

Капецитабин в адъювантной терапии рака молочной железы

И.В.Колядина, И.В.Поддубная
Кафедра онкологии РМАПО, Москва

В настоящее время адъювантная химиотерапия (ХТ) рака молочной железы (РМЖ) базируется на разных комбинациях антрациклинов или таксанов с алкилирующими препаратами [1–3]. В крупных рандомизированных исследованиях доказано увеличение общей и безрецидивной выживаемости (БРВ) при использовании комбинаций таксанов и антрациклинов, однако даже и в этом случае многие пациентки погибают от дальнейшего прогрессирования болезни, что обуславливает поиск новых, более эффективных адъювантных режимов терапии РМЖ [4–6].

В течение нескольких десятилетий для лечения распространенного РМЖ используется пероральный предшественник фторурацила капецитабин. Особенностью метаболизма препарата является превращение в активный агент под воздействием фермента тимидинфосфорилазы, активность которой значительно повышается в опухолях молочной железы [7]. В лабораторных исследованиях доказано, что некоторые препараты (доцетаксел, паклитаксел и циклофосфамид) обладают синергизмом с капецитабином за счет увеличения активности тимидинфосфорилазы [8–10]. Повышение активности фермента способствует более длительному воздействию капецитабина в опухоли, что может обеспечить эрадикацию опухолевых клеток с низким уровнем пролиферации.

Особенности метаболизма капецитабина и синергизм с современными цитостатиками (доцетакселом и циклофосфамидом) легли в основу исследования FinXX, проведенного в 15 финских и 5 шведских больницах с января 2004 г. по май 2007 г. FinXX – открытое рандомизированное исследование с включением 1500 женщин с ранними стадиями инвазивного РМЖ со средним или высоким риском рецидива болезни: метастатическим поражением регионарных лимфатических узлов или отсутствием поражения лимфоузлов при размерах опухоли более 20 мм или отрицательном статусе рецепторов прогестерона. Все пациентки были в удовлетворительном состоянии (по шкале ВОЗ 0–1), в возрасте от 18 до 65 лет, с удовлетворительной функцией сердца, печени и почек; интервал между операцией и началом адъювантной терапии составил не более 12 нед. Критериями исключения являлись: предшествующая неoadъювантная ХТ, редкие гистологические варианты опухоли (слизистый, медулярный, папиллярный и тубулярный рак) без метастазов в регионарные лимфоузлы, наличие отдаленных метастазов и клинически значимые заболевания сердца.

Пациентки случайным образом были рандомизированы в группы в соотношении 1:1. Больные основной группы (753 женщины) получали комбинированную адъювантную терапию 3xХТ (капецитабин 900 мг/м² 1–15-й дни и доцетаксел 60 мг/м² 1-й день при 21-дневном интервале) с последующими 3 курсами ХТ по схеме СЕХ (циклофосфамид 600 мг/м² 1-й день, эпирубин 75 мг/м² 1-й день, капецитабин 900 мг/м² 1–15-й дни каждые 3 нед). Первую дозу капецитабина больные принимали вечером 1-го дня, последнюю – утром 15-го дня с последующим 7-дневным перерывом. Пациентки контрольной группы (747 больных) получали лечение по схеме 3Т (доцетаксел 80 мг/м² каждые 3 нед) с последующими 3 курсами ХТ по схеме СЕФ (циклофосфамид 600 мг/м², эпирубин 75 мг/м² и ФУ 600 мг/м² каждые 3 нед). Выбор адъювантных режимов в исследовании FinXX не был случайным. Схема СЕХ, используемая в группе контроля, является широко распространенной во многих странах мира, в том числе в Швеции и Финляндии [8, 23, 24]. Выбранная для монотерапии доза доцетаксела 80 мг/м² обусловлена данными

