

## КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

*Август Михайлович Гарин<sup>1</sup>, Алексей Георгиевич Манихас<sup>2</sup>,  
Михаил Юрьевич Бяхов<sup>3</sup>, Михаил Федорович Чежин<sup>2</sup>,  
Татьяна Владимировна Иванченко<sup>3</sup>, Курт Крейчи<sup>4</sup>,  
Вера Витальевна Карасева<sup>5</sup>, Сергей Алексеевич Тюляндин<sup>1</sup>*

### II ФАЗА ИССЛЕДОВАНИЯ ПЕМЕТРЕКСЕДА И КАРБОПЛАТИНА ПРИ МЕСТНОРАСПРОСТРАНЕННОМ И ДИСSEМИНИРОВАННОМ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

<sup>1</sup> *Отделение клинической фармакологии и химиотерапии НИИ клинической онкологии ГУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН (115478, РФ, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24)*

<sup>2</sup> *Онкологический диспансер, г. Санкт-Петербург (197022, РФ, г. Санкт-Петербург, ул. 2-я Березовая аллея, д. 3/5)*

<sup>3</sup> *Центральная больница МПС, г. Москва (129128, РФ, г. Москва, ул. Бугайская, д. 2)*

<sup>4</sup> *Компания «Eli Lilly», Региональное управление, Австрия (1030, Wien, Austria, Varichgasse, 40–42)*

<sup>5</sup> *Компания «Eli Lilly», г. Москва (123317, РФ, г. Москва, Краснопресненская наб., д. 18)*

Адрес для переписки: 115478, РФ, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24, НИИ клинической онкологии ГУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН, отделение клинической фармакологии и химиотерапии, Тюляндин Сергей Алексеевич, e-mail: stjulandin@mail.ru

Во II фазе открытого многоцентрового исследования у 50 больных оценивали эффективность и безопасность пеметрекседа в дозе 600 мг/м<sup>2</sup> и карбоплатина АUC 5,0 в лечении местнораспространенного или диссеминированного рака молочной железы первой линии. Частичная регрессия была достигнута у 27 (54,0%) больных — общий объективный эффект 54,0% (при 95% доверительном интервале от 39,3 до 68,2%). Медиана времени до прогрессирования заболевания составила 10,3 мес (при 95% доверительном интервале от 8,3 до 14,6 мес). Гематологическая токсичность включала нейтропению III и IV степени (58,0 и 28,0% соответственно), тромбоцитопению III степени (10,0%) и анемию III степени (18,0%). У 2 (4,0%) больных развилась фебрильная нейтропения. Негематологическая токсичность была умеренной. Таким образом, пеметрексед в комбинации с карбоплатином обладает многообещающей активностью и приемлемым профилем токсичности. Необходимы исследования данной комбинации в различных популяциях и в рандомизированных исследованиях.

**Ключевые слова:** местнораспространенный рак молочной железы, диссеминированный рак молочной железы, химиотерапия первой линии, пеметрексед, карбоплатин.

В настоящее время, когда антрациклины и таксаны широко применяются при адъювантной терапии больных раком молочной железы (РМЖ), их применение

у пациенток с рецидивными опухолями ограничено. Используемая на первом этапе химиотерапия (ХТ) с включением новых химиопрепаратов (капецитабин, гем-

цитабин, винорельбин и др.) в виде монотерапии или преимущественно платиносодержащих двухкомпонентных комбинаций играет растущую роль в лечении неоперабельного местнораспространенного РМЖ или диссеминированного рака молочной железы (ДРМЖ).

Эффективность платиносодержащих комбинаций в лечении ДРМЖ первой линии составляет 38—81%, при этом время до прогрессирования заболевания (ВДПЗ) колеблется от 7,3 до 14,9 мес [8; 10; 18; 19; 21].

Результаты лечения второй линии хуже, особенно у больных, резистентных к антрациклинам и таксанам, при этом эффективность препаратов в монотерапии или комбинированной терапии составляет 24—40%, а медиана ВДПЗ — 3,7—7,5 мес [1; 2; 13; 19].

Пеметрексед является новым многоцелевым антифолатом, ингибирующим ряд ключевых ферментов в синтезе пуринов и пиримидинов de novo, включая тимидилатсинтетазу, дигидрофолат-редуктазу и глицинамидрибонуклеотидформилтрансферазу. Эффективность монотерапии пеметрекседом достигала 31% у нелеченных больных [9] и 8—21% у пациенток с РМЖ, ранее леченных антрациклинами и таксанами [12; 14; 15]. Комбинации пеметрекседа с гемцитабином, циклофосфамидом или эписурубицином в ХТ первой или второй линии были активны в 24—40% случаев [6; 13; 16].

