

В.А. Черный
Д.С. Осинский
Т.В. Ляшко
Л.Н. Сенько

Институт онкологии
АМН Украины, Киев, Украина

Ключевые слова: капецитабин, клинические испытания, рак желудка, рак поджелудочной железы, колоректальный рак, рак молочной железы, рак почки, рак яичника.

ПЕРОРАЛЬНАЯ ХИМИОТЕРАПИЯ В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ ОПУХОЛЯМИ ОСНОВНЫХ ЛОКАЛИЗАЦИЙ

Резюме. Представлены результаты клинических исследований по изучению эффективности применения препарата капецитабин при монокимиотерапии и в комбинации с другими противоопухолевыми препаратами для лечения больных злокачественными новообразованиями основных локализаций. Анализ полученных данных позволяет сделать заключение о перспективности дальнейшего использования капецитабина в лечении больных раком молочной железы, колоректальным раком, раком желудка, и некоторыми другими злокачественными новообразованиями с учетом выраженного противоопухолевого эффекта на фоне весьма умеренных проявлений системной токсичности.

В большинстве исследований, проведенных на протяжении последних 40 лет, которые прошли после синтеза флуороурацила (ФУ), выявлена эффективность применения этого препарата в виде длительных инфузий при лечении некоторых категорий онкологических больных. Продолжительное введение ФУ сопровождается высокой противоопухолевой активностью и весьма незначительными побочными эффектами. Однако использование ФУ длительное время требует установки катетера и применения специального дозатора, что делает процедуру дорогостоящей и приносит неудобства больным. В связи с этим долгие годы вели разработку пероральных препаратов, имеющих сходный с ФУ выраженный цитостатический эффект и не вызывающих тяжелых осложнений при длительном приеме. Работы исследователей увенчались успехом, что воплотилось в создание аналога ФУ, препарата капецитабин (КАП) (N-[1-(5-deoxy-b-D-ribofuranosyl)-5-fluoro-1,2-dihydro-2-oxo-4-pyrimidyl]-n-penyl carbamate), который представляет собой пропрепарат 5'-deoxy-5-fluorouridine (5'-DFUR).

КАП является первым и единственным представителем нового класса туморактивируемых цитостатиков, то есть таких, которые превращаются в опухоли в активное начало. Установлено, что под воздействием карбоксилэстеразы и цитидин дегидрогеназы, находящихся в основном в ткани печени, КАП превращается в 5'-DFUR, который под действием тимидин фосфорилазы (dThdPase) переходит в активную форму ФУ. Чрезвычайно важным является то обстоятельство, что этот процесс происходит избирательно в опухолевой ткани, в которой, как установлено, экспрессия dThdPase значительно выше, чем в неповрежденной злокачественным процессом нормальной ткани. В связи с этим при-

менение КАП для лечения онкологических больных выглядит весьма перспективным.

In vivo показан синергизм действия КАП в комбинации с рядом цитостатиков, а также с цитокинами, факторами роста, гормонами [1]. После приема внутрь в стандартной дозировке 1250 мг/м² 2 раза в сутки КАП быстро абсорбируется из пищеварительного тракта. Пик максимальной концентрации отмечается через 2 ч после приема, при этом концентрация препарата в плазме крови составляет 3–4 мг/л, период полувыведения — 0,55–0,89 мг/л/ч [2].

К настоящему времени накоплен достаточно большой опыт применения КАП при лечении пациентов с разными злокачественными опухолями, который позволяет сделать определенные выводы.

РАК ЖЕЛУДКА

В ряде исследований установлена эффективность применения КАП у больных распространенным раком желудка (РЖ). Y.S. Hong и соавторы [3] применили КАП в монорежиме у 44 больных распространенным и метастатическим РЖ по 1250 мг/м² 2 раза в сутки на протяжении 14 дней с 7-дневным перерывом. Всего проведено 6 курсов лечения. У 34% больных после лечения выявлены частичная регрессия опухоли и у 30% — стабилизация процесса. Продолжительность безрецидивного периода составила 3,2 (2,7–6,4) мес, общая медиана выживаемости — 9,5 (6,9–13,2) мес. Основными токсическими осложнениями лечения выявлены тошнота, диарея, рвота, которые были не столь выражены, как ладонно-подошвенный синдром III степени, проявившийся у 9% больных. Авторы сделали вывод, что при данном режиме применения КАП активен, хорошо переносится больными и может быть рекомендован в

качестве первой линии лечения у больных распространенными формами РЖ.

Данные аналогичного исследования, проведенного **W. Koizumi и соавторами [4]** у больных распространенным и рецидивным РЖ, также свидетельствуют об эффективности применения КАП в качестве монокимиотерапии. У 32 больных КАП применяли в дозе 828 мг/м² 2 раза в сутки на протяжении 3 нед с недельным перерывом. Больные получили 2 и более курсов химиотерапии. Объективный ответ получен у 20% больных, безрецидивный период составил 85 дней, медиана выживаемости — 247,5 дня. Серьезных проявлений токсичности не зарегистрировано.

