

КСЕЛОДА (капецитабин): СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

В.П. Летягин, Е.А. Ким
ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН

Одна из важнейших проблем химиотерапии диссеминированного рака молочной железы (РМЖ) — развитие резистентности или первичная рефрактерность к таким активным препаратам, как антрациклиновые антибиотики и таксаны. При развитии устойчивости к указанным препаратам резко ухудшается прогноз (ожидаемая продолжительность жизни больных сокращается до 6 мес), уменьшаются частота и длительность лечебного эффекта [1]. До внедрения кселоды в клиническую практику не существовало стандарта лечения пациенток с прогрессированием процесса на фоне таксанов.

Капецитабин (кселода; «F. Hoffmann La-Roche Inc.», США) — новый высокоэффективный препарат из группы пероральных фторпиримидинов. Характерной особенностью, объясняющей высокую эффективность препарата, является преимущественная активация капецитабина в опухоли под влиянием ключевого фермента тимидинфосфорилазы (ТФ). Именно под действием ТФ кселода превращается в активный метаболит 5-фторурацил (5-ФУ). Исследования показали, что активность ТФ в опухоли на порядок выше, чем в нормальных тканях. Так, в случае опухоли толстой кишки она в 6 раз выше, чем в неизменной кишечной ткани, а в молочной железе — в 21 раз [2]. Вследствие селективной активации содержание 5-ФУ в опухоли значительно выше, чем в здоровых тканях. Именно этим объясняются сравнительно низкая токсичность и высокая эффективность кселоды при различных солидных опухолях.

Фармакокинетика. После приема внутрь кселода в неизменном виде всасывается в тонкой кишке, затем в печени и под воздействием набора ферментов превращается в 5-ФУ в тканях опухоли. Кселода и ее метаболиты не накапливаются в плазме крови и выводятся из организма в основном с мочой (до 95,5%); период полувыведения — 3—4 ч. При изучении влияния на метаболизм кселоды в случае легких и умеренно выраженных нарушений функции печени, обусловленных метастатическим поражением, достоверных различий в фармакокинетических параметрах основных метаболитов не выявлено, в связи с чем отпадает необходимость в редуцировании дозы кселоды в этих случаях [1].

Способы применения и дозы. Рекомендован следующий режим приема препарата: по 2500 мг/м² в сутки в течение 2 нед с перерывом

1 нед. Основные побочные явления: диарея, мукозиты, тошнота/рвота, ладонно-подошвенный синдром. Тяжелые реакции (III—IV степени) редки. Путем коррекции доз кселоды возможно эффективное и безопасное продолжение лечения при сохранении хорошего качества жизни больных.

Клиническое применение. На основании результатов проведенного в США открытого, многоцентрового исследования II фазы у женщин с местно-распространенным или метастазирующим РМЖ, которым ранее проводилась терапия антрациклинами или паклитакселем, в настоящее время монотерапия капецитабином одобрена более чем в 50 странах. Так, в исследовании [6] представлены результаты лечения 162 пациентов, ранее получавших паклитаксел, причем большинству из них проводилась полихимиотерапия на базе антрациклинов (91%) и/или 5-ФУ (82%). Пациенты получали курс монотерапии капецитабином по стандартной схеме (1250 мг/м² дважды в день с 1-го по 14-й день в виде 21-дневных циклов). При применении капецитабина перорально отмечена высокая частота положительного ответа (63%), включая выраженную регрессию опухоли у 20% пациентов и стабилизацию процесса у 43% [7]. Кроме того, в 29% случаев удалось добиться регрессии опухолевого процесса у пациентов, резистентных как к антрациклинам, так и к таксанам, т.е. в группе больных, ранее считавшихся практически безнадежными.

С учетом данных о синергизме доцетаксела и кселоды, обусловленном увеличением уровня ТФ в опухоли, было проведено сравнительное исследование доцетаксела и комбинации кселода + доцетаксел при резистентности к антрациклинам. Продemonстрированы преимущества комбинации перед монотерапией доцетакселем в отношении эффективности (30% по сравнению с 42%) и времени до прогрессирования (соответственно 4,2 и 6,1 мес). Это позволило рекомендовать комбинацию кселоды и доцетаксела в качестве стандарта 2-й линии химиотерапии РМЖ при резистентности к антрациклинам [10].

Результаты 2 исследований (II фаза) продемонстрировали высокую эффективность комбинации капецитабин + паклитаксел при лечении больных с распространенным или метастатическим РМЖ [5,8]. В обоих исследованиях паклитаксел вводили в дозе 175 мг/м² в 1-й день 21-дневного цикла; доза капецитабина (в обоих исследо-

ваниях — дважды в день с 1-го по 14-й день 21-дневного цикла) была различной: в 1-м исследовании, проведенном в Европе [5], — 1000 мг/м², во 2-м, проведенном в США [8], — 825 мг/м².