Интерес к использованию препаратов платины при РМЖ вновь возрос благодаря многообещающей активности комбинаций таксанов с дисплатином у 68—76% больных [10; 21] и таксанов с карбоплатином, эффективных в ХТ первой линии у 54—62% больных ДРМЖ [7; 18].

Потенциальный синергизм пеметрекседа и препаратов платины, а также основные преимущества карбоплатина перед дисплатином (лучший профиль побочных эффектов и удобство введения) делают пеметрексед и карбоплатин привлекательной комбинацией для изучения у больных РМЖ [5]. В связи с этим целью настоящего исследования явилось изучение эффективности данного режима у больных распространенным РМЖ.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

### Критерии соответствия

Критериям включения в исследование соответствовали женщины в возрасте 18 лет и старше с местнораспространенным РМЖ или ДРМЖ, ранее не получавшие ХТ (исключая адьювантную ХТ за 1 год и более до включения в исследование), общее состояние которых соответствовало 0—1 баллу по шкале ECOG и ожидаемая продолжительность жизни 6 мес и более. Допускалась предшествующая лучевая терапия (ЛТ), если она была завершена за 30 дней и более до включения в исследование. Пациенток с метастазами в головном мозге из исследования исключали.

Больные, получавшие нестероидные противовоспалительные средства или салицилаты, должны были прервать их прием (за 2 дня до введения, в день введения и в течение 2 дней после введения пеметрекседа). Прием

препаратов с длительным периодом полувыведения (например, пироксикам или набуметон) прерывался за 5 дней до введения, в день введения и в течение 2 дней после введения пеметрекседа.

### Цели исследования

Главной целью данного исследования являлась оценка общего объективного эффекта (ОЭ). Оценка длительности эффекта, ВДПЗ, времени до неудачи в лечении (ВДНЛ), а также количественные и качественные характеристики токсичности являлись дополнительными целями исследования.

### Дизайн исследования и исследуемая терапия

В двухстадийное последовательное открытое несравнительное многоцентровое исследование планировалось включить до 50 больных, отвечающих критериям исследования. В первую стадию должны были быть включены 27 больных. При наличии эффекта у 6 больных или более исследование следовало продолжить у 23 больных дополнительно.

Пеметрексед в дозе 600 мг/м<sup>2</sup> вводили внутривенно в течение 10 мин и более в один день, карбоплатин в дозе АUC 5,0 — в течение 30 мин в один день 21-дневного цикла, спустя 30 мин после окончания инфузии пеметрекседа.

В целях уменьшения токсичности пеметрекседа больные ежедневно употребляли внутрь фолиевую кислоту (350—1000 мкг) и каждые 9 нед получали внутримышечные инъекции витамина В<sub>12</sub>. Витаминопрофилактику начинали за 1—2 нед до первого цикла ХТ и заканчивали 3 нед спустя после введения последней дозы препаратов. Для предотвращения кожной токсичности использовали перорально дексаметазон 4 мг 2 раза в день накануне, в день введения и на следующий день после введения каждой дозы пеметрекседа.

### Оценка состояния больных

Распространенность опухоли оценивали при физическом осмотре, а также посредством маммографии, рентгенографии грудной клетки, компьютерной томографии или магнитно-резонансной томографии, сцинтиграфии костей, до включения в исследование и затем после каждого второго цикла. Подтверждение эффекта и оценку безопасности осуществляли через 30 дней после окончания терапии, после чего больных обследовали каждые 3 мес до прогрессирования заболевания или начала новой ХТ. Противоопухолевый эффект оценивали по критериям RECIST.

Длительность эффекта измеряли от даты первого документального подтверждения эффекта до даты прогрессирования заболевания (ПГЗ) или смерти от любой причины.

ВДПЗ определяли как период от первого введения препаратов до первого документального подтверждения ПГЗ. Время до наступления эффекта измеряли от первого введения препаратов до первого документального подтверждения полной или частичной регрессии опухоли. ВДНЛ определяли как период от первого введения препаратов до первого наблюдения ПГЗ, смерти от любой причины или раннего прекращения лечения.

Безопасность оценивали в соответствии с Обще-принятыми критериями токсичности Национального института рака США (NCI-CTC).

Интенсивность дозирования (ИД) определяли как кумулятивную дозу исследуемого препарата, разделенную на длительность ХТ (включая 21 день после введения последней дозы препарата). Относительную ИД определяли как ИД, достигнутую пациенткой, отнесенную к планируемой дозе терапии при фиксированном 3-недельном режиме и выраженную в процентах.

Изменения дозы включали отсрочку лечения на 2 дня и более или уменьшение доз препаратов.

У всех больных, соответствовавших критериям включения и получивших хотя бы 1 дозу пеметрекседа, оценивали эффективность и безопасность лечения.

