем в качестве адьювантной терапии РМЖ. В ходе клинического исследования Немецкой исследовательской группы AGO изучается адьювантное применение капецитабина у пожилых больных РМЖ в сравнении с группой пациентов, не получающих лечения [82]. Согласно опубликованным данным, комбинированная терапия капецитабином и трастузумабом продемон-

стрировала высокую активность и безопасность в качестве первой или второй линии лечения больных метастатическим РМЖ с гиперэкспрессией HER-2 [83, 84].

Таким образом, можно сделать вывод, что монотерапия капецитабином является эффективным и безопасным режимом терапии метастатического РМЖ, который улучшает КЖ больных, ранее получавших противоопухолевое лечение. Обнадёживающие результаты во второй линии терапии способствовали началу клинического изучения препарата в качестве терапии первой линии, продемонстрировав высокие показатели эффективности и безопасности. Положительные результаты лечения, полученные у пожилых больных метастатическим РМЖ, в свою очередь инициировали изучение капецитабина в адъювантном режиме. В настоящее время идет активное изучение капецитабина в качестве основного компонента химиотерапии РМЖ.

Литература

1. American Cancer Society. Cancer Facts and Figures 2005. Available at <http://www.cancer.org/down/loads/STT/CAFF2005f4PWSecured.pdf>. Accessed March 23, 2006.
2. National Comprehensive Cancer Network. Clinical Practice Guidelines in Oncology: Breast Cancer. Version 1. Available at http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/breast.pdf. Accessed March 23, 2006.
3. Paridaens R, Biganzoli L, Bruining P et al. Paclitaxel versus doxorubicin as first-line single-agent chemotherapy for metastatic breast cancer: a European Organization for Research and Treatment of Cancer randomized study with cross-over. *J Clin Oncol* 2000; 18: 724–33.
4. Sledge GW, Neuberg D, Bernardo P et al. Phase III trial of doxorubicin, paclitaxel, and the combination of doxorubicin and paclitaxel as front-line chemotherapy for metastatic breast cancer: an intergroup trial (E1193). *J Clin Oncol* 2003; 21: 588–92.
5. Bishop JP, Dewar L, Toner GC et al. Initial paclitaxel improves outcome compared with CMFP combination chemotherapy as front-line therapy in untreated metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 1999; 17: 2355–64.
6. Nabholz JM, Sem HJ, Bezudova WR et al. Prospective randomized trial of docetaxel versus mitomycin plus vinblastine in patients with metastatic breast cancer progressing despite previous anthracycline-containing chemotherapy. 304 Study Group. *J Clin Oncol* 1999; 17: 1413–24.
7. Sjostrom J, Blomquist C, Mouridsen H et al. Docetaxel compared with sequential methotrexate and 5-fluorouracil in patients with advanced breast cancer after anthracycline failure: a randomized phase III study with crossover on progression by the Scandinavian Breast Group. *Eur J Cancer* 1999; 35: 1194–201.
8. Bonnetterre J, Roche H, Monnier A et al. Docetaxel vs 5-fluorouracil plus vinorelbine in metastatic breast cancer after anthracycline therapy failure. *Br J Cancer* 2002; 87: 1210–5.