N. Takiguchi и соавторы [5], проведя III фазу клинических исследований по применению КАП в качестве адьювантной химиотерапии, установили преимущество последней перед применением традиционной адьювантной монокимиотерапии ФУ. Исследование проведено при участии 485 больных РЖ II–III стадии, которым выполнили радикальную операцию. Больных рандомизировали на две группы. В 1-й группе применили доксифлюридин (промежуточный метаболит капецитабина) по 460 мг/м² в сутки ежедневно в течение 2 лет. Во 2-й группе больные получали ФУ (115 мг/м² в сутки ежедневно в течение 2 лет). Различий в общей выживаемости и продолжительности безрецидивного периода не выявлено, однако более тщательный анализ результатов свидетельствует, что при применении КАП достоверно реже развивается диссеминация по брюшине, чем при применении ФУ. Установлено также, что у больных РЖ III–IIIВ стадии более благоприятный прогноз течения заболевания при приеме КАП, чем у больных РЖ аналогичной стадии при применении ФУ.

Основываясь на синергизме действия КАП и доцетаксела (ДОЦ), которое заключается в усилении активности тимидин фосфорилазы, индуцированной таксаном, **Y.H. Park и соавторы [6]** применили комбинацию КАП (1250 мг/м² 2 раза в сутки на протяжении 14 дней) и ДОЦ (75 мг/м² внутривенно в 1-й день) у 42 больных распространенным РЖ, которые до этого не прошли специальное лечение. Всего было проведено 164 цикла химиотерапии. Объективный ответ получен у 60% больных. Безрецидивный период составил 5,2 (1–15,5) мес, общая медиана выживаемости — 10,5 (2,9–23,7) мес. Ведущим токсическим осложнением явился ладонно-подошвенный синдром III степени, диагностированный у 50% больных, также была отмечена нейтропения (15%) и лейкопения (12%). Авторы сделали вывод, что данную схему лечения можно использовать в дальнейшем и предположили, что при снижении дозы КАП до 1000 мг/м² 2 раза в сутки и ДОЦ до 60 мг/м² можно снизить интенсивность ладонно-подошвенного синдрома и онихолизиса.

T.R. Evans и соавторы [7], проведя фармакокинетическое исследование по подбору максималь-

но толерантной дозы КАП в схеме лечения эпирубицин (50 мг/м² в/в) + цисплатин (60 мг/м²), установили, что наиболее приемлемой дозой является 1000 мг/м². Частичная регрессия опухоли получена у 24% больных, общая медиана выживаемости составила 34 (19–49) нед.

Обнадеживающие результаты представили **T.W. Kim и соавторы [8]**, которые применили комбинацию КАП 250 мг/м² на протяжении 14 дней) с внутривенным введением цисплатины (60 мг/м² в 1-й день) у 42 больных метастатическим и нерезектабельным РЖ, не получавших предварительного лечения. Данный режим химиотерапии проводили каждые 3 нед. Объективный ответ получен у 54,8% больных, при этом зарегистрирована 1 полная и 22 частичные регрессии. Безрецидивный период составил 6,3 мес, общая медиана выживаемости — 10,1 мес. Основными проявлениями системной токсичности были нейтропения III степени у 32,5% больных, а также тромбоцитопения, стоматит и диарея — у 10, 2,5 и 5% соответственно. Ладонно-подошвенный синдром II и III степени отмечали у 20 и 7,5%. Авторы сделали вывод, что данный режим химиотерапии эффективен у больных распространенным РЖ и удовлетворительно ими переносится.

РАК ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Применение традиционных схем химиотерапии при лечении больных распространенным раком поджелудочной железы (РПЖ) оказывает незначительный положительный эффект, что объясняется наличием химиорезистентности опухолей поджелудочной железы. Известно также, что РПЖ проявляет чувствительность к ФУ. То, что концентрация тимидин фосфорилазы в опухоли гораздо выше, чем в нормальных тканях, давало основание надеяться на получение обнадеживающих результатов при применении КАП и лечении больных РПЖ.

T. Cartwright [9] применил КАП (1250 мг/м² в сутки на протяжении 14 дней с повторением курса каждый 21-й день) у 42 больных распространенным и метастатическим РПЖ в качестве монокимиотерапии. У 7% больных получена частичная регрессия опухоли и стабилизация процесса у 41%. Благоприятную клиническую реакцию отмечали у 24% больных, уменьшение выраженности боли — у 60% и ее полное исчезновение — у 29%. Общая медиана выживаемости составила 6 мес.