предшествующих рандомизированных исследований (FinHer), в которых не выявлено различий в показателях времени до прогрессирования и выживаемости при использовании доцетаксела в дозах 75 и 100 мг/м², а профиль безопасности был в пользу дозы 75 мг/м² [25, 26, 27]. В 2005 г. в протокол проводимого исследования внесены изменения, позволяющие проводить адъювантную терапию трастузумабом при HER2-позитивном раке. В результате 13% (96 из 753 пациенток) больных основной группы получавших капецитабин, и 11% (83 из 747) больных из группы контроля получали трастузумаб (одновременно с ХТ или в течение 12 мес после ее окончания). По завершении ХТ пациентки получали локорегионарную лучевую терапию (по показаниям), а пациентки с гормоноположительным статусом опухоли – эндокринотерапию в течение 5 лет (пациентки в пременопаузе принимали тамоксифен 20 мг/сут, в постменопаузе – аримидекс 1 мг/сут).

Клинические характеристики пациенток и морфологические характеристики опухолей были сопоставимы в обеих группах и наглядно представлены в табл. 1.

Первичной конечной точкой исследования являлась БРВ – время между рандомизацией и возникновением рецидива болезни или смерти (если пациентка умерла без признаков рецидива). Вторичной конечной точкой являлась общая выживаемость – время от рандомизации до смерти вследствие прогрессирования болезни, а также безопасность лечения (рис. 1). Кроме того, выполнен промежуточный анализ для оценки безопасности и ранней эффективности, а также незапланированный дизайн-анализ в подгруппах в зависимости от количества пораженных лимфоузлов (не более 3 или более 3), статуса эстрогеновых рецепторов (позитивный или негативный) и HER2 статуса.

Для пациенток с тройным негативным раком (202 случая) представлены дополнительные данные в отношении 3-летней БРВ и снижения риска рецидива.

На момент закрытия базы данных (31 августа 2008 г.) медиана наблюдения составила 35 мес. Всего отмечено 134 события (локальные, отдаленные рецидивы или смерть): 7% (54 случая) в группе капецитабина и 11% (80) в контрольной группе (табл. 2).

При анализе БРВ в группах капецитабина и контроля получены данные о преимуществе использования капецитабина (отношение рисков – ОР 0,68; 95% доверительный интервал – ДИ 0,49–0,94; $p=0,020$), причем при исключении из основного анализа пациенток, получавших трастузумаб, преимущество использования капецитабина также было очевидным (ОР 0,64; 95% ДИ 0,44–0,91; $p=0,014$; рис. 2, а).

Показатели общей выживаемости были сопоставимы и различались статистически незначимо в пользу капецитабина (рис. 2, б).

При анализе в подгруппах (промежуточный анализ в подгруппах в зависимости от количества метастатически измененных лимфоузлов и рецепторного статуса опухоли) БРВ была статистически достоверно выше в группе капецитабина за вычетом пациенток с HER-позитивным раком. При этом анализе взаимосвязь между лечением и HER2-статусом была значительной ($p=0,0049$; рис. 3).

При анализе профиля безопасности в группах выявлены различия. Так, в группе капецитабина чаще отмечены характерные для препарата такие нежелательные явления, как ладонно-подошвенный синдром III–IV степеней, диарея, изменение ногтей и стоматит. В группе контроля чаще наблюдались нейтропения (включая фебрильную и сопровождающуюся инфекциями), аменорея и миалгия