### Статистический анализ

Это открытое исследование II фазы, не требующее рандомизации. Все доверительные интервалы (ДИ) были рассчитаны при уровне достоверности  $\alpha = 0,05$ . Для первичных параметров эффективности рассчитывали точный 95% ДИ. Для описания вторичных переменных эффективности использовали следующие статистические оценки: медианы, 95% ДИ, кривые Каплана—Мейера. Для переменных безопасности использовали описательную статистику.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

### Характеристики больных

С июня 2003 г. по апрель 2005 г. в 3 исследовательских центрах в данное исследование были включены 50 больных, у которых оценены ОЭ, ВДПЗ, ВДНЛ и токсичность. Исходные характеристики пациенток суммированы в табл. 1. Медиана возраста составляла 55,5 года (29—76 лет). На момент включения в исследование у 15 (30,0%) больных была IIIВ стадия заболевания, у 35 (70,0%) — IV, из них у 14 (28,0%) имелся первичный ДРМЖ, а у 21 (42,0%) — рецидив заболевания. Большинство женщин были в состоянии постменопаузы (84,0%). У 23 (46,0%) больных в исходном состоянии имелись висцеральные метастазы, при этом у 18 (36,0%) были поражены 3—4 органа. Ранее хирургическое лечение было выполнено 22 (44,0%) женщинам, 14 (28,0%) получали адъювантную или неоадъювантную ХТ (включая антрациклины — 7 больных), 9 (18,0%) — гормональную терапию и 13 (26,0%) — ЛТ.

### Эффективность

Все больные, включенные в исследование, получили состоящую из пеметрекседа и карбоплатина комбинированную терапию, суммарно 353 циклов. Медиана числа циклов на одну пациентку составляла 8 (от 1 до 17 циклов). Причины прекращения лечения были следующими: нежелательные явления (у 3 больных), смерть (у 4), решение пациентки (у 6), решение врача (у 24), прогрессирование заболевания (у 13). Медиана длительности наблюдения составила 7,1 мес (при 95% ДИ от 6,4 до 8,6 мес).

ОЭ составил 54% (при 95% ДИ от 39,3 до 68,2%), включая 27 (54,0%) случаев частичных ремиссий (табл. 2). Полной ремиссии не было достигнуто ни у одной больной. Эффекты наблюдались у 10 из 15 (66,7%) больных

Таблица 1

### Исходные характеристики больных (n = 50)

Характеристика	Число больных	
	абс.	%
Возраст, годы <sup>а</sup>	55,5 (29,0—76,0)	
Общее состояние по шкале ECOG		
0	30	60
1 балл	20	40
Стадия заболевания		
IIIВ	15	30
IV	35	70
Менопаузальный статус		
пременопауза	8	16
постменопауза	42	84
Рецепторный статус ЭР/ПР		
ЭР+/ПР+	5	10
ЭР+/ПР–	5	10
ЭР–/ПР–	16	32
неизвестен	24	48
Рецепторный статус HER2		
HER2 (+)	11	22
HER2 (–)	7	14
неизвестен	32	64
Пораженные органы		
лимфатические узлы/мягкие ткани	46	92
молочная железа	30	60
легкие	24	48
кости	7	14
печень	7	14
Пациентки с висцеральными метастазами	23	46
Предшествующее лечение по поводу операбельного РМЖ		
хирургическое лечение	22	44
адъювантная ХТ <sup>б</sup>	14	28
адъювантная гормональная терапия <sup>в</sup>	9	18
адъювантная ЛТ	9	18
Предшествующее лечение по поводу распространенного РМЖ		
гормональная терапия	1	2
ЛТ	13	26
Время после адъювантной ХТ, годы <sup>а</sup> (n = 13) <sup>г</sup>	4,1 (1,2—10,6)	

CAF/FAC — циклофосфамид / доксорубин / 5-фторурацил; ECOG — Восточная кооперированная онкологическая группа; ПР — прогестероновые рецепторы; ЭР — эстрогеновые рецепторы.

<sup>а</sup> Данные представлены в виде: медиана (диапазон).

<sup>б</sup> Одна из 14 пациенток получала два режима неоадъювантной ХТ: режим РА (паклитаксел / доксорубин) с последующим переходом на режим CMF (циклофосфамид / метотрексат / 5-фторурацил).

<sup>в</sup> Одна пациентка получила две линии гормональной терапии.

<sup>г</sup> Для больных с ДРМЖ.