Известно, что гемцитабин (Г) является ведущим препаратом в лечении больных распространенным РПЖ. Установлено, что Г усиливает действие тимидин фосфорилазы, что дало возможность провести I фазу клинических испытаний по применению этой комбинации в лечении больных РПЖ [10].

V. Hess и соавторы [11] у 27 больных распространенным РПЖ применили КАП в нарастающей дозировке с внутривенным введением Г в стандартной дозировке 1000 мг/м² в 1-й и 8-й дни курса химио-

терапии. Нейтропения и мукозит были основными побочными токсическими эффектами, повлиявшими на дозу КАП. На 21-й день курса КАП назначали по 650 мг/м² 2 раза в сутки, с 1-го по 14-й дни и Г по 1000 мг/м² в 1-й и 8-й дни так же, как и в начале курса лечения. Этот режим химиотерапии не вызвал серьезных токсических осложнений. Ладонно-подошвенного синдрома, характерного для КАП, не выявлено. Объективный ответ получен у 29% больных, зарегистрирована одна полная регрессия и четыре частичных. Авторы сделали выводы, что этот режим химиотерапии хорошо переносят больные и он позволяет получить положительный эффект. В то же время необходима **III фаза клинических исследований** для сравнения эффективности этого режима с монокимиотерапией Г.

Применение аналогичной схемы (КАП + Г) лечения у 53 больных РПЖ **IV стадии** позволило получить частичную регрессию опухоли у 20% больных и стабилизацию у 42% [12]. Медиана выживаемости составила 8 мес и годовая выживаемость — 34,8%. Ведущими токсическими осложнениями были лейкопения **III–IV степени у 13 (25%) больных**, анемия **III степени у 5 (9%) больных** и тромбоцитопения — у 3 (6%). Уменьшение выраженности болевого синдрома отмечено у 23 (53%) из 43 больных, 8 (44%) больных из 18 отказались от приема наркотических анальгетиков.

Для сравнения эффективности комбинированного применения КАП + Г и Г в качестве монокимиотерапии **W. Scheithauer и соавторы [13]** провели рандомизированное исследование. В 1-й группе больных применяли Г в дозировке 2200 мг/м² поверхности тела в виде 30-минутной внутривенной инфузии в 1-й день; во 2-й группе применяли Г в такой же дозировке, но с добавлением КАП по 2500 мг/м² с 1-го по 7-й день. В 1-й группе объективный ответ получен у 14%, во 2-й — у 17% пациентов. Продолжительность безрецидивного периода в 1-й группе составила 4 мес, во 2-й — 5,1 мес. Медиана выживаемости составила 8,2 и 9,5 мес соответственно. Несмотря на практически одинаковые результаты лечения у больных 2-й группы, качество жизни было выше — положительная клиническая реакция отмечена у 48,4%, а в 1-й — у 33%.

РАК ПОЧКИ

Экспериментальная работа **T. Morita и соавторов [14]**, подтвердившая наличие чувствительности клеток рака почки к КАП, послужила основанием для проведения клинических испытаний КАП у больных раком почки (РП).

Результаты одного из первых исследований эффективности КАП (1250 мг/м² 2 раза в сутки на протяжении 14 дней с 7-дневным перерывом) у 22 больных метастатическим РП, у которых было прогрессирование заболевания на фоне иммунотерапии, свидетельствуют об эффективности этого препарата [15]. У 1 больного отмечена частичная регрессия

опухоли, у 83% больных — стабилизация процесса. Ладонно-подошвенный синдром **III степени** был единственным проявлением системной токсичности и выявлен только у 2 больных. Это осложнение исчезло после коррекции дозы препарата.

Изучая токсичность и фармакокинетику комбинации КАП (различные дозировки) и интерферона у больных метастатическим РП, **D.Z. Chang и соавторы [16]** установили, что оптимальной дозой КАП является прием 1000 мг/м² 2 раза в сутки на протяжении 2 нед с 3 млн ЕД/м² интерферона α 3 раза в неделю. При таком режиме введения не отмечали выраженных побочных эффектов и отрицательного влияния интерферона α на фармакокинетику КАП. Авторы рекомендовали этот режим введения для изучения его эффективности во **II фазе клинических испытаний**.

В другом исследовании, проведенном при участии 30 больных метастатическим РП, КАП применяли в комбинации с иммунотерапией [17]. КАП назначали больным по 1000 мг/м² 2 раза в сутки с 1-го по 5-й дни на протяжении 5–8 нед. Иммунотерапию проводили подкожным введением рекомбинантных человеческих интерферона α и интерлейкина 2 и пероральным введением 13-*cis*-ретиноидной кислоты. Всего проведено три курса комбинированной химиоиммунотерапии. Объективный ответ был получен у 34% больных: частичная регрессия отмечена у 8 (27%) больных и у 2 (7%) — полная регрессия. Значительных проявлений токсичности не отмечали. Авторы сделали вывод об эффективности этой схемы лечения у больных распространенным РП и необходимости проведения **III фазы клинических испытаний**.

