

## КСЕЛОДА (КАПЕЦИТАБИН) В ЛЕЧЕНИИ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Н.Н. Семенов

Отделение химиотерапии и комбинированного  
лечения злокачественных опухолей ГУ РОНЦ  
им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва

*Рассматриваются результаты исследований эффективности Кселоды (капецитабина) при различных вариантах местнораспространенного и метастатического рака молочной железы. Доказана целесообразность сочетанного применения Кселоды с таксанами, винорелбином и препаратами "таргетной" терапии, прежде всего Герцептином (трастузумабом).*

**З**а последние 5–7 лет Кселода (капецитабин) из лекарственного средства, являвшегося предметом исследований, стала одним из препаратов выбора при химиотерапии рака молочной железы (РМЖ) наряду с антрациклинами, таксанами и винорелбином.

Эффективность монотерапии Кселодой у больных РМЖ показана еще в 1999–2002 гг. в четырех исследованиях с участием более 500 пациенток, ранее получавших таксаны [1–4]. Большинство из этих больных также получали антрациклины. Общая эффективность Кселоды в указанных исследованиях составляла от 15 до 28 % при длительности эффекта от 3,0 до 4,6 месяца.

### Кселода и таксаны

В небольшом рандомизированном исследовании Talbot D. и соавт. (2002) [5] с участием 42 больных метастатическим РМЖ, резистентных к антрациклинам, эффективность монотерапии Кселодой была оценена в сравнении с паклитакселом. В этой работе была продемонстрирована более высокая эффективность Кселоды (36 против 26 %).

В последующем на основании доклинических данных о синергичности эффектов Кселоды и таксанов при РМЖ была проведена серия исследований этой комбинации.

В рандомизированном исследовании, включившем 511 пациенток с распространенным РМЖ, получавших ранее антрациклины, комбинация Кселоды и доцетаксела

продемонстрировала преимущества перед монотерапией доцетакселом по всем критериям эффективности. Общая эффективность составила в группе Кселоды 42 против 30 %, медиана времени до прогрессирования – 6,1 против 4,2 месяца, медиана общей выживаемости – 14,5 против 11,5 месяца [6].

Сравнительные исследования комбинации Кселоды и таксанов с антрациклинсодержащими режимами в 1-й линии терапии проведены Mavroudis D. и соавт. (2005) и Luesck H. и соавт. (2006) [7, 8].

В рандомизированном исследовании Mavroudis D. и соавт. у 221 пациентки с местнораспространенным или метастатическим РМЖ оценивали эффективность комбинаций Кселода/доцетаксел и эписурубицин/доцетаксел. Показана сходная эффективность этих режимов. Общий эффект составил в обеих группах 49 %, медиана времени до прогрессирования – 9,8 и 11,1, медиана общей выживаемости – 35,0 и 32,0 месяца соответственно.

Luesck H. и соавт. оценивали режимы эпиреубицин/паклитаксел и Кселода/паклитаксел в 1-й линии химиотерапии метастатического РМЖ у 290 больных. В этом исследовании также была продемонстрирована сходная эффективность сравниваемых режимов. Общая эффективность составила в группах 41 и 41,5 % соответственно, медиана времени до прогрессирования – 11,8 и 12,3, медиана общей выживаемости – 24,0 и 25,6 месяца.

Таким образом, комбинация Кселоды и таксанов обеспечивает при

РМЖ результаты, сравнимые с достигаемыми при применении наиболее эффективных на сегодняшний день режимов.

Высокоэффективные режимы с включением Кселоды разработаны и для неoadъювантной терапии местнораспространенного РМЖ.

Franco S.X. и соавт. [9] оценивали эффективность режима доцетаксел 30 мг/м<sup>2</sup>, карбоплатин АUC 2 в 1-й, 8-й, 15-й дни + Кселода 1250 мг/м<sup>2</sup> в 5–18-й дни каждые 28 дней на протяжении 4 курсов у 32 больных РМЖ IIa–IIIc стадий. Полная клиническая ремиссия достигнута у 53 % больных, полная морфологическая ремиссия – у 32 %. Дополнительно у 28 % пациенток отмечен лекарственный патоморфоз III степени.