с III стадией и у 17 из 35 (48,6%) больных с IV стадией РМЖ. Частота эффекта в зависимости от экспрессии рецепторов эстрогенов, прогестерона и HER2 представлена в табл. 2. Стабилизация заболевания наблюдалась у 15 (30,0%) женщин, прогрессирование — у 6 (12,0%). Наилучший эффект не был оценен у 2 (4,0%) больных из-за ранней смерти и невозможности оценки результатов лечения. Медиана ВДНЛ составила 10,3 мес (при 95% ДИ от 8,3 до 14,6 мес) (рис. 1), медиана длительности эффекта и медиана ВДНЛ — 11,1 мес (при 95% ДИ от 6,5 до 14,0 мес) (рис. 2) и 10,2 мес (при 95% ДИ от 6,4 до 13,8 мес) соответственно.

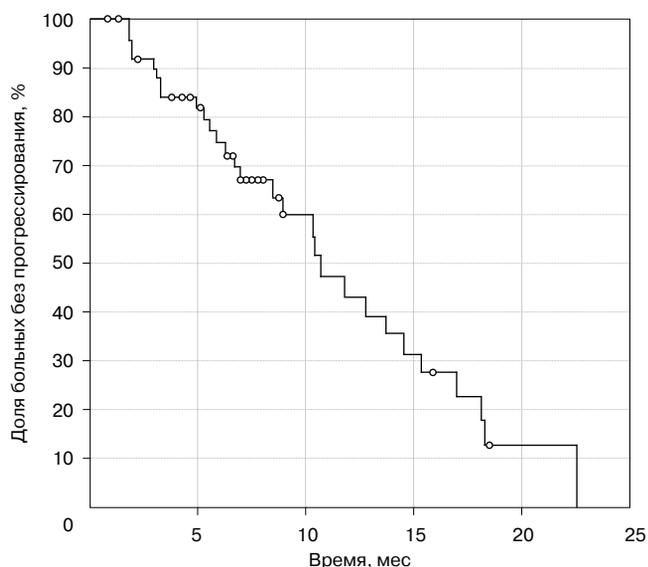
**Отсрочка назначенного лечения, уменьшение доз и интенсивность дозирования**

Анализ отсрочки назначенного лечения и уменьшения доз был выполнен у 48 пациенток в процессе 303 циклов ХТ. Отсрочка назначенного лечения наблюдалась в процессе 117 из 303 (38,6%) циклов у 40 из 48 (83,3%) женщин. Лишь 8,9% циклов были отсрочены более чем на 7 дней. Отсрочки введения препаратов в связи с гематологической и негематологической токсичностью наблюдались в процессе 18,5 и 3,6% циклов соответственно.

Уменьшенные дозы пеметрекседа получали 15 (31,3%) больных в процессе 18 из 303 (5,9%) циклов, главным образом в связи с гематологической токсичностью. Медиана ИД пеметрекседа составляла 25,7 мг/м<sup>2</sup>/сут, что было близко к плановой ИД, равной 28,6 мг/м<sup>2</sup>/сут. Медиана ИД карбоплатина составляла 0,21 мг/мл · мин, что было близко к плановой ИД 0,24 мг/мл · мин. Относительная ИД составляла 89,8% для обоих препаратов.

**Токсичность**

Нейтропения была наиболее характерным проявлением токсичности, при этом нейтропения III—IV степени наблюдалась у 86,0% больных в процессе 34,3% лечебных



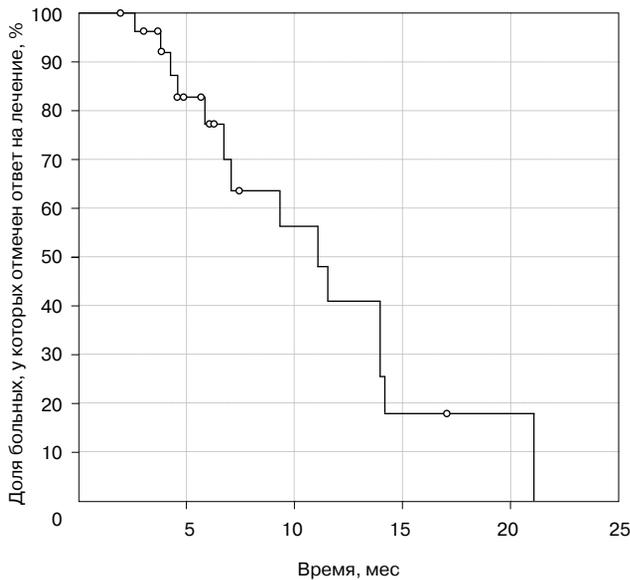
**Рисунок 1. Выживаемость в отсутствие прогрессирования заболевания.**