Положительный эффект комбинированного применения КАП и иммунотерапии установили **C. Wenzel и соавторы [18]**, которые выбрали такую схему лечения: КАП назначали на протяжении 14 дней в дозе 2500 мг/м², которую делили на 2 приема. Затем делали 7-дневный перерыв, как при монокимиотерапии. Интерферон γ 1b (100 мг/сут) вводили в течение 5 дней на протяжении 1-й и 2-й недели. Рекомбинантный интерлейкин 2 (4,5 МЕ/сут) назначали в течение 4 дней на протяжении 3-й и 4-й недели курса лечения с повторением каждые 6 нед. Всего было пролечено 54 больных метастатическим РП, который прогрессировал после первой, второй и третьей линии терапии. Частичная регрессия и минимальный ответ получены у 9,6% больных. Стабилизация выявлена у 61,6% больных. В 19,2% случаев терапия оказалась неэффективной и установлено прогрессирование заболевания. Серьезных токсических осложнений не было. Основываясь на своих данных [15, 19], авторы заключают, что данная схема химиоиммунотерапии больных с метастатическим РП эффективна, но сложна при выполнении в сравнении с монокимиотерапией КАП, которая не уступает ей по эффективности.

КОЛОРЕКТАЛЬНЫЙ РАК

В настоящее время эффективность применения КАП в монорежиме при лечении больных колоректальным раком не вызывает сомнений [20]. Дальнейшие усилия ученых направлены на изучение комбинированных схем химиотерапии с применением КАП. Перспективным считается применение оксалиплатина в различных режимах введения.

Так, С. Rodel и соавторы [21] провели исследование по определению эффективности неоадьювантной схемы химиотерапии с применением КАП и оксалиплатина в комбинации с лучевой терапией. У 32 больных местно-распространенным и нижеампулярным раком прямой кишки (РПК) проводили предоперационную лучевую терапию (50,4 Гр) с введением КАП (825 мг/м² 2 раза в сутки с 1-го по 14-й дни курса, а также в 22-й и 35-й дни) и оксалиплатина в дозе 50 мг/м² в 1; 8; 22-й и 29-й дни с повышением дозы при каждом последующем введении на 10 мг/м². Понизить стадию опухолевого процесса удалось у 17 (55%) из 31 прооперированного больного с категорией T₄, у 68% пациентов не выявлено поражения регионарных лимфатических узлов. Патоморфологически полная регрессия опухоли доказана в 19% случаев. Радикальное хирургическое вмешательство с негативными краями резекции выполнено у 79% больных с категорией T₄. У 36% больных с опухолями в пределах 2 см от зубчатой линии оперативное лечение выполнено с сохранением сфинктера. Серьезных токсических осложнений при проведении курса химиолучевой терапии не было. С учетом возникновения гастроинтестинальной токсичности III степени при введении 60 мг/м² оксалиплатина авторы сделали вывод, что оптимальная доза этого препарата — 50 мг/м².

РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

На данный момент КАП зарегистрирован как препарат III линии терапии больных раком молочной железы (РМЖ) [22–28]. Н. Ishitsuka [29], проводя доклинические исследования фармакологического действия КАП, установил, что ряд цитостатиков, таких как таксаны, митомицин, циклофосфамид, доцетаксел, усиливают действие тимидин фосфорилзазы [29].

Одной из комбинаций, основанной на синергизме действия, является сочетание КАП и ДОЦ. Ряд исследований показал эффективность применения следующей схемы химиотерапии: КАП в дозе 1000 мг/м² 2 раза в сутки в течение 14 дней с 7-дневным перерывом и еженедельное введение ДОЦ каждый 8-й день курса [30, 31].

В исследовании, проведенном J. O'Shaughnessy и соавторами [32] сравнивали эффективность применения КАП (1250 мг/м² дважды в сутки на протяжении 14 дней) и ДОЦ (75 мг/м² в 1-й день курса) и монохимиотерапии ДОЦ (100 мг/м²) у больных распространенным РМЖ, которые ранее лечились антрациклинами без определенного эффекта. Авторы

отметили преимущество комбинированной химиотерапии перед монохимиотерапией ДОЦ (100 мг/м²). Больные, у которых получена регрессия опухоли или стабилизация процесса после 6 нед лечения, продолжали терапию до прогрессирования заболевания или серьезных токсических осложнений. Объективный ответ выявлен у 42% больных, получавших комбинированную химиотерапию, и 30% — получавших только ДОЦ. Медиана безрецидивного периода в группе больных, которые получали КАП + ДОЦ, составила 6,1 мес против 4,2 мес у больных, получавших только доцетаксел, медиана выживаемости составила при этом 14,5 и 11,5 мес соответственно. У пациентов, которые получали комбинацию химиопрепаратов, увеличилось количество побочных эффектов химиотерапии (71%): отмечена гастроинтестинальная токсичность, ладонно-подошвенный синдром, в то же время миалгия, пирексия, артралгия и нейтропения были ведущими осложнениями при монохимиотерапии ДОЦ (49%). Качество жизни больных в обеих группах было практически одинаковым. Авторы сделали заключение, что комбинация КАП/ДОЦ является схемой выбора при лечении больных РМЖ, получавших ранее терапию антрациклинами [33].