Кроме того, в европейском исследовании все больные ранее получали схемы с использованием антрациклинов, приблизительно половина из них получали полихимиотерапию как неоадьювантное или адьювантное воздействие, остальные — как терапию диссеминированного процесса. В американском исследовании только 70% пациентов получали ранее антрациклины, причем все — в качестве неоадьювантной или адьювантной терапии. Небольшое количество больных (13—15%) в том и другом исследовании ранее получали таксаны. Средний возраст пациенток составлял 52—53 года, средний индекс состояния — 90. Приблизительно у 2/3 больных имелись висцеральные метастазы с вовлечением 2 и более органов [5, 8].

В обоих исследованиях положительный ответ составил 51%, при этом значительным было число случаев полной регрессии. Средняя продолжительность безрецидивного периода также впечатляет — 10,5 мес в американском и 8,1 мес — в европейском исследовании. Основными проявлениями токсичности служили ладонно-подошвенный синдром и реакции со стороны желудочно-кишечного тракта. Большинство побочных эффектов были умеренно выраженными: частота IV степени токсичности оказалась крайне низкой, ладонно-подошвенный синдром III степени встречался менее чем в 10% случаев. Таким образом, таксаны являются перспективным компонентом для комбинации с капецитабином.

Низкую токсичность капецитабина подтверждает исследование [3], проведенное у 40 больных пожилого возраста — от 65 до 89 лет (средний возраст — 74 года). Первые 30 пациенток получали стандартную дозу капецитабина, а остальным 10 больным проводили редукцию дозы (1000 мг/м² дважды в день с 1-го по 14-й день в виде 21-дневных циклов) с целью повышения безопасности лечения с учетом пожилого возраста пациенток. Частота общего положительного ответа составила 36%, при этом регрессия опухоли или стабилизация процесса отмечалась в целом у 80% пациентов, а среди получавших более низкие дозы препарата — у 90%. Снижение дозы капецитабина значительно улучшало переносимость терапии. В этой группе не было ни одного осложнения IV степени тяжести.

При использовании комбинации эпирубина + циклофосфан + кселода общая эффективность составила 83% [2]. Комбинация доцетаксел + эпирубин + кселода оказалась эффективной у 94% пациенток с местно-распространенным РМЖ и у 70% — с метастазами РМЖ.

Впечатляюще результаты сочетания кселоды и герцептина в 3-й линии химиотерапии (при резистентности к антрациклинам и таксанам) у пациентов с гиперэкспрессией HER2/neu. Значительный лечебный эффект получен у 62% больных при его продолжительности 10 мес [4].

Интересны результаты рандомизированного (II фаза) исследования, посвященного изучению эффективности капецитабина как монотерапии 1-й линии при лечении больных с метастатическим РМЖ [9]. В этом исследовании 95 пациенток в возрасте 55 лет и старше, не получавшие ранее химиотерапии по поводу местно-распространенного РМЖ, были разделены на 2 группы в соотношении 2:1. В 1-й группе больные получали капецитабин в стандартном режиме, во 2-й — внутривенно CMF (циклофосфамид — 600 мг/м², метотрексат — 40 мг/м², 5-ФУ — 600 мг/м² в 1-й день 21-дневного цикла). Внутривенный режим CMF (более редко используемый для сравнения, чем классический режим Bonadonna) был выбран с учетом преобладания в группах пожилых пациенток. Все характеристики пациенток, включая распределение метастатических очагов, были идентичными в обеих группах, средний возраст больных составлял 69—70 лет, большинство (80—90%) ранее получали антиэстрогенную терапию.

Первичная цель исследования (достижение положительного ответа не менее чем в 30% случаев при приеме капецитабина) была достигнута, причем у 5% пациентов отмечена полная регрессия. Более того, получены обнадеживающие результаты в плане продолжительности безрецидивного периода и уровня выживаемости [9].

Следует отметить удовлетворительную переносимость обоих режимов. Побочные эффекты (ладонно-подошвенный синдром и диарея), вызванные приемом капецитабина, легко поддавались коррекции при прерывании лечения или модификации дозы. Более низкий уровень нейтропении III/IV степени по сравнению с CMF (соответственно 8 и 41%), а также алопеции (8 и 19%) свидетельствует о существенных преимуществах капецитабина. Таким образом, полученные результаты подтверждают преимущества капецитабина перед 21-дневными циклами CMF в качестве 1-й линии терапии.

Таким образом, комбинация кселода+таксо-тер продемонстрировала не только самую высокую эффективность у пациентов, рефрактерных к антрациклину, но и обеспечивала значительные преимущества в выживаемости.