Таблица 2  
**Результаты оценки эффективности лечения (n = 50)**

Характеристика	Значение	
	абс.	%
<b>Наилучший клинический эффект<sup>a</sup></b>		
ОЭ	27	54,0
полная ремиссия	0	0
частичная ремиссия	27	54,0
стабилизация заболевания	15	30,0
прогрессирование заболевания	6	12,0
не подлежали оценке <sup>b</sup>	2	4,0
<b>Эффективность в зависимости от статуса ЭР/ПР</b>		
ЭР+/ПР+	3/5	60,0
ЭР+/ПР-	1/5	20,0
ЭР-/ПР-	7/16	43,8
рецепторный статус неизвестен	16/24	66,7
<b>Эффективность в зависимости от статуса HER2</b>		
HER2 (+)	6/11	54,5
HER2 (-)	3/7	42,9
рецепторный статус неизвестен	18/32	56,3
<b>Параметры, выраженные в виде времени до события</b>	<b>Медиана, мес</b>	<b>95% ДИ</b>
ВДПЗ	10,3	8,3—14,6
Длительность эффекта	11,1	6,5—14,0
Время до наступления эффекта	1,8	1,4—3,1
ВДНЛ	10,2	6,4—13,8

ПР — прогестероновые рецепторы; ЭР — эстрогеновые рецепторы.  
<sup>a</sup> 95% ДИ 39,3—68,2.  
<sup>b</sup> Две больные умерли после одного цикла ХТ, в связи с чем оценка эффективности после исходного состояния не проводилась.

циклов. Анемия III степени и тромбоцитопения III степени наблюдались у 18,0 и 10,0% больных соответственно. Анемия и тромбоцитопения IV степени не выявлены.



**Рисунок 2. Длительность эффекта.**

Фебрильная нейтропения развилась у 2 (4,0%) больных. Сводные данные по гематологической токсичности III—IV степени представлены в табл. 3.

Негематологическая токсичность IV степени не выявлена. Негематологическая токсичность III степени включала повышение уровня аланинаминотрансферазы — АлАТ (4,0%), а также повышение уровня аспаратаминотрансферазы (АсАТ), отеки, зуд, сыпь и почечную токсичность (по 2,0% каждый). Другие виды негематологической токсичности, главным образом желудочно-кишечной, были слабо выраженными и легко контролируемыми (табл. 4).

Причинами прекращения исследуемого лечения у 3 (6,0%) больных были тромбоцитопения III степени, нейтропения III степени и снижение клиренса креатинина II степени.

Серьезные нежелательные явления (СНЯ) отмечены у 4 (8,0%) больных. У одной больной зарегистрированы 3 СНЯ, которые, по мнению исследователя, были связа-

**Таблица 3**  
**Гематологическая токсичность III—IV степени<sup>а</sup>**

Токсичность	Число больных	Суммарное число больных за все циклы лечения
Нейтропения	43 (86,0)	120 (34,3)
Лейкопения	23 (46,0)	43 (11,1)
Тромбоцитопения	5 (10,0)	7 (1,8)
Анемия	9 (18,0)	17 (4,5)
Фебрильная нейтропения	2 (4,0)	2 (0,5)

<sup>а</sup> В скобках указаны проценты.

**Таблица 4**  
**Негематологическая токсичность<sup>а</sup>**

Токсичность	Число больных с токсичностью всех степеней	Число больных с токсичностью III степени <sup>б</sup>
Желудочно-кишечная		
тошнота	12 (24)	0
рвота	9 (18)	0
диарея	6 (12)	0
Кожная		
зуд	4 (8)	1 (2)
сыпь/десквамация	4 (8)	1 (2)
Другие виды		
отеки	6 (12)	1 (2)
утомляемость	4 (8)	1 (2)
повышение уровня АлАТ	2 (4)	2 (4)
повышение уровня АсАТ	1 (2)	1 (2)
олигурия	1 (2)	1 (2)
прочие <sup>в</sup>	5 (10)	0

<sup>а</sup> В скобках указаны проценты.

<sup>б</sup> Негематологическая токсичность IV степени не зарегистрирована.

<sup>в</sup> Сердцебиение, слезотечение, конъюнктивит, стоматит/фарингит и бронхоспазм — каждый у одной (2,0%) больной. Алопеция не зарегистрирована.

ны с исследуемыми препаратами (лейкопения IV степени, нейтропения IV степени и фебрильная нейтропения IV степени, явившаяся фатальной). Все другие СНЯ считались не связанными с исследуемыми препаратами.

Четыре (8,0%) больные умерли во время лечения. Причины смерти включали фебрильную нейтропению IV степени (у одной пациентки с 3 СНЯ), прогрессирование заболевания (1), острую сердечно-сосудистую недостаточность (1); одна пациентка умерла внезапно, возможно, от тромбоземболии.

### ОБСУЖДЕНИЕ

В последнее время пеметрексед в монотерапии и в комбинациях с цитостатиками третьего поколения у больных ДРМЖ успешно изучался в ряде исследований II фазы [6; 9; 13; 14; 15].