Достаточно большое количество положительных ответов удалось получить при сочетании КАП + ДОЦ и эпирубицином. По данным разных авторов ответ отмечали у 82–91% больных, при этом полная регрессия опухоли отмечена у 21–29% пациентов [34, 35]. Этот режим химиотерапии не оказывает серьезных побочных эффектов и проявляется у 4% больных анемией и тромбоцитопенией III–IV степени, у 16% пациентов была лихорадка, вызванная нейтропенией. Данный режим химиотерапии, включающий капецитабин/доцетаксел/эпирубицин, хорошо переносят больные, его можно применять как первую линию терапии у пациентов с распространенным РМЖ.

КАП был также апробирован в комбинации с паклитакселом (результаты приводятся ниже) [36], винорелбином [37], циклофосфамидом и эпирубицином [38], а также с идарубицином и циклофосфамидом [39, 40].

Так, при применении КАП с подбором дозы от 750 до 1250 мг/м² с 1-го по 14-й дни и эпирубицина 100 мг/м² и циклофосфана 600 мг/м² (вводили в 1-й день курса химиотерапии и повторяли каждые 3 нед) у 23 больных местно-распространенным РМЖ получен объективный ответ у 19 (83%). С учетом токсических осложнений авторы рекомендуют в этой схеме с эпирубицином и циклофосфамидом дозу КАП — 900 мг/м² [39].

D.C. Talbot и соавторы [41] провели рандомизированное исследование для определения эффективности КАП и паклитаксела как компонентов монохимиотерапии у больных метастатическим РМЖ. В 1-й группе больных применили КАП в дозе 1255 мг/м² 2 раза в сутки в течение 14 дней,

во 2-й — внутривенно вводили паклитаксел по 175 мг/м². Объективный ответ в 1-й группе отмечен у 36% больных, при этом выявили 3 полных регрессии опухоли. Во 2-й группе этот показатель составил 26%, полных регрессий не было. Медиана безрецидивного периода в обеих группах оказалась одинаковой — 3 мес, медиана выживаемости составила 7,6 и 9,4 мес соответственно. Полученные результаты дали основание предложить апробирование комбинации этих двух цитостатиков для лечения больных метастатическим РМЖ.

В ряде исследований получены результаты применения КАП с паклитакселом при лечении больных РМЖ [36, 42–44]. Объективный ответ получен у 40–52% больных, полная регрессия — у 11–15%, частичная — у 36%, стабилизация процесса — у 19–29%, медиана безрецидивного периода составила от 9 нед до 10,6 мес, медиана выживаемости — 16,5–29,9 мес. Авторы делают заключение, что сочетание КАП и паклитаксела является высокоэффективной схемой лечения больных с метастатическим РМЖ и может быть использовано в качестве первой линии терапии.

Известно, что высокодозовая химиотерапия, сопровождающаяся пересадкой аутологичных стволовых клеток, дает возможность получить высокий показатель ремиссии у больных метастатическим РМЖ, при этом рецидив заболевания может развиваться только через 3 года. Однако у некоторых больных применение миелосупрессивной терапии ограничено, и они нуждаются в подборе других схем лечения.

А. Jakob и соавторы [45] представили результаты лечения больных метастатическим РМЖ, которые получили 1–2 курса высокодозовой химиотерапии с пересадкой аутологичных стволовых клеток. Следует отметить, что у больных были отдаленные метастазы в среднем в 2 органах (от 1 до 4 органов). Авторы применили КАП в стандартном режиме 1250 мг/м² 2 раза в сутки на протяжении 14 дней с 7-дневным перерывом. Всего проведено от 2 до 5 курсов химиотерапии. У 42,9% больных отмечен объективный ответ: получена одна полная регрессия и пять частичных. Все регрессии отмечены через 6 нед после начала лечения. У 2 больных диагностирована гранулоцитопения III степени, у 5 — ладонно-подошвенный синдром III степени. За период наблюдения больных от 3,9 до 36,5 мес 8 пациентов оставались живыми и 6 умерли. Авторы сделали заключение о возможности применения КАП в качестве монокимиотерапии у больных метастатическим РМЖ, получавших ранее высокодозовую химиотерапию с пересадкой аутологичных стволовых клеток.