Таблица 1. Характеристика пациенток, включенных в исследование

Показатель	Группа капецитабина (n=753)	Группа контроля (n=747)
Возраст, годы	52 (26–65)	53 (27–65)
Вес, кг	70 (45–144)	69 (43–140)
Менопаузальный статус		
Пременопаузальный статус*	331 (44%)	321 (43%)
Постменопаузальный статус	422 (56%)	426 (57%)
Общее состояние по шкале ВОЗ		
0	663 (88%)	664 (89%)
1	90 (12%)	83 (11%)
Диаметр первичной опухоли, мм		
до 20	322 (43%)	346 (46%)
21–50	389 (52%)	363 (49%)
более 50	40 (5%)	37 (5%)
данные отсутствуют	2 (<1%)	1 (<1%)
Морфологический размер опухоли (Т)**		
pT1	314 (42%)	340 (46%)
pT2	389 (52%)	351 (47%)
pT3	40 (5%)	41 (6%)
pT4	8 (1%)	14 (2%)
данные отсутствуют	2 (<1%)	1 (<1%)
Метастазы в подмышечные лимфоузлы		
0	86 (11%)	71 (10%)
1–3	461 (61%)	466 (62%)
более 3	206 (27%)	210 (28%)
Степень анаплазии		
1	86 (11%)	80 (11%)
2	362 (48%)	351 (47%)
3	300 (40%)	312 (42%)
данные отсутствуют	5 (1%)	4 (1%)
Гистологический тип		
протоковый	569 (76%)	566 (76%)
дольковый	138 (18%)	118 (16%)
другой	46 (6%)	63 (8%)
Статус эстрогеновых рецепторов		
позитивный	581 (77%)	565 (76%)
негативный	172 (23%)	182 (24%)
Статус прогестероновых рецепторов		
позитивный	478 (63%)	456 (61%)
негативный	275 (37%)	291 (39%)
Статус HER2		
позитивный	146 (19%)	139 (19%)
негативный	607 (81%)	608 (81%)

*Менструальные периоды в течение 6 мес до начала ХТ.

**Морфологические признаки опухолей представлены в соответствии с международной классификацией TNM 2002 г.

Рис. 1. Дизайн исследования FinXX.