В исследовании I фазы пеметрексед в дозе 600 мг/м<sup>2</sup> в сочетании с витаминопрофилактикой обладал низкой ток-

сичностью (нейтропения III и IV степени — 5 и 22%, тромбоцитопения 0 и 0% соответственно) [4]. Эта доза, превышающая обычно используемую 500 мг/м<sup>2</sup>, потенциально может обеспечивать более высокую частоту эффекта, в связи с чем доза 600 мг/м<sup>2</sup> была выбрана в нашем исследовании. В то же время в исследовании II фазы с использованием двух доз (600 и 900 мг/м<sup>2</sup>) пеметрекседа при обеих дозах препарата получены сходные эффективность и безопасность [11].

В настоящее время включение препаратов платины в комбинации с различными цитостатиками (таксаны, гемцитабин и др.) при лечении больных ДРМЖ стало обычной практикой. Двухкомпонентные комбинации, содержащие цисплатин, широко изучались у этого контингента больных. Однако нефро- и нейротоксичность (14 и 2% соответственно) в исследовании, выполненном М. Vasilomanolakis (2005), и/или гематологическая токсичность (нейтропения 87,3% и фебрильная нейтропения 17,9%) в исследовании, проведенном Y.-C. Lin (2007), обуславливают необходимость поиска других комбинаций при использовании цисплатина с доцетакселом [10; 21].

Карбоплатин обладает практически такой же активностью, как и цисплатин, и, оказывая менее выраженное негематологическое токсическое действие, может являться более подходящим для лечения больных ДРМЖ [17].

В нашем исследовании комбинация пеметрекседа с карбоплатином была успешно использована в терапии больных ДРМЖ первой линии, при этом ОЭ составил 54,0% (при 95% ДИ от 39,3 до 68,2%).

Эти результаты превосходят результаты оценки эффективности, полученные при использовании других комбинаций пеметрекседа, вероятно, в связи с синергизмом пеметрекседа и препаратов платины, и близки к ОЭ при применении комбинаций паклитаксела с карбоплатином с добавлением трастузумаба или без него (53—62%) [5; 18]. Важно также, что результаты комбинации пеметрекседа с карбоплатином были получены в популяции больных, сходной с таковой в исследовании паклитаксела с карбоплатином, выполненном Е. А. Perez и соавт. (2000).

В настоящем исследовании медиана ВДПЗ достигла 10,3 мес (95% ДИ, 8,3—14,6 мес), т. е. приближалась к медиане ВДПЗ для комбинации гемцитабина и цисплатина в исследовании Н. Fuentes и соавт. (14,9 мес) [8].

Однако перекрестные сравнения между исследованиями ограничены в связи с относительно большим (30%) числом больных с IIIВ стадией заболевания в нашем исследовании по сравнению с таковым в других исследованиях II фазы.

Включение больных с IIIВ стадией заболевания положительно влияет на эффективность комбинации (ОЭ составил 66,7% у больных с IIIВ стадией и 48,6% у больных с IV стадией), а также на ВДПЗ и ВДНЛ. При комбинированном лечении 6 из 15 больных с IIIВ стадией подверглись последующей операции. Кроме того, в нашем исследовании лишь 28% больных получали предшествующую ХТ, поэтому сравнения с исследованиями, в которых большее число больных получали адьювантную ХТ, ограничены.

Гематологическая токсичность была контролируемой. Преимущественным видом токсичности являлась нейтропения III—IV степени, наблюдавшаяся соответственно у 58,0 и 28,0% больных во время 30,1 и 4,2% ци-

клов. Так как она наблюдалась несмотря на проводившуюся в полном объеме витаминотерапию, можно предположить, что гематологическая токсичность была обусловлена аддитивной миелосупрессивной активностью карбоплатина и пеметрекседа. Другие виды гематологической токсичности были редкими.

Миелосупрессия на фоне терапии пеметрекседом и карбоплатином (нейтропения III—IV степени — 86,0%), отмеченная в нашем исследовании, была сравнима с таковой при применении комбинации карбоплатина с паклитакселом (82,0%), а также доцетаксела в виде монотерапии (88,0%), используемых в лечении ДРМЖ первой линии [18; 20].

Негематологическая токсичность в нашем исследовании была незначительной, при этом лишь у нескольких больных имелись отеки III степени (у 1), утомляемость (у 1), повышение уровня АлАТ/АсАТ (у 3) или олигурия (у 1). Признаки почечной токсичности III степени (отеки и олигурия), наблюдавшиеся у одной пациентки после третьего цикла ХТ, исчезли на фоне симптоматического лечения, после чего больному были проведены 2 дополнительных цикла ХТ. Наблюдавшиеся единичные случаи нарушения функции почек согласуются с данными литературы [3].

Ни у одного из больных не развилась алопеция, что, несомненно, является преимуществом данного режима.