В другом исследовании применяли КАП при рецидиве заболевания в аналогичной группе больных и получили обнадеживающие результаты: полную регрессию — у 30%, частичную — у 40% больных [46]. После 6 мес наблюдения больные оставались

живы. У 50% больных отмечено прогрессирование заболевания в сроки от 63 до 252 дней. Авторы сделали вывод об эффективности и хорошей переносимости КАП и рекомендовали препарат в качестве первой линии терапии у больных метастатическим РМЖ, у которых возник рецидив заболевания после применения высокодозовой химиотерапии с пересадкой аутологичных стволовых клеток.

Приведенные выше результаты клинических испытаний, подтверждающие выраженную активность препарата КАП в различных схемах химиотерапии больных РМЖ, свидетельствуют о необходимости продолжения исследований в этом направлении.

РАК ЯИЧНИКА

У больных раком яичника (РЯ), получавших предварительно химиотерапию таксанами и препаратами платины, по данным разных авторов применение КАП в стандартном режиме позволяет снизить уровень СА-125 на 32–75% и получить объективный ответ у 22% пролеченных [47, 48]. **D. Rischin** и соавторы [49] получили медиану безрецидивного периода 2,3 мес и медиану выживаемости 7 мес у больных РЯ (всего 35 больных), резистентных к препаратам платины, применив КАП в качестве монокимиотерапии в стандартном режиме. Резистентность к препаратам платины оценивали по развитию прогрессирования заболевания на протяжении 4 мес после последнего их введения (больные предварительно получали также таксаны). Серьезных токсических эффектов при применении КАП не было: у 17% больных — ладонно-подошвенный синдром III степени, у 9% — диарея. Авторы сделали вывод, что КАП хорошо переносят больные, но он недостаточно активен при резистентных к платине формах РЯ.

E.V. Makhnova и M.L. Gershanovich [50] у таких же больных получили положительный эффект в 47,3%, а отметили объективный ответ в 26,3% случаев: полную регрессию опухоли у 1 больной, частичную регрессию — у 4 и стабилизацию процесса — у 4 пациенток.

Ряд работ, посвященных лечению больных рецидивным РЯ, который резистентен к препаратам платины и таксанам, подтверждают активность КАП как агента монокимиотерапии [51, 52]. Применение КАП в стандартной дозировке позволило получить полную регрессию у 8% больных, частичную — у 17%, стабилизацию процесса в 25% случаев и прогрессирование заболевания у 28–50% больных. Медиана безрецидивного периода составила 3,7 мес, медиана выживаемости — 8 мес. Авторы отметили удовлетворительную переносимость лечения и эффективность препарата при лечении столь тяжелых форм РЯ. Сделан также вывод, что КАП может быть препаратом выбора по сравнению с внутривенной химиотерапией у больных, которые лечатся амбулаторно.