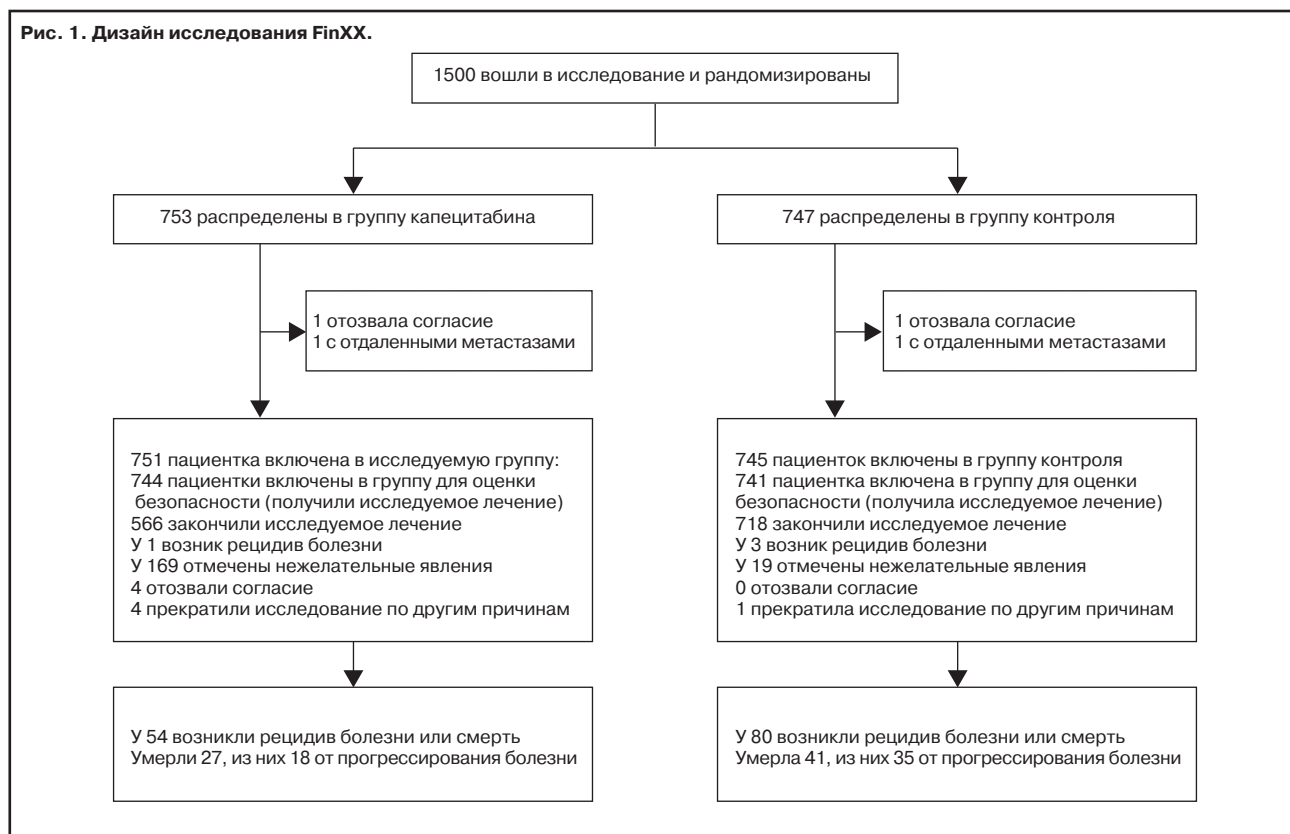
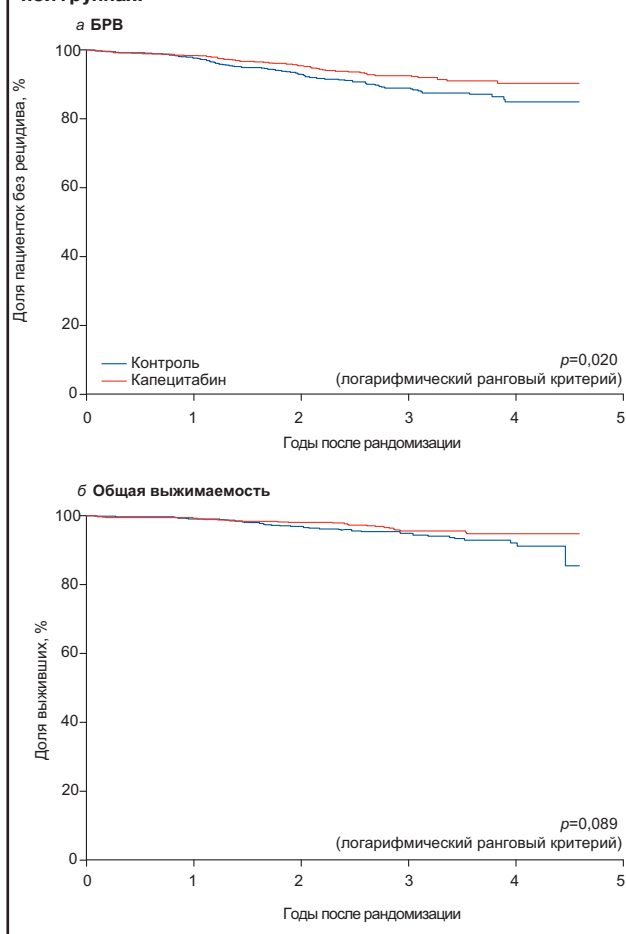


Таблица 2. Распределение событий в исследуемой и контрольной группах

Событие	Группа				ОР (95% ДИ)	p*
	капецитабина (n=751)		контроля (n=745)			
	абс.	%	абс.	%		
Любой рецидив или смерть	54	7	80	11	0,66 (0,47–0,94)	0,020
Отдаленный рецидив	43	6	72	10	0,64 (0,45–0,91)	0,014
Местный рецидив	5	1	11	1	0,50 (0,16–1,61)	0,25
Смерть по любой причине	27	4	41	6	0,66 (0,40–1,07)	0,089
Смерть от РМЖ	18	2	35	5	0,51 (0,29–0,90)	0,021
Смерть по другой причине	9	1*	6	1**	1,50 (0,53–4,20)	0,45

Примечания. ОР – отношение рисков, ДИ – доверительный интервал. Данные рассчитаны с помощью пропорциональных рисков Кокса. *Суицид (2), эмболия легочной артерии, септицемия, колит и полиорганная недостаточность, острый инфаркт миокарда, алкогольная интоксикация, сердечная и легочная недостаточность. ** Эмболия легочной артерии (2), септицемия, септический шок, боковой амиотрофический склероз, субдуральное кровоотечение.