9. Margolin KA, Doroshow JH, Akman SA et al. Effective initial therapy of advanced breast cancer with fluorouracil and high-dose, continuous infusion calcium leucovorin. *J Clin Oncol* 1992; 10: 1278–83.
10. Doroshow JH, Leong L, Margolin K et al. Refractory metastatic breast cancer: salvage therapy with fluorouracil and high-dose continuous infusion leucovorin calcium. *J Clin Oncol* 1989; 7: 439–44.
11. Loprinzi CL, Ingle IN, Schaid DJ et al. 5-Fluorouracil plus leucovorin in women with metastatic breast cancer: A phase II study. *Am J Clin Oncol* 1991; 14: 30–2.
12. Swain SM, Lippman ME, Egan EF et al. Fluorouracil and high-dose leucovorin in previously treated patients with metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 1989; 7: 890–9.
13. Cameron DA, Gabra H, Leonard RC. Continuous 5-fluorouracil in the treatment of breast cancer. *Br J Cancer* 1994; 70: 120–4.
14. Miwa M, Ura M, Nishida M et al. Design of a novel oral fluoropyrimidine carbamate, capecitabine, which generates 5-fluorouracil selectively in tumors by enzymes concentrated in human liver and cancer tissue. *Eur J Cancer* 1998; 34: 1274–81.
15. Schuller J, Cassidy J, Dumont E et al. Preferential activation of capecitabine in tumor following oral administration in colorectal cancer patients. *Cancer Chemother Pharmacol* 2000; 45: 291–7.
16. Liu G, Franssen E, Fitch MI et al. Patient preferences for oral versus intravenous palliative chemotherapy. *J Clin Oncol* 1997; 15: 110–5.
17. Borner M, Sebsjfski P, de Wit R et al. A randomized crossover trial comparing oral UFT (uracil/tegafur) + leucovorin (LV) and intravenous fluorouracil (FU) + LV for patient preference and pharmacokinetics in advanced colorectal cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2000; 19: 191a.
18. Roche Laboratories Inc. Xeloda (capecitabine) Tablets Prescribing Information. Available at <http://www.rocheusa.com/products/xeloda/pi.pdf>. Accessed March 23, 2006.
19. Wilson E. Probable inference, the law of succession, and statistical inference. *J Am Stat Assoc* 1927; 22: 209–12.
20. O'Shaughnessy JA, Blum J, Moiseyenko V et al. Randomized, open-label, phase II trial of oral capecitabine (Xeloda) versus 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.
21. Minea L, Stanculeanu DL, Cringeanu A et al. Capecitabine monotherapy for elderly patients with metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2004; 22(suppl. 14): 76s.
22. 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.
23. 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.
24. Lee SH, Lee J, Park J et al. Capecitabine monotherapy in patients with anthracycline- and taxane-pretreated metastatic breast cancer. *Med Oncol* 2004; 21: 223–1.
25. Kuminda J, Haryadi A, Arayandono T et al. Efficacy of capecitabine (X) monotherapy in the anthracycline-pretreated metastatic breast cancer (MBC) preliminary results of phase II study (experience in a single institution). *Ann Oncol* 2004; 15(suppl. 3): iii41.
26. Portela C, Costa N, Pereira D et al. Treatment of metastatic breast cancer with capecitabine-one centre experience. *Ann Oncol* 2004; 15(suppl. 3): iii48.
27. Pienga JY, Fumoleau P, Breuer 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.