В целом комбинация пеметрекседа и карбоплатина была безопасной и переносимой, поэтому больные получили до 17 циклов лечения (медиана циклов на одного больного 8).

Результаты предыдущих исследований пеметрекседа показали, что данный препарат может быть успешно использован у больных, ранее леченных антрациклинами и таксанами. М. Martin и соавт. (2003) продемонстрировали многообещающую активность пеметрекседа в виде монотерапии у больных ДРМЖ. В подгруппе больных (n = 31), ранее леченных антрациклинами и таксанами, эффективность составила 26% [14]. В связи с этим представляется интересным выполнить исследование II фазы по оценке применения комбинации пеметрекседа и карбоплатина у больных ДРМЖ с прогрессированием заболевания на фоне терапии антрациклинами и таксанами.

В целом результаты данного исследования свидетельствуют о превосходной активности (ОЭ 54,0%) и контролируемой токсичности комбинации пеметрекседа с карбоплатином и должны быть подтверждены в III фазе исследования.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Ahn J.-H., Kim S.-B., Sohn H.-J. et al. Docetaxel and cisplatin combination chemotherapy in metastatic breast cancer patients with previous exposure to anthracyclines // *Breast*. — 2005. — Vol. 14. — P. 304—309.
2. Burch P. A., Mailliard J. A., Hillman D. W. et al. Phase II study of gemcitabine plus cisplatin in patients with metastatic breast cancer. A North Central Cancer treatment Group Trial // *Am. J. Clin. Oncol.* — 2005. — Vol. 28, N 2. — P. 195—200.
3. Calvert H. An overview of folate metabolism: features relevant to the action and toxicities of antifolate anticancer agents // *Semin. Oncol.* — 1999. — Vol. 26. — P. 3—10.
4. Calvert H. Pemetrexed (Alimta): a promising new agent for the treatment of breast cancer // *Semin. Oncol.* — 2003. — Vol. 30. — P. 2—5.

5. *Crown J., Pegram M.* Platinum-taxane combinations in metastatic breast cancer: evolving role in the era of molecularly targeted therapy // *Breast Cancer Res. Treat.* — 2003. — Vol. 79. — P. 11—18.

6. *Dittrich C., Petruzelka L., Vodvarka P. et al.* A phase I study of pemetrexed (ALIMTA) and cyclophosphamide in patients with locally advanced or metastatic breast cancer // *Clin. Cancer Res.* — 2006. — Vol. 12, N 23. — P. 7071—7077.

7. *Fountzilas G., Dimopoulos A. M., Papadimitrou C. et al.* First-line chemotherapy with paclitaxel by three-hour infusion and carboplatin in advanced breast cancer (final report): a phase II study conducted by the Hellenic Cooperative Oncology Group // *Ann. Oncol.* — 1998. — Vol. 9. — P. 1031—1034.

8. *Fuentes H., Calderillo G., Alexander F. et al.* Phase II study of gemcitabine plus cisplatin in metastatic breast cancer // *Anti-Cancer Drugs.* — 2006. — Vol. 17. — P. 565—570.

9. *Gomez H. L., Santillana S. L., Vallejos C. S. et al.* A phase II Trial of Pemetrexed in Advanced Breast Cancer: Clinical Response and Association with Molecular Target Expression // *Clin. Cancer Res.* — 2006. — Vol. 12, N 3. — P. 832—838.

10. *Lin Y. C., Chang H. K., Shen W.-C. et al.* An open-labeled phase II trial of docetaxel in combination with cisplatin as first-line cytotoxic therapy for anthracycline-naïve patients with metastatic breast cancer // *Anti-Cancer Drugs.* — 2007. — Vol. 18. — P. 1213—1219.

11. *Llombart-Cussac A., Martin M., Harbeck N. et al.* A randomized, double-blind, phase II study of two doses of pemetrexed as first-line chemotherapy for advanced breast cancer // *Clin. Cancer Res.* — 2007. — Vol. 13, N 12. — P. 3652—3659.

12. *Llombart-Cussac A., Theodoulou M., Rowland K. et al.* Pemetrexed in patients with Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer Who Had Received Previous Anthracycline and Taxane Treatment: Phase II Study // *Clin. Breast Cancer.* — 2006. — Vol. 7, N 5. — P. 380—385.

13. *Ma C. X., Steen P., Rowland K. M. et al.* A phase II study of a combination of pemetrexed (pem) and gemcitabine (gem) in patients with

metastatic breast cancer (MBC): An NCCTG study // *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* — 2004. — Vol. 23. — P. 639.

14. *Martin M., Spielmann M., Namer M. et al.* Phase II study of pemetrexed in breast cancer patients pretreated with anthracyclines // *Ann. Oncol.* — 2003. — Vol. 14. — P. 1246—1252.