Рис. 2. Оцениваемые по Каплан–Майеру показатели 3-летней БРВ и общей выживаемости в исследуемой и контрольной группах.



(табл. 3). Снижение частоты нейтропении в группе капецитабина, вероятнее всего, обусловлено использованием меньшей дозы доцетаксела по сравнению с группой контроля (60 мг/м² против 80 мг/м²).

Среди летальных исходов, возможно связанных с лечением, отмечены 4 смерти в группе капецитабина (септический колит, суицид, инфаркт миокарда и сердечная аритмия) и 2 – в группе контроля (эмболия легочной артерии и септицемия). Развитие нежелательных явлений явилось причиной прекращения лечения в 24% случаев в группе капецитабина и в 3% – в группе контроля. В группе капецитабина лечение прекратили во время циклов доцетаксела и капецитабина в 13% случаев и в 11% – во время лечения по схеме СЕХ, в то время как в контрольной группе 2% пациенток прекратили проведение ХТ во время монотерапии доцетакселом и 1% – во время терапии по схеме СЕХ. Развитие нежелательных явлений приводило к редукции дозы в 8% (в группе капецитабина) и в 19% случаев

(в группе контроля). Несмотря на развитие нежелательных явлений, большинство пациенток, которым введение капецитабина было прервано, смогли продолжить лечение другими препаратами и завершить планируемые 6 циклов ХТ. Изученный профиль безопасности подтверждает известный эффект кардиотоксичности фторпиридинов и необходимость кардиомониторинга при лечении капецитабином [22].

В исследовании FinXX была выделена группа больных с тройным негативным раком (РЭ(-)РП(-)HER2(-)-статусом опухоли), для которой был выполнен дополнительный анализ, представленный на ASCO 2010 г. (Abstract No 531). Среди 1500 пациенток, включенных в исследование FinXX, 202 пациентки имели опухоли с тройным негативным рецепторным статусом: 93 больные в группе капецитабина и 109 пациенток в группе контроля. При анализе 3-летней БРВ получено существенное преимущество в пользу капецитабина: 87,7% по сравнению с 76,6% в контрольной группе, а снижение риска смерти от дальнейшего прогрессирования при использовании капецитабина достигло 57% (ОР 0,43, 95% ДИ 0,21–0,90; p=0,024).

Таким образом, FinXX является первым исследованием, в котором доказана эффективность капецитабина в комбинации с другими цитостатиками в адъювантной терапии ранних стадий РМЖ. Проведенные ранее рандомизированные исследования продемонстрировали увеличение частоты полных морфологических регрессий при использовании капецитабина в неоадъювантных комбинациях цитостатиков (20% по сравнению с 13% при использовании стандартной схемы СЕФ) [19–21]. Данные по улучшению БРВ, представленные в исследовании FinXX, подтверждают возможный синергизм капецитабина с цитостатиками. Изученный профиль безопасности комбинаций с капецитабином в целом является удовлетворительным, что позволило закончить планируемые 6 циклов адъювантной ХТ 98% пациенток, включенных в исследование. Немаловажно, что улучшение БРВ в исследуемых комбинациях с капецитабином достигнуто при использовании дозы капецитабина, равной 900 мг/м², вместо используемой ранее (1250 мг/м²) [12], и дозы доцетаксела 60 мг/м² (вместо 75 или 100 мг/м²). Полученные в исследовании FinXX данные о снижении риска рецидива в группе капецитабина сопоставимы с таковыми при включении таксанов в адъювантную терапию раннего РМЖ [6, 30] и требуют дальнейшего подтверждения.

Литература

- Goldhirsch A, Wood WC, Gelber RD et al. Progress and promise: big blights of the international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer 2007. *Ann Oncol* 2007; 18: 1133–44.
- Pestalozzi B, Castiglione M, on behalf of the ESMO Guidelines Working Group. Primary breast cancer: ESMO Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2008; 19 (suppl. 2): ii7–10.
- National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guidelines in oncology: breast cancer V.2.2008. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/breast.pdf (accessed Nov 3, 2009).
- Martin M, Pienkowski T, Mackey J et al., for the Breast Cancer International Research Group 001 Investigators. Adjuvant docetaxel for node-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005; 352: 2302–13.