Монотерапия кселодой — единственный зарегистрированный режим лечения больных РМЖ, рефрактерных к таксанам (если это возможно). Монотерапия кселодой в качестве 2-й и 1-й линии терапии больных диссеминированным

РМЖ показала более высокую эффективность и безопасность, чем паклитаксел или режим CMF в той же популяции. Низкая частота нейтропении, алопеции, пероральный режим дозирования ра-

дикально меняют традиционные представления о химиотерапии. Уникальные свойства кселоды делают ее идеальным препаратом для комбинированных схем лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гершанович М.Л., Семиглазова Т.Ю. Возможности применения кселоды (капецитабина) в лечении диссеминированного рака молочной железы, резистентного к антрациклиновым антибиотикам и таксотеру (доцетакселу) // Вопросы клинической онкологии. — 2002. — Т.4. — № 4.
2. Пашенко Н.В., Семенов Н.Н., Личиницер М.Р. Капецитабин (кселода) в лечении колоректального рака и рака молочной железы: новые возможности // Фарматека. — №12 (63).
3. 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. — Feb 14.
4. Bangemann N. et al. Capecitabine combined with trastuzumab in the therapy of intensively pretreated HER2-over-expressing metastatic breast cancer (MBC) // Ann Oncol. — 2000; 11 (suppl. 4):143 (abstract 653 p).
5. Batista N., Perez-Manga G., Constenla M. et al. Phase II study of capecitabine in combination with paclitaxel in patients with anthracycline-pretreated advanced/metastatic breast cancer // Brit. J. of Cancer. — 2004;90(9):1740—1746.
6. Blum J.L., Jones S.E., Buzdar A.U. et al. Multicenter phase II study of capecitabine in paclitaxel-refractory metastatic breast cancer // J. Clin. Oncol. — 1999. — Vol. 17. — P. 485—493.
7. Blum J.L., Dieras V., Lo Russo P.M. et al. Multicenter, phase II study of capecitabine in taxane-pretreated metastatic breast carcinoma patients // Cancer. — 2001. — Vol. 92. — P.1759—1768.
8. Gradishar W.J., Meza L.A., Amin B. et al. Capecitabine plus paclitaxel as front-line combination therapy for metastatic breast cancer: a multicenter phase II study // J. Clin. Oncol. — 2004; 22(12):2321—2327.
9. O'Shaughnessy J.A., Blum J., Moiseyenko V. et al. Randomized, open-label, phase II trial of oral capecitabine (Xeloda) vs. a reference arm of intravenous CMF (cyclophosphamide, methotrexate and 5-fluorouracil) as first-line therapy for advanced/metastatic breast cancer // Ann. Oncol. — 2001. — Vol. 12. — P. 1247—1254.
10. O'Shaughnessy J., Miles D., Vukelja S. et al. Superior survival with capecitabine plus docetaxel combination therapy in anthracycline-pretreated patients with advanced breast cancer: phase II trial results // J. Clin. Oncol. — 2002. — Vol. 20. — P. 2812—2823.

ГОРМОНОТЕРАПИЯ РАННЕГО РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

М.Р. Личиницер, В.П. Летягин, А.Д. Зикихходжаев, К.В. Максимов
ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН

Появление новой генерации ингибиторов ароматазы, направленных на подавление основного пути продукции эстрогенов у женщин в менопаузе при раке молочной железы (РМЖ), предопределило возможное преимущество этого класса соединений над «золотым» стандартом гормонотерапии антиэстрогеном тамоксифеном. Анастрозол (Аримидекс™, фармацевтическая компания «АстраЗенека») относится к новому поколению высокоселективных нестероидных ингибиторов ароматазы.

Обратимся к актуальной сегодня проблеме — гормонотерапии раннего РМЖ и рассмотрим место анастрозола в адъювантном и неадъювантном лечении опухолей этой локализации.

После получения положительных результатов терапии при распространенных формах заболевания было начато изучение эффективности ингибиторов ароматазы в адъювантной терапии. Данный класс препаратов использовался в качестве альтернативы тамоксифену или в комбинации с ним, осуществлялся также перевод больных на терапию анастрозолом после нескольких лет лечения тамоксифеном или после проведения стандартного 5-летнего курса лечения тамоксифеном в адъювантном режиме.

В исследование АТАС (двойное слепое, рандомизированное сравнительное исследование по применению аримидекса и тамоксифена как монотера-

пии или в комбинации) было включено 9 366 женщин в постменопаузе с локальным РМЖ. В рамках запланированного 5-летнего исследования пациентки были рандомизированы на 3 группы: 1-я — анастрозол по 1 мг/сут per os + плацебо; 2-я — тамоксифен по 20 мг/сут per os + плацебо; 3-я — анастрозол по 1 мг/сут + тамоксифен по 20 мг/сут. Рандомизация могла осуществляться и в период продолжения лучевой терапии.

Главной целью исследования была оценка эффективности анастрозола по сравнению с тамоксифеном у женщин в постменопаузе с локальным РМЖ, а также безопасности и переносимости лечения в сравниваемых группах при медиане наблюдения 68 мес. Данный временной промежуток превышает запланированный ранее 5-летний период терапии, и в настоящее время лишь 8% пациентов продолжают получать лечение.

Анастрозол чаще, чем тамоксифен, приводил к значительному росту выживаемости без признаков заболевания (соответственно 575 и 651 событий; соотношение риска — 0,87; 95% доверительный интервал — ДИ 0,78—0,97; $p=0,01$) и увеличению срока до развития рецидива (402 и 498; 0,79; 0,70—0,90; $p=0,0005$). Более выраженное повышение уровня выживаемости без признаков заболевания (0,83; 0,73—0,94; $p=0,005$) и увеличение периода до развития ре-