15. *O'Shaughnessy J. A., Clark R. S., Blum J. L. et al.* Phase II study of pemetrexed in patients pretreated with an anthracycline, a taxane, and capecitabine for advanced breast cancer // *Clin. Breast Cancer.* — 2005. — Vol. 6, N 2. — P. 143—149.

16. *Paridaens R., Dirix L., Mellaerts N. et al.* Phase I study of pemetrexed (Alimta) and epirubicin in patients with locally advanced or metastatic breast cancer // *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* — 2002. — Vol. 21. — P. 190.

17. *Perez E. A.* Carboplatin in Combination Therapy for Metastatic Breast Cancer // *The Oncologist.* — 2004. — Vol. 9. — P. 518—527.

18. *Perez E. A., Hillman D. W., Stella P. J. et al.* A phase II study of paclitaxel plus carboplatin as first-line chemotherapy for women with metastatic breast carcinoma // *Cancer.* — 2000. — Vol. 88. — P. 124—131.

19. *Urruticoechea A., Archer C. D., Assersohn L. A. et al.* Mitomycin C, Vinblastine and Cisplatin (MVP): an active and well-tolerated salvage regimen for advanced breast cancer // *Br. J. Cancer.* — 2005. — Vol. 92. — P. 475—479.

20. *Valero V., Holmes F. A., Walters R. S. et al.* Phase II trial of docetaxel: a new highly effective antineoplastic agent in the management of patients with anthracycline-resistant metastatic breast cancer // *J. Clin. Oncol.* — 1995. — Vol. 13. — P. 2886—2894.

21. *Vassilomanolakis M., Koumakis G., Barbouris V. et al.* First-line chemotherapy with docetaxel and cisplatin in metastatic breast cancer // *Breast.* — 2005. — Vol. 14. — P. 136—141.

Поступила 07.10.2008

*Avgust Mikhailovich Garin<sup>1</sup>, Alexey Georgievich Manikhas<sup>2</sup>,  
Mikhail Yurievich Byakhov<sup>3</sup>, Mikhail Fedorovich Chezhin<sup>2</sup>,  
Tatiana Vladimirovna Ivanchenko<sup>3</sup>, Kurt Krejcy<sup>4</sup>, Vera Vitalievna Karaseva<sup>5</sup>,  
Sergey Alexeyevich Tyuljandin<sup>1</sup>*

**PHASE II STUDY OF PEMETREXED AND CARBOPLATIN IN LOCALLY  
ADVANCED OR METASTATIC BREAST CANCER**

<sup>1</sup> *Clinical Pharmacology and Chemotherapy Department, Clinical Oncology  
Research Institute, N. N. Blokhin RCRC RAMS (24, Kashirskoye sh., Moscow,  
115478, Russian Federation)*

<sup>2</sup> *Oncology Dispensary, St. Peterburg, Russian Federation (3/5, 2<sup>nd</sup> Berezovaya  
Alleya, St. Peterburg, 197022, Russian Federation)*

<sup>3</sup> *Central MPS Hospital, Moscow, Russian Federation (2, Budayskaya ul., Moscow,  
129128, Russian Federation)*

<sup>4</sup> *Eli Lilly Regional Operations, Austria (40–42, Barichgasse, Vienna, 1030, Austria)*

<sup>5</sup> *Eli Lilly, Moscow, Russia (18, Krasnopresnenskaya nab., Moscow, 123317, Russian  
Federation)*

Address for correspondence: Tyuljandin Sergey Alexeyevich, Clinical Pharmacology and Chemotherapy Department, Clinical Oncology Research Institute, N. N. Blokhin RCRC RAMS, 24, Kashirskoye sh., Moscow, 115478, Russian Federation; e-mail: sttjulandin@mail.ru

Efficacy and safety of pemetrexed 600 mg/m<sup>2</sup> plus carboplatin AUC 5.0 in the first-line treatment for locally advanced or metastatic breast cancer were assessed in 50 patients in a phase II open multicenter study. Partial response was achieved in 27 (54.0%) cases [overall response rate 54.0% (95% confidence interval: 39.3 to 68.2%)]. Median time to disease progression was 10.3 months (95% confidence interval: 8.3 to 14.6 months). Hematology toxicity included grade 3 and 4 neutropenia (58.0 and 28.0% respectively), grade 3 thrombocytopenia (10.0%) and grade 3 anemia (18.0%). Two (4.0%) patients developed febrile neutropenia. Nonhematology toxicity was modest. Pemetrexed plus carboplatin combination was shown to have promising efficacy and acceptable toxicity profile. Study of this combination should be continued in different patient populations and in the randomized setting.

**Key words:** locally advanced breast cancer, metastatic breast cancer, first-line chemotherapy, pemetrexed, carboplatin.