28. Zamora P, Alvarez de Mon M, Calvo L et al. Capecitabine (X) in elderly patients with metastatic breast cancer. *Ann Oncol* 2004; 15(suppl. 3): iii40.
29. Wist Ell, Sommer HH, Ostenstad B et al. Oral capecitabine in anthracycline- and taxane-pretreated advanced/metastatic breast cancer. *Acta Oncol* 2004; 43: 186–9.
30. Fumoleau P, Lartigier R, Clippe C et al. Multicenter, phase II study evaluating capecitabine monotherapy in patients with anthracycline- and taxane-pretreated metastatic breast cancer. *Eur J Cancer* 2004; 40: 536–42.
31. Longo P, Magnolfi E, Borgomastro A et al. Capecitabine (X) in elderly patients (pts) with hormone-refractory metastatic breast cancer (MBC). *J Clin Oncol* 2004; 22(suppl. 14S): 86s.
32. Sezgin VC, Sanli UA, Karabulut B et al. Capecitabine (X1 monotherapy in patients (pts) with pretreated metastatic breast cancer (MBC): is response correlated to *cerbB-2* expression? *J Clin Oncol* 2004; 22(suppl. 14): 66.
33. Vaid AK, Gupta S, Doval DC et al. Capecitabine: Single institution experience from North India in metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2004; 22(suppl. 14): 80.
34. Reichardt P, Von Minckwitz G, Thuss-Patience PC et al. Multicenter phase II study of oral capecitabine (Xeloda®) in patients with metastatic breast cancer relapsing after treatment with a taxane-containing therapy. *Ann Oncol* 2003; 14: 1227–33.
35. Bauer-Kosinka B, Glogotuska I, Lemanska I et al. Capecitabine monotherapy in the treatment of patients with chemotherapy pre-treated metastatic breast cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003; 22: 80.
36. Hillman K, Koepfen H, Tobin P et al. The role of VEGF expression in response to bevacizumab plus capecitabine in metastatic breast cancer (MBC). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003; 22: 191.
37. Chu D, Li W. Capecitabine is effective and very well tolerated in Chinese patients with pretreated advanced or relapsed breast carcinoma. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003; 22: 60.
38. Soto C, Reyes S, Delgado F et al. Capecitabine (X) plus docetaxel (T) versus capecitabine plus paclitaxel (P) versus sequential capecitabine then taxane in anthracycline-pretreated patients with metastatic breast cancer: early results. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003; 22: 8.
39. Torrecillas L, Cortes P, Tokunaga C et al. Capecitabine monotherapy or combined with taxanes: early results in quality of life in patients with metastatic breast cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003; 22: 749.
40. Venturini M, Bell R, Paridaens R et al. Capecitabine monotherapy is active, well tolerated and provides convenient outpatient therapy for patients with taxane-pretreated advanced breast cancer: findings from an expanded access program. *Eur J Cancer Suppl* 2003; 1: S137.
41. Bulusu V, Le Vay J, Hockney R et al. Oral capecitabine monotherapy in taxane and anthracycline pretreated metastatic breast cancer (MBC): Suffolk Oncology Centre experience. *Eur J Cancer Suppl* 2003; 1: S140.
42. Talbot DC, Moiseyenko V, Van Belle S et al. Randomized, 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.
43. Jakob A, Bokemeyer C, Knop S et al. Capecitabine in patients with breast cancer relapsing after high-dose chemotherapy plus autologous peripheral stem cell transplantation – a phase II study. *Anticancer Drugs* 2002; 13: 405–10.
44. Semiglazov T, Gershanovich M, Semiglazov V. Oral capecitabine (Xeloda) in the treatment of anthracycline-refractory, anthracycline and docetaxel-refractory metastatic breast cancer (MBC). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002; 21: 62b.
45. Nadal J, Viniegra M, O'Connor J et al. Capecitabine is active as oral treatment for metastatic breast cancer (MBC): a single institutional experience. *Ann Oncol* 2004; 13(suppl. 5): 68.