Рис. 3. БРВ при анализе в подгруппах.

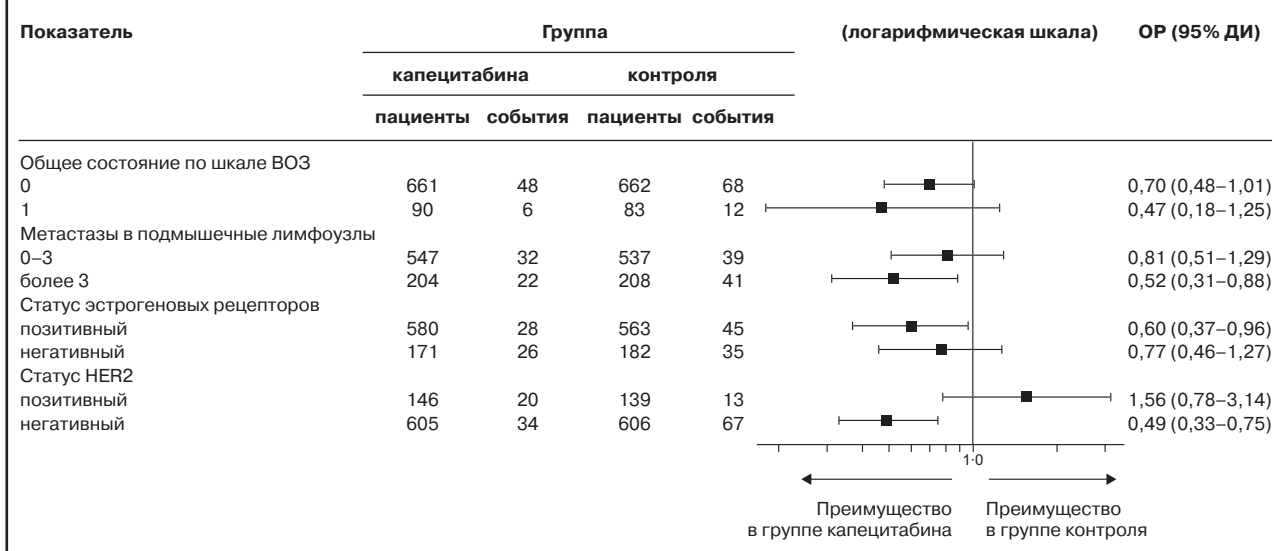


Таблица 3. Сравнение профиля безопасности в группах

Показатель	N (капецитабин/ контроль)	Группа								p ⁺
		капецитабина (n=744)				контроля (n=741)				
		I–II степень		III–IV степень		I–II степень		III–IV степень		
Любое событие*	744/741	38	(5%)	705	(95%)	27	(4%)	714	(96%)	0,20
Алопеция	740/740	720	(97%)	НП		738	(100%)	НП		НП
Нейтропения**	378/375	33	(9%)	325	(86%)	7	(2%)	368	(98%)	<0,0001
Аменорея***	732/729	102	(14%)	597	(82%)	82	(11%)	635	(87%)	0,0039
Утомляемость	740/741	601	(81%)	100	(14%)	619	(84%)	105	(14%)	0,76
Инфекция с нейтропенией	742/741	39	(5%)	43	(6%)	52	(7%)	92	(12%)	<0,0001
Ладонно-подошвенный синдром	741/741	510	(69%)	83	(11%)	266	(36%)	2	(<1%)	<0,0001
Фебрильная нейтропения	742/741	НП		33	(4%)	НП		65	(9%)	<0,0008
Миалгия	740/741	455	(61%)	14	(2%)	549	(74%)	58	(8%)	<0,0001
Болевой синдром	741/741	556	(75%)	54	(7%)	58	(79%)	41	(6%)	0,20
Диарея	740/741	402	(54%)	46	(6%)	413	(56%)	25	(3%)	0,011
Изменения ногтей	741/741	547	(74%)	36	(5%)	611	(82%)	4	(1%)	<0,0001
Инфекция без нейтропении	742/741	225	(30%)	33	(4%)	218	(29%)	38	(5%)	0,55
Стоматит	741/741	599	(81%)	31	(4%)	588	(79%)	12	(2%)	0,0048
Одышка	741/741	354	(48%)	22	(3%)	371	(50%)	31	(4%)	0,26
Рвота	740/741	214	(29%)	11	(1%)	284	(38%)	16	(2%)	0,44
Тошнота	740/741	625	(84%)	16	(2%)	678	(91%)	8	(1%)	0,10
Тромбоцитопения**	379/376	117	(31%)	6	(2%)	110	(29%)	1	(<1%)	0,12
Повышение аланинаминотрансферазы	740/739	334	(45%)	8	(1%)	245	(33%)	5	(1%)	0,58