ЛИТЕРАТУРА

1. Hoff PM. Practical considerations in the use of oral fluoropyrimidines. *Semin Oncol* 2003; **30** (3 Suppl 6): 88–92.
2. Reigner B, Blesch K, Weidekamm E. Clinical pharmacokinetics of capecitabine. *Clin Pharmacokinet* 2001; **40** (2): 85–104.
3. Hong YS, Song SY, Lee SI, *et al.* A phase II trial of capecitabine in previously untreated patients with advanced and/or metastatic gastric cancer. *Ann Oncol* 2004; **15** (9): 1344–7.
4. Koizumi W, Saigenji K, Ujiie S, *et al.* A pilot phase II study of capecitabine in advanced or recurrent gastric cancer. *Oncology* 2003; **64** (3): 232–6.
5. Takiguchi N, Nakajima N, Saitoh N, *et al.* A phase III randomized study comparing oral doxifluridine and oral 5-fluorouracil after curative resection of gastric cancer. *Int J Oncol* 2000; **16** (5): 1021–7.
6. Park YH, Ryoo BY, Choi SJ, Kim HT. A phase II study of capecitabine and docetaxel combination chemotherapy in patients with advanced gastric cancer. *Br J Cancer* 2004; **90** (7): 1329–33.
7. Evans TR, Pentheroudakis G, Paul J, *et al.* A phase I and pharmacokinetic study of capecitabine in combination with epirubicin and cisplatin in patients with inoperable oesophago-gastric adenocarcinoma. *Ann Oncol* 2002; **13**(9): 1469–78.
8. Kim TW, Kang YK, Ahn JH, *et al.* Phase II study of capecitabine plus cisplatin as first-line chemotherapy in advanced gastric cancer. *Ann Oncol* 2002; **13** (12): 1893–8.
9. Cartwright T. A phase II trial of Xeloda (capecitabine) in advanced or metastatic pancreatic cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2000; **19**: 264a.
10. Herrmann R, Borner M, Morant R, *et al.* Combining gemcitabine (GEM) and capecitabine (CAP) in advanced pancreatic cancer. Results of a I phase trial. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2000; **19**: 267a.
11. Hess V, Salzberg M, Borner M, *et al.* Combining capecitabine and gemcitabine in patients with advanced pancreatic carcinoma: a phase I/II trial. *J Clin Oncol* 2003; **21** (1): 66–8.
12. Stathopoulos GP, Syrigos K, Polyzos A, *et al.* Front-line treatment of inoperable or metastatic pancreatic cancer with gemcitabine and capecitabine: an intergroup, multicenter, phase II study. *Ann Oncol* 2004; **15** (2): 224–9.
13. Scheithauer W, Schull B, Ulrich-Pur H, *et al.* Biweekly high-dose gemcitabine alone or in combination with capecitabine in patients with metastatic pancreatic adenocarcinoma: a randomized phase II trial. *Ann Oncol* 2003; **14** (1): 97–104.
14. Morita T, Matsuzaki A, Tokue A. Enhancement of sensitivity to capecitabine in human renal carcinoma cells transfected with thymidine phosphorylase cDNA. *Int J Cancer* 2001; **92** (3): 451–6.
15. Wenzel C, Schmidinger MP, Locker GJ, *et al.* Oral chemotherapy with capecitabine (Xeloda) in the treatment of metastatic renal cancer failing immunotherapy. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2000; **19**: 368a.
16. Chang DZ, Olencki T, Budd GT, *et al.* Phase I trial of capecitabine in combination with interferon alpha in patients with metastatic renal cancer: toxicity and pharmacokinetics. *Cancer Chemother Pharmacol* 2001; **48** (6): 493–8.
17. Övermann K, Buer J, Hoffman R, *et al.* Capecitabine in the treatment of metastatic renal cell carcinoma. *Br J Cancer* 2000; **83**: 583–7.
18. Wenzel C, Locker GJ, Bartsch R, *et al.* Capecitabine monotherapy and in combination with immunotherapy in the treatment of metastatic renal cell carcinoma. *Anticancer Drugs* 2003; **14** (10): 779–84.
19. Wenzel C, Locker GJ, Schmidinger M, *et al.* Capecitabine in the treatment of metastatic renal cell carcinoma failing immunotherapy. *Am J Kidney Dis* 2002; **39** (1): 48–54.
20. Cassidy J. Potential of Xeloda in colorectal cancer and other solid tumors. *Oncology* 1999; **57** (Suppl 1): 27–32.
21. Rodel C, Grabenbauer GG, Papadopoulos T, *et al.* Phase I/II trial of capecitabine, oxaliplatin, and radiation for rectal cancer. *J Clin Oncol* 2003; **21** (16): 3098–104.
22. Smorenburg CH, Bontenbal M, Verweij J. Capecitabine in breast cancer: current status. *Clin Breast Cancer* 2001; **1** (4): 288–93.
23. 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.
24. 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** (7): 1759–68.
25. Liu X, Song S, Guan Z, *et al.* Capecitabine (xeloda) in the treatment of relapsed and metastatic breast cancer. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi* 2002; **24** (1): 71–3.
26. 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** (8): 1227–33.
27. Fumoleau P, Largillier 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** (4): 536–42.
28. Wist EA, Sommer HH, Ostenstad B, *et al.* Oral capecitabine in anthracycline- and taxane-pretreated advanced/metastatic breast cancer. *Acta Oncol* 2004; **43** (2): 186–9.
29. Ishitsuka H. Capecitabine: preclinical pharmacology studies. *Invest New Drugs* 1999; **17**: 485–93.
30. Fujimoto-Ouchi K, Yasuno H, Tanaka Y. Schedule-dependency of antitumor activity in combination therapy with capecitabine (Xeloda) and docetaxel in breast cancer models. *Proc Am Soc Cancer Res* 2001; **20**: 463a.
31. Hudis CA. Single-agent vs combination therapy in advanced breast cancer: potential roles of capecitabine. *Oncology (Huntingt)* 2002; **16** (10 Suppl 12): 13–6.
32. O'Shaughnessy J, Vukelja S, Moiseyenko V, *et al.* Results of a large phase III trial of Xeloda/Taxoter combination therapy vs Taxoter monotherapy in metastatic breast cancer (MBC) patients. *San Antonio Breast Cancer Symposium* 2000; Abstract 381.
33. O'Shaughnessy J, Miles D, Vukelja S, *et al.* Superior survival with capecitabine plus docetaxel combination therapy in anthracycline-pretreated patients with advanced breast cancer: phase III trial results. *J Clin Oncol* 2002; **20** (12): 2812–23.
34. Venturini M, Del Mastro L, Garrone O, *et al.* Phase I, dose-finding study of capecitabine in combination with docetaxel and epirubicin as first-line chemotherapy for advanced breast cancer. *Ann Oncol* 2002; **13** (4): 546–52.
35. Venturini M, Durando A, Garrone O, *et al.* Capecitabine in combination with docetaxel and epirubicin in patients with previously untreated advanced breast carcinoma. *Cancer* 2003; **97** (5): 1174–80.
36. Villalona-Calero MA, Blum JL, Jones SE, *et al.* A phase I and pharmacologic study of capecitabine and paclitaxel in breast cancer. *Ann Oncol* 2001; **12** (5): 605–14.
37. Lorusso V, Crucitta E, Silvestris N, *et al.* A phase I study of capecitabine in combination with vinorelbine in advanced breast cancer. *Clin Breast Cancer* 2003; **4** (20): 138–41.
38. Morita S, Toi M, Kobayashi T, *et al.* Application of a continual reassessment method to a phase I clinical trial of capecitabine in combination with cyclophosphamide and epirubicin (CEX) for inoperable or recurrent breast cancer. *Jpn J Clin Oncol* 2004; **34** (2): 104–6.
39. Bonnefoi H, Biganzoli L, Mauriac L, *et al.* An EORTC phase I study of capecitabine (Xeloda) in combination with fixed doses of cyclophosphamide and epirubicin (cex) as primary treatment for large operable or locally advanced/inflammatory breast cancer. *Eur J Cancer* 2003; **39**(9): 1277–83.
40. Endo M, Shinbori N, Fukase Y, *et al.* Induction of thymidine phosphorylase expression and enhancement of efficacy of capecitabine or 5'-deoxy-5-fluorouridine by cyclophosphamide in mammary tumor models. *Int J Cancer* 1999; **83**: 127–34.
41. 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** (9): 1367–72.