В исследовании Lu Y.S. и соавт. [10] оценены 24 пациентки с местнораспространенным РМЖ, получившие четыре цикла химиотерапии доцетаксел 60 мг/м<sup>2</sup>, цисплатин 50 мг/м<sup>2</sup> в 1-й день + Кселода 1800 мг/м<sup>2</sup> в 1–14-й дни с недельным перерывом. Полный клинический эффект наблюдался у 25 % больных, частичный – у 75 %. Полная морфологическая ремиссия была достигнута в 21 % случаев.

Не уменьшается интерес к попыткам определить взаимосвязь клинического эффекта и экспрессии ключевых ферментов, участвующих в метаболизме Кселоды и фторурацила. К числу этих энзимов относятся тимидинфосфорилаза (образование фторурацила в опухоли), дигидропиримидиндегидрогеназа (инактивация фторурацила)

и тимидилатсинтетаза (основная мишень фторурацила).

Puglisi F. и соавт. [11] оценили эффективность доцетаксела 36 мг/м<sup>2</sup> в 1-й, 8-й, 15-й дни и Кселоды 1250 мг/м<sup>2</sup> в 8–21-й дни 4-недельного цикла у 47 больных метастатическим РМЖ. Общий эффект составил 51 %, дополнительно у 30 % пациенток отмечена длительная стабилизация. Медиана времени до прогрессирования составила 6, а медиана общей выживаемости – 17 месяцев. Важность этого исследования состоит в том, что в нем была проведена корреляция между клинической эффективностью и экспрессией (определенной иммуногистохимически) ключевого фермента метаболизма Кселоды – тимидинфосфорилазы. Показано значительное увеличение общей выживаемости в группе больных с гиперэкспрессией тимидинфосфорилазы ( $p = 0,009$ ). Данные по эффективности представлены не были.

Bellet M. и соавт. [12] в аналогичном исследовании оценили эффективность режима Кселода + доцетаксел у 32 больных РМЖ IIIa/IIIb стадий в неoadьювантном режиме. Показана тесная корреляция частоты достижения полной морфологической ремиссии и гиперэкспрессии тимидинфосфорилазы в сочетании с низким уровнем дигидропиримидиндегидрогеназы.

### Кселода и винорелбин

Винорелбин считается одним из препаратов выбора при лечении РМЖ. В основном его применяют при резистентности к антрациклинам и таксанам. В последнее время отмечают высокую эффективность лечения при комбинации винорелбина с Кселодой.

Estevez L.G. и соавт. [13] оценили комбинацию Кселода 2000 мг/м<sup>2</sup> в 1–14-й дни и винорелбина 25 мг/м<sup>2</sup> в 1-й и 8-й дни (каждые 3 недели) у больных РМЖ, ранее получавших антрациклины и таксаны. Общая эффективность данной схемы составила 50 %.

Аналогичное исследование провели Nole F. и соавт. [14] у 45 боль-

ных РМЖ. Общая эффективность режима составила 37 % с медианой времени до прогрессирования 6,3 месяца.

Исследование SAKK 25/99 показало высокую эффективность и умеренную токсичность указанного режима в 1-й линии у 60 пожилых (средний возраст – 72 года) больных РМЖ [15]. Пациентки получали Кселоду 2000 мг/м<sup>2</sup> в 1–14-й дни и винорелбин 20 мг/м<sup>2</sup> в 1-й и 8-й дни 3-недельного цикла. Общая эффективность у больных с костными метастазами составила 43 %, а без костных метастазов – 57 %, медиана времени до прогрессирования достигала в этих подгруппах 4,3 и 7,0 месяцев соответственно. Из побочных эффектов в основном отмечена нейтропения, развившаяся у 40 % больных. Эпизодов фебрильной нейтропении не наблюдалось.