46. Blum JL, Dieras V, Lo Russo PM et al. Multicenter, phase II study of capecitabine in taxane-pretreated metastatic breast carcinoma patients. *Cancer* 2001; 92: 1759–68.
47. Kusama M, Sano M, Ikeda T et al. A phase II study of Xeloda (capecitabine) in patients with advanced/metastatic breast carcinoma: the Cooperative Study Group of Capecitabine for Breast Carcinoma. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2001; 20: 44b.
48. Watanabe T, Katsumata N, Sasaki Y et al. A multicenter phase II trial of Xeloda (capecitabine) in patients with docetaxel-refractory advanced/metastatic breast cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2001; 20: 61b.
49. Cervantes G, Torrecillas L, Erazo A et al. Capecitabine (XELODA) as treatment after failure to taxanes for metastatic breast cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2000; 19: 121a.
50. Wong Z, Wong K, Chew L et al. Capecitabine as an oral chemotherapeutic agent in the treatment of refractory metastatic breast carcinoma (MBC). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2000; 19: 120a.
51. Blum JL, Jones SE, Buzdar AU et al. Multicenter phase II study of capecitabine in paclitaxel-refractory metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 1999; 17: 485–93.
52. Verma S, Clemons M, Dranitsaris G et al. Survival differences observed in anthracycline and taxane refractory metastatic breast cancer patients treated with capecitabine when compared with vinorelbine. Available at <http://www.sabcs.org/SymposiumOnline/index.asp#abstracts>. Accessed March 23, 2006.
53. Ross JS, Fletcher JA, Linette GP et al. The HER-2/neu gene and protein in breast cancer 2003: biomarker and target of therapy. *The Oncologist* 2003; 8: 307–25.
54. Lartigier R, Etienne MC, Morlot P et al. Prospective analysis of dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD) activity predicting capecitabine-related toxicities in metastatic breast cancer patients. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2004; 22: 134.
55. Sudaram S, Lancaster D, Silva J et al. Oral capecitabine is an active and well tolerated primary palliative treatment in palliative with metastatic breast cancer who progress after high dose chemotherapy and autologous stem cell support. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2000; 19: 58a.
56. Segalla JGM, Oliveira CT, Lago S et al. Effect of capecitabine (X) on quality of life (QoL) in patients (pts) with metastatic breast cancer (MBC). *J Clin Oncol* 2004; 22(suppl. 14): 761s.
57. Segalla JGM, Oliveira C, Lago S et al. Quality of Life (QoL) in patients with metastatic breast cancer (MBC) treated with capecitabine (Xeloda). *Eur J Cancer Suppl* 2003; 1: S136.
58. Beato CAM, Federico MH, Van Eyil B et al. Effects of capecitabine (X) on quality of life (QoL) in patients (pts) with metastatic colorectal cancer (MCRC). *J Clin Oncol* 2004; 22(suppl. 14): 758s.
59. Lago S. Quality of life (QoL) in patients with metastatic breast cancer (MBC) taking Xeloda (capecitabine). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003; 22: 745.
60. Segalla J, Oliveira C, Cabral S et al. Capecitabine (X) improves quality of life (QoL) in patients (pts) with metastatic breast cancer (MBC). Available at <http://www.sabcs.org/symposiumOnline/index.asp#abstracts>. Accessed March 23, 2006.
61. Segalla JM, Oliveira CT, Lago S et al. Quality of life (QoL) improvements in patients (pts) with metastatic breast cancer (MBC) treated with capecitabine (X). *Ann Oncol* 2004; 15(suppl. 3): 170.
62. Baran R, Dupere W, Susan M et al. Clinical and economic outcomes associated with metastatic breast cancer in managed care populations: capecitabine (Xeloda) versus comparison therapies. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002; 21: 33b.
63. Kimishima I, Tomiyaga T, Hiroki K et al. Randomized controlled trial compar-