42. **Uhlmann C, Ballabeni P, Rijken N, et al.** Capecitabine with weekly paclitaxel for advanced breast cancer: a phase I dose-finding trial. *Oncology* 2004; **67** (2): 117–22.

43. **Gradishar WJ, Meza LA, 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): 2321–7.

44. **Batista N, Perez-Manga G, Constenla M, et al.** Phase II study of capecitabine in combination with paclitaxel in patients with anthracyclines-pretreated advanced/metastatic breast cancer. *Br J Cancer* 2004; **90**(9): 1740–6.

45. **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** (4): 405–10.

46. **Bashey A, Sundaram S, Corringham S, et al.** Use of capecitabine as first-line therapy in patients with metastatic breast cancer relapsing after high-dose chemotherapy and autologous stem cell support. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2001; **13** (6): 434–7.

47. **Vasey PA, McMahon L, Paul J, et al.** A phase II trial of capecitabine (Xeloda) in relapsed ovarian cancer. *Ann Oncol* 2000; **11** (Suppl 4): 84a.

48. **Rustin GJ, Nelstrop AE, McClean P, et al.** Defining response of ovarian carcinoma to initial chemotherapy according to serum CA 125. *J Clin Oncol* 1996; **14**: 1545–51.

49. **Rischin D, Phillips KA, Friedlander M, et al.** A phase II trial of capecitabine in heavily pre-treated platinum-resistant ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2004; **93** (2): 417–21.

50. **Makhnova EV, Gerschanovich ML.** Experience with Xeloda (capecitabine) as a component of chemotherapy for relapsing cisplatin-resistant ovarian tumors. *Vopr Onkol* 2003; **49** (2): 193–7.

51. **Boehmer Ch, Jaeger W.** Capecitabine in the treatment of platinum-resistant recurrent ovarian cancer. *Anticancer Res* 2002; **22** (1A): 439–43.

52. **Vasey PA, McMahon L, Paul J, et al.** A phase II trial of capecitabine (Xeloda) in recurrent ovarian cancer. *Br J Cancer* 2003; **89** (10): 1843–8.

ORAL CHEMOTHERAPY IN TREATMENT OF PATIENTS WITH MALIGNANCIES OF MOST COMMON LOCALIZATIONS

*V.A. Chorny, D.S. Osinskiy,
T.V. Lyashko, L.N. Sen'ko*

Summary. *Findings are discussed of the clinical trials aiming to assess the efficacy of capecitabine in monotherapy and in combination with other anti-tumor drugs in the treatment of patients with malignancies of most common localizations. The analysis of findings gives grounds to conclude that capecitabine is promising for treatment of breast cancer, colorectal cancer, stomach cancer, and some other malignancies with account for pronounced anti-tumor effect and moderate manifestations of the system toxicity.*

Key Words: capecitabine, clinical trials, stomach cancer, pancreatic cancer, colorectal cancer, breast cancer, kidney cancer, ovarian carcinoma.

Адрес для переписки:

Осинский Д.С.
03022, Киев, ул. Ломоносова, 33/43
Институт онкологии АМН Украины,
отделение абдоминальной хирургии