*Значение p рассчитанное тестом Фишера для групп терапии со степенью нежелательных явлений III–IV степени

*Нежелательные явления III–IV степени представлены всеми проявлениями у 1% и более пациентов

**Подсчет велся не во всех центрах

***Включая пациенток в пре- и постменопаузе

5. Roch O H, Fumoleau P, Spielmann M et al. Sequential adjuvant epirubicin-based and docetaxel chemotherapy for node-positive breast cancer patients: the FNCLCC PACS 01 trial. *J Clin Oncol* 2006; 24: 5664–71.

6. De Laurentiis M, Cancelli G, D'Agostino D et al. Taxane-based combinations as adjuvant chemotherapy of early breast cancer: a meta-analysis of randomized trials. *J Clin Oncol* 2008; 26: 44–53.

7. Miwa M, Ura M, Nishida M et al. Design of a novel oral 5-fluorouracil carbamate, capecitabine, which generates 5-fluorouracil selectively in tumours by enzymes concentrated in human liver and cancer tissue. *Eur J Cancer* 1998; 34: 1274–81.

8. Endo M, Shinozaki 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.

9. Fujimoto-Ouchi K, Tanaka Y, Tominaga T. Schedule dependency of antitumor activity in combination therapy with capecitabine/5'-deoxy-5-fluorouridine and docetaxel in breast cancer models. *Clin Cancer Res* 2001; 7: 1079–86.

10. Sawada N, Ishikawa T, Fukase Y et al. Induction of thymidine phosphorylase activity and enhancement of capecitabine efficacy by taxol/taxotere in human cancer xenografts. *Clin Cancer Res* 1998; 4: 1013–9.

11. Toi M, Bando H, Horiguchi S et al. Modulation of thymidine phosphorylase by neoadjuvant chemotherapy in primary breast cancer. *Br J Cancer* 2004; 90: 2338–43.

12. 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: 2812–23.

13. Lundin J, Lundin M, Holli K et al. Omission of histologic grading from clinical decision making may result in overuse of adjuvant therapies in breast cancer: results from a nationwide study. *J Clin Oncol* 2001; 19: 28–36.

14. Liu S, Chia SK, Mehl E et al. Progesterone receptor is a significant factor associated with clinical outcomes and effect of adjuvant tamoxifen therapy in breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat* 2009; published online Feb 10. DOI:10.1007/s10549-009-0318-0.

15. Ravaioli A, Pasini G, Polselli A et al. Staging of breast cancer: new recommended standard procedure. *Breast Cancer Res Treat* 2002; 72: 53–60.

16. Myers RE, Johnston M, Pritchard K et al., and the Breast Cancer Disease Site Group of the Cancer Care Ontario Practice Guidelines Initiative. Baseline staging tests in primary breast cancer: a practice guideline. *CMAJ* 2001; 164: 1439–44.

17. Pocock SJ. Group sequential methods in the design and analysis of clinical trials. *Biometrika* 1977; 64: 191–9.

18. Muss HB, Berry DA, Cirincione CT et al., for the CALGB Investigators. Adjuvant chemotherapy in older women with early-stage breast cancer. *N Engl J Med* 2009; 360: 2055–65.

