

М.Ю. Федянин, к.м.н., А.А. Трякин, к.м.н., отделение клинической фармакологии и химиотерапии РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, г. Москва (РФ)

Капецитабин и 5-фторурацил в лечении колоректального рака и рака желудка: анализ прямых сравнительных исследований

На протяжении 40 лет 5-фторурацил (5-ФУ) был единственным препаратом, демонстрирующим эффективность в лечении метастатических гастроинтестинальных карцином. Объективный ответ при монотерапии составлял 12%, а медиана общей выживаемости (ОВ) – 11 мес [2]. Применение комбинации 5-ФУ с лейковорином увеличивает уровень объективного ответа до 21 против 11% в группе без лейковорина (кальция фолината) [3].

Короткое время полужизни 5-ФУ привело исследователей к мысли об использовании пролонгированных инфузий препарата. Поскольку 5-ФУ действует только на клетки, находящиеся в S-фазе клеточного цикла, предполагали, что при его более длительном воздействии на опухоль большее число опухолевых клеток будет чувствительным к препарату. В то же время длительные инфузии сопряжены с более низкими пиковыми концентрациями препарата в плазме крови и площадью под кривой концентрации, чем при болюсном введении. Это позволяет снизить токсичность лечения [1, 4].

Метаанализ данных 6 рандомизированных исследований показал, что длительные инфузии 5-ФУ по сравнению с болюсным введением препарата ассоциировались с более высоким уровнем объективного ответа (22 против 14%; $p=0,0002$) и статистически значимым увеличением ОВ (12,1 и 11,3 мес соответственно; $p=0,04$) [5]. Кроме того, изменился и токсический профиль – снизилась частота развития миелотоксических реакций (4 против 31%), но увеличилась частота кожной токсичности (ладонно-подошвенный синдром (ЛПС) – 34 против 13%).

Длительные инфузии 5-ФУ требуют постоянного венозного доступа в виде центрального венозного катетера или подкожно имплантированного порта. Кроме того, необходимо использование помп или инфузоматов. Все это приводит к существенному удорожанию лечения. Поэтому следующим этапом на пути оптимизации лечения 5-ФУ стало создание пероральных форм фторпиримидинов.

Интересно, что в первом исследовании по применению пероральной формы 5-ФУ были получены негативные результаты [1]. Фармакокинетическое исследование продемонстрировало непереносимость абсорбции препарата в желудочно-кишечном тракте в связи с вариабельностью активности дигидропиримидиндегидрогеназы (ДПД) – фермента, расщепляющего 5-ФУ, в эпителии тонкой кишки [6]. Для преодоления проблемы применяют следующие подходы: использование пролекарств (в таком случае образование активного метаболита происходит только после абсорбции препарата в кишке) либо назначение препарата, содержащего 5-ФУ и вещество, снижающее активность ДПД.

На сегодняшний день в мире используются 4 пероральных фторпиримидина: фторафур, UFT (тегафур/урацил), препарат S-1 и капецитабин. Фторафур часто назначался в СССР, а UFT и S-1 применяются главным образом в азиатских странах и не зарегистрированы

в России. Наибольшее распространение в мире получил капецитабин, что обусловлено широкой доказательной базой его эффективности, основанной на большом числе рандомизированных исследований.

К началу XXI ст. в терапию гастроинтестинальных опухолей уже прочно вошли различные комбинации, основанные на струйных или инфузионных режимах применения 5-ФУ. Данный обзор посвящен анализу места капецитабина в лечении колоректального рака (КРР) и рака желудка (РЖ).

Капецитабин – 5-дезоксид-5-фтор-Н-[(пентилокси)карбонил]-цитидин (Кселода®; F. Hoffmann-La Roche, Швейцария). Капецитабин является пролекарственной формой 5-ФУ. В активный препарат капецитабин превращается в три этапа под действием ферментов (карбоксилэстеразы и цитидиндеаминазы в печени, тимидинфосфорилазы (ТФ) в опухолевых клетках). Активность ТФ в опухоли в несколько раз выше, чем в нормальных тканях. Это и определяет в среднем 3-кратное превышение концентрации 5-ФУ в опухоли по сравнению с другими тканями [1] и, следовательно, большую эффективность и меньшую токсичность капецитабина по сравнению с внутривенным 5-ФУ.

По результатам клинических исследований I фазы для дальнейшего изучения было выбрано два режима применения капецитабина: постоянный прием в суточной дозе 1657 мг/м² и интермиттирующая схема приема в суточной дозе 1331 мг/м². В рандомизированном исследовании II фазы, выполненном Van Cutsem и соавт., проводилось сравнение режимов: постоянный прием капецитабина 1331 мг/м²/сут, капецитабин в интермиттирующем режиме 2510 мг/м², капецитабин в дозе 1657 мг/м² в сочетании с лейковорином. Объективный эффект составил 21% при постоянном приеме, 24% – при интермиттирующем режиме и 23% при схеме с лейковорином. Однако в группе пациентов, получавших лейковорин, чаще развивались такие побочные явления