- ing oral doxifluridine (an intermediate metabolite of capecitabine) plus oral cyclophosphamide with doxifluridine in node positive breast cancer patients after curative resection. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002; 21: 47a.
64. Xu B, Tian L, Wu Q et al. Capecitabine (X) combined with vinorelbine (V) in Chinese patients (pts) with metastatic breast cancer (MBC). *J Clin Oncol* 2004; 22(suppl. 14): 62s.
65. Clemons MJ, Verma S, Leung V et al. Palliative chemotherapy with vinorelbine or capecitabine in women with anthracycline and taxane refractory metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2004; 22(suppl. 14): 70s.
66. Estevez LG, Batista N, Sanchez-Rovira P et al. Phase II study with the combination of capecitabine (C) and vinorelbine (V) in metastatic breast cancer (MBC) previously treated with anthracyclines and taxanes. *J Clin Oncol* 2004; 22(suppl. 14): 63s.
67. Gligorv J, Beerblock K, Selle F et al. Capecitabine and oral vinorelbine in metastatic breast cancer: preliminary experience. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003; 22: 88.
68. Ghosn M, Cbabine G, Kattan J et al. Phase II study of sequential administration of vinorelbine capecitabine combination followed by weekly docetaxel as first line chemotherapy for advanced breast cancer. *J Clin Oncol* 2004; 22 (14S): 80s.
69. Ahn JH, Kim SB, Kim TW et al. Capecitabine and vinorelbine in patients with metastatic breast cancer previously treated with anthracycline and taxane. *J Korean Med Sci* 2004; 19: 547-53.
70. Stuart N, Bishop JL, Johnson SRD et al. Vinorelbine and capecitabine (VX) for advanced breast cancer: a phase II study showing good activity and potential for further development. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003; 22: 46.
71. Llorca C, Mayordomo E, Ardover I et al. Activity and safety of biweekly docetaxel plus capecitabine as first-line treatment for patients with metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2004; 22(suppl. 14): 73s.
72. Chun JH, Lee HG, Lee ES et al. Frontline docetaxel (T)/capecitabine (X) combination therapy in patients (pts) with metastatic breast cancer (MBC): a phase II study. *J Clin Oncol* 2004; 22(suppl. 14): 71s.
73. Bellet M, Munoz M, Pelegri A et al. Phase II study of capecitabine (C) in combination with docetaxel (D) as neoadjuvant treatment in patients with locally advanced breast cancer (IIA and IIIB stage). *J Clin Oncol* 2004; 22(suppl. 14): 64s.
74. Soto C, Reyes S, Delgado F et al. Capecitabine (X) plus docetaxel (T) vs capecitabine plus paclitaxel (P) vs sequential capecitabine then taxane in anthracycline pretreated patients (pts) with metastatic breast cancer: early results. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003; 22: 8.
75. Malfair-Taylor S, Verma S, Barnett J et al. Cost-effective analysis of capecitabine and docetaxel (DC) versus taxanes alone in the treatment of anthracycline resistant metastatic breast cancer (MBC): perspectives from two Canadian provinces. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003; 22: 558.
76. Mackey JR, Tonkin K, Scarfe AG et al. Final results of a phase II clinical trial of weekly docetaxel (T) in combination with capecitabine (X) in anthracycline pretreated metastatic breast cancer (MBC). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003; 22: 42.
77. Ramaswamy B, Rhoades CA, Kendra KL et al. Phase II trial of weekly docetaxel (D) and prolonged capecitabine (C) in metastatic breast cancer (MBC) patients (pts). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003; 22: 59.
78. Andres R, Mayordomo J, Isla D et al. Capecitabine plus gemcitabine is an active combination for patients with metastatic breast cancer refractory to anthracyclines and taxanes. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003; 22: 89.
79. Manga G, Lopez-Criado P, Mendez M et al. Gemcitabine (G) plus capecitabine (C) in previously treated metastatic breast cancer (MBC) patients: results from a phase II GOTT trial. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003; 22: 66.
80. Venturini M, Catzeddu T, Del Mastro L et al. Erlotinib given sequentially to capecitabine and vinorelbine as first-second chemotherapy in metastatic breast cancer patients: a dose finding study. *J Clin Oncol* 2004; 22(suppl. 14): 84s.
81. Gebbia N, Fulfaro F, Badalamenti G et al. A phase 2 study of oxaliplatin (O) - capecitabine (C) chemotherapy in metastatic breast cancer (MBC) patients pretreated with anthracyclines and taxanes. *J Clin Oncol* 2004; 22(suppl. 14): 53s.
82. Biganzoli L, Aapro M. Elderly breast cancer patients: adjuvant chemotherapy and adjuvant endocrine therapy. *Gynakol Geburtshilfliche Rundsch* 2005; 45: 137-42.
83. Yamamoto T, Iwase S, Kitamura K et al. Multicenter phase II study of trastuzumab (H) and capecitabine (X) as first- or second-line treatment in HER2 over-expressing metastatic breast cancer (Japan Breast Cancer Study Group: JBCSG-003). *J Clin Oncol* 2005; 23: 78s.
84. Schaller G, Bangemann N, Weber J et al. Efficacy and safety of trastuzumab plus capecitabine in a German multicentre phase II study of pretreated metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23: 57s.