19. von Minckwitz G, Rezai M, Loibl S et al. Capecitabine given concomitantly or in sequence with EC docetaxel as neoadjuvant treatment for early breast cancer: GeparQuattro—a GBG/AGO intergroup-study. *Eur J Cancer Suppl* 2008; 7: 108 (abstr 203).
20. Steger GG, Greil R, Jakesz R et al. A randomized phase III study comparing epirubicin, docetaxel, and capecitabine (EDC) to epirubicin and docetaxel (ED) as neoadjuvant treatment for early breast cancer: first results of the Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group-Trial 24 (ABCSG-24). *Eur J Cancer Suppl* 2009; 7: 3 (abstr 4BA).
21. Berton-Rigaud D, Roch O H, Penault-Llorca F et al. Benefit of neoadjuvant capecitabine + epirubicin + cyclophosphamide (CEX) versus 5-FU + epirubicin + cyclophosphamide (FEC) for operable breast cancer (BC) followed by adjuvant docetaxel (T). 2008 ASCO Annual Meeting; May 30–June 3, 2008; Chicago, IL, USA. Abstract 598.
22. Kosmas C, Kallistratos MS, Kopterides P et al. Cardiotoxicity of fluoropyrimidines in different schedules of administration: a prospective study. *J Cancer Res Clin Oncol* 2008; 134: 75–82.
23. Swain SM, Jeong J-H, Geyer CE et al. NSABP B-30: definitive analysis of patient outcome from a randomized trial evaluating different schedules and combinations of adjuvant therapy containing doxorubicin, docetaxel and cyclophosphamide in women with operable, node-positive breast cancer. 31st Annual San Antonio Breast Cancer Symposium; Dec 10–14, 2008; San Antonio, TX, USA. Abstract 75.
24. Eiermann W, Pienkowski T, Crown J et al. BCIRG 005 main efficacy analysis: a phase III randomized trial comparing docetaxel in combination with doxorubicin and cyclophosphamide (TAC) versus doxorubicin and cyclophosphamide followed by docetaxel (ACT) in women with Her-2/neu negative axillary lymph node positive early breast cancer. 31st Annual San Antonio Breast Cancer Symposium; Dec 10–14, 2008; San Antonio, TX, USA. Abstract 77.
25. Joensuu H, Kellokumpu-Lehtinen P-L, Bono P et al, for the FinHer Study Investigators. Adjuvant docetaxel or vinorelbine with or without trastuzumab for breast cancer. *N Engl J Med* 2006; 354: 809–20.
26. Harvey V, Mouridsen H, Semiglazov V et al. Phase III trial comparing three doses of docetaxel for second-line treatment of advanced breast cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24: 4963–70.
27. Bono P, Kellokumpu-Lehtinen P-L, Alanko T et al. Docetaxel 100 versus 80 mg/m² as adjuvant treatments of early breast cancer: an exploratory analysis of a randomised trial. *Ann Oncol* 2009; 20: 595–96.
28. Leonard R, O'Shaughnessy J, Vukelja S et al. Detailed analysis of a randomized phase III trial: can the tolerability of capecitabine plus docetaxel be improved without compromising its survival advantage? *Ann Oncol* 2006; 17: 1379–85.
29. Gluck S, Russell C, O'Shaughnessy J et al. Relationship between survival and estrogen receptor (ER) status in pts with metastatic breast cancer (MBC) treated with capecitabine (C) and docetaxel (D): an exploratory data analysis. 2009 ASCO Annual Meeting; May 29–June 2, 2009; Orlando, FL, USA. Abstract 1024.
30. Ellis P, Barrett-Lee P, Johnson L et al. For the TACT Trial Management Group and the TACT Trialists. Sequential docetaxel as adjuvant chemotherapy for early breast cancer (TACT): an open-label, phase III, randomised controlled trial. *Lancet* 2009; 373: 1681–92.

 *