Таким образом, при метастатическом РМЖ комбинация Кселоды с винорелбином также может быть признана эффективной и безопасной как у пациенток, ранее получавших таксаны и антрациклины, так и в 1-й линии терапии в определенной группе больных.

### Кселода и препараты “таргетной” терапии

Обнадеживающие результаты применения Кселоды при РМЖ в монотерапии и комбинациях с таксанами и винорелбином позволило исследовать Кселоду в комбинациях с новыми препаратами, в т. ч. с т. н. препаратами “таргетной” терапии.

Комбинация Кселоды с ингибитором тирозинкиназ HER1/HER2 лапатинибом сравнивалась с монотерапией Кселодой у 324 больных распространенным РМЖ с гиперэкспрессией HER2, резистентных к антрациклинам и таксанам, получавших ранее Герцептин. Эффективность указанных режимов составила 22 и 14 % соответственно с практическим удвоением медианы времени до прогрессирования в группе комбинированной терапии (8,4 против 4,4 месяца) [16].

Lybaert W. и соавт. [17] провели исследование, в котором больные местнораспространенным РМЖ (T4 и/или N2-3) получали доцетаксел 36 мг/м<sup>2</sup> в 1-й и 8-й дни и Кселоду 1800 мг/м<sup>2</sup> в 1–14-й дни каж-дого 3-недельного цикла. При HER2/neu-положительном статусе больные также получали Герцептин в 3-недельном режиме. Комбинация Герцептина, Кселоды и доцетаксела оказалась у этих больных высокоэффективной. Общий эффект составил 100 %, полная морфологическая ремиссия достигнута в 45 % случаев.

Следует отметить, что исследований с использованием внутривенной формы винорелбина в комбинации с Кселодой и Герцептином не проводилось. В то же время опубликовано несколько исследований такой комбинации с пероральной формой винорелбина [18]. Эта схема была применена Chan A. и соавт. [19] в 1-й линии терапии метастатического HER2/neu-положительно-го РМЖ. Эффективность режима составила 71 % (полный эффект – 13 %, частичный – 58 %) с длительной стабилизацией у 23 % пациенток. Контроль болезни, таким образом, осуществлен у 84 % больных.

Von Minckwitz G. и соавт. [20] в рандомизированном исследовании, включившем 156 больных метастатическим РМЖ с гиперэкспрессией HER2/neu (прогрессирование после таксанов и антрациклинов), оценили эффективность Кселоды в монотерапии в сравнении с комбинацией Кселоды и трастузумаба (Герцептина). Важно отметить, что ранее все больные получали Герцептин. Общая эффективность режимов составила 24,6 и 49,1 % соответственно, медиана времени до прогрессирования – 5,6 и 8,5, а медиана выживаемости – 19,9 и 20,6 месяца.

Таким образом, Кселода демонстрирует высокую активность в лечении различных вариантов РМЖ и в настоящее время широко используется в мировой онкологической практике.

# Кселода. Объедини свободу и эффективность



## Кселода во 2 линии терапии метастатического рака молочной железы

- Высокая эффективность у пациенток с ранее леченным метастатическим раком молочной железы<sup>1</sup>
- Преимущества пероральной терапии
- Предпочтительный профиль безопасности с минимальным проявлением алопеции и миелосупрессии<sup>1</sup>

1. 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

**Кселода®**  
капецитабин

ЗАО "Рош-Москва"  
Официальный дистрибьютор  
"Ф. Хоффманн - Ля Рош Лтд." (Швейцария)  
Россия, 107031 Москва  
Трубная площадь, дом 2  
Бизнес-центр "Неглинная Плаза"  
Тел.: + 7 (495) 229-29-99  
Факс: + 7 (495) 229-79-99  
www.roche.ru