Авастин в первой линии терапии метастатического рака молочной железы

L.J.Scott

Окленд, Новая Зеландия; Коншохокен, Пенсильвания, США
Drugs 2007; 67 (12). 2007 Adis Data Information BV

Абстракт

Бевацизумаб, гуманизированное рекомбинантное моноклональное антитело к фактору роста эндотелия сосудов, одобрен в Европе в качестве препарата первой линии терапии метастатического рака молочной железы (PMЖ), метастатического колоректального рака (KPP), мелкоклеточного рака легкого (НМРЛ) и рака почки. В США бевацизумаб зарегистрирован для применения при метастатическом KPP, НМРЛ, метастатическом PMЖ и раке почки в качестве препарата первой линии терапии.

В базовом исследовании E2100 с участием более чем 700 не получавших ранее лечение больных местно-распространенным или метастатическим PMЖ было отмечено статистически и клинически значимое увеличение медианы выживаемости без прогрессирования в группе пациенток, получавших комбинированную терапию бевацизумабом и паклитакселом, по сравнению с больными, получавшими монотерапию паклитакселом (13,3 мес против 6,7 мес, отношение рисков 0,48; $p < 0,001$; основная цель исследования).

В группе комбинированной терапии (бевацизумаб+паклитаксел) показатель частоты объективного эффекта более чем в 2 раза превышал аналогичный показатель в группе монотерапии паклитакселом; также в группе комбинированного лечения наблюдалась тенденция к увеличению медианы общей выживаемости – 25,7 мес против 23,8 мес, хотя разница показателей и не достигла степени достоверности.

В ходе исследования продемонстрирован приемлемый профиль безопасности в группе комбинированной терапии, большинство зарегистрированных нежелательных явлений было легкой или средней степени тяжести.

PMЖ занимает первое место по распространенности среди злокачественных новообразований у женщин и составляет примерно 15% от общей онкологической заболеваемости у женщин в мире [1] и примерно 33% в США [2]. Хирургическое удаление опухоли является предпочтительным методом лечения при локализованном PMЖ, его сочетание с системной терапией (включая химиотерапию, биотерапию и гормональную терапию) применяются при местно-распространенном PMЖ [2, 3]. При местно-распространенной форме заболевания прогноз обычно неблагоприятный, показатель 5-летней выживаемости у этих больных составляет 26% [2].

В последнее время в центре внимания фармакотерапии местно-распространенной и метастатической форм рака находится разработка препаратов, которые целенаправленно воздействуют на специфические биологические процессы и сигнальные пути в опухоли, чтобы вызвать ее регрессию или деструкцию [4]. Ангиогенез крайне важен для роста и метастазирования солидных злокачественных опухолей, причем мощным стимулятором и ключевым медиатором ангиогенеза опухоли является фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) [5, 6]. Поэтому в последнее время VEGF был признан потенциальной мишенью для терапии солидных опухолей [4]. Его гиперэкспрессия при PMЖ является индикатором неблагоприятного прогноза и низкого показателя выживаемости [7].

Бевацизумаб (Авастин) представляет собой рекомбинантные гуманизированные моноклональные антитела класса IgG1 к VEGF, которые не дают

VEGF связываться с его рецептором и таким образом подавляют ангиогенез и рост опухоли [8, 9]. Обзор по использованию бевацизумаба в качестве препарата первой линии терапии метастатического KPP (одобрено в США и странах Евросоюза), НМРЛ (одобрено в США и странах Евросоюза) и метастатического PMЖ (одобрено в США и странах Евросоюза) уже был опубликован в журнале "American Journal of Cancer" [10]. В центре внимания в данном обзоре находится применение бевацизумаба в комбинации с паклитакселом в качестве препарата первой линии терапии у больных местно-распространенным или метастатическим PMЖ, а также представлен краткий обзор его фармакологического профиля.

Фармакодинамический профиль

Бевацизумаб получен из мышшиных моноклональных антител к VEGF, которые были гуманизированы (содержат 93% человеческого компонента) путем включения мишерного VEGF-связывающего компонента в каркас человеческого IgG (см. рисунок) [11, 12]. Связывание бевацизумаба с растворимой формой VEGF *in vitro* ингибирует биологическую активность VEGF, что проявляется подавлением ангиогенеза и роста опухоли [13].

Механизм действия

В нескольких исследованиях *in vitro* бевацизумаб вызывал дозозависимое ингибирование VEGF-индуцированной пролиферации, миграции и выживаемости клеток эндотелия сосудов и повышал проницаемость этих клеток путем предупреждения связывания растворимой формы VEGF с рецепторами на поверхности эндотелиальных клеток [11, 13]. Например, при концентрациях бевацизумаба около 0,3 и 3,0 нмоль/л рост культуры бычьих эндотелиальных клеток капилляров блокировался на 50 и 90% соответственно [11].

Бевацизумаб не вызывает комплемент-опосредованной или антитело-зависимой цитотоксичности в VEGF-продуцирующих или злокачественных клетках-мишенях [13].

Доинформационные данные также указывают на то, что применение бевацизумаба может скорректировать нарушение кровотока, связанное с расширением и дезорганизацией сосудов в опухоли, улучшая, таким образом, проникновение других противоопухолевых препаратов [14]. В экспериментах на голых мышках с перевитым колоректальным раком человека после 7 дней лечения бевацизумабом было выявлено значительное снижение плотности микроциркуляторного русла в опухоли. Следует от-