## ЛИТЕРАТУРА

- Blum JL, et al. Capecitabine (Xeloda) in 162 patients with paclitaxel-pretreated mbc: updated results and analysis of dose modification. *J Clin Oncol* 1999;17:485.
- Blum JL, et al. A multicenter phase II trial of Xeloda in taxane-refractory metastatic breast cancer. *Cancer* 2001;92:1759–68.
- Reichardt P, et al. Capecitabine: The new standard in metastatic breast cancer failing anthracycline and taxane-containing chemotherapy? Mature results of a large multicenter phase II trial. *Eur J Cancer* 2001;37 (Suppl. 6):S191, abstr. 699.
- Fumoleau P, et al. Capecitabine (XELODA) in patients with advanced breast cancer (ABC) previously treated with anthracyclines and taxanes: results of a large phase II study. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002;20:62a, abstr. 247.
- Talbot D, 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.
- O'Shaughnessy J, 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(12):2812–23.
- Mavroudis D, et al. A Multicenter phase III trial comparing docetaxel plus epirubicin versus docetaxel plus capecitabine as first line treatment in patient with locally advanced and metastatic breast cancer. Preliminary report. *Breast Cancer Res Treat* 2005;94 (Suppl. 1):6084a.
- Lueck H, et al. Epirubicin/paclitaxel (EP) vs. capecitabine/paclitaxel (XP) in first-line metastatic breast cancer (MBC): a prospective, randomized Multicenter phase III study of the AGO breast cancer study group. *J Clin Oncol* 2006;24(Suppl. 18):517.
- Franco SX, et al. Updated results of a multicenter phase II trial of neoadjuvant docetaxel, carboplatin and capecitabine for inflammatory and locally advanced breast cancer (LABC). *J Clin Oncol* 2006;24(18S Suppl.):10685.
- Lu YS, et al. A phase II trial of docetaxel, capecitabine, and cisplatin as neoadjuvant chemotherapy for locally advanced breast cancer. *J Clin Oncol* 2005;23(16S Suppl.):861.
- Puglisi F, et al. Thymidine phosphorylase expression is associated with time to progression in patients receiving low-dose, docetaxel-modulated capecitabine for metastatic breast cancer. *Ann Oncol* 2008;19(9):1541–46.
- Bellet M, et al. Phase II study of capecitabine (C) in combination with docetaxel (D) as neoadjuvant treatment in patients with locally advanced breast cancer (IIIA and IIIB stage). Correlation between clinico-pathological response and fluoropyrimidine-enzyme profile. Early results. *J Clin Oncol* 2005 ASCO Annual Meeting Proceedings 2005;23(16S Suppl.):735.
- Estevez LG, 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 ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition) 2004;22(14S Suppl.):748.
- Nole F, et al. Capecitabine/vinorelbine: an effective and well-tolerated regimen for women with pretreated advanced-stage breast cancer. *Clin Breast Cancer* 2006;6(6):518–24.
- Hess D, 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(34):228–37.
- Geyer CE, et al. Lapatinib plus capecitabine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2006;355:2733–43.
- Lybaert W, Wildiers H, Neven P, et al. Docetaxel (T) + capecitabine (X) with or without trastuzumab (H) neoadjuvant therapy for locally advanced breast cancer (BC): Phase II study. Meeting Proceedings 43rd ASCO 2007. abstr 11042.
- Chan A, Ganju V, Becquart D, et al. Efficacy of oral vinorelbine (NVBo), capecitabine (X) and trastuzumab (H) triple combination (NVBoXH) in HER2-positive metastatic breast cancer (MBC): First results of an international phase II trial. Meeting Proceedings 43rd ASCO 2007. abstr 1052.
- Chan A, et al. Efficacy of oral vinorelbine (NVBo), capecitabine (X) and trastuzumab (H) triple combination (NVBoXH) in HER2-positive metastatic breast cancer (MBC): First results of an international phase II trial. *J Clin Oncol* 2007 ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition) 2007;25(18S Suppl.):1052
- Von Minckwitz G, et al. Capecitabine vs. capecitabine + trastuzumab in patients with HER2-positive metastatic breast cancer progressing during trastuzumab treatment: The TBP phase III study (GBG 26/BIG 3–05). *J Clin Oncol* 2008 ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition) 2008;26(15S Suppl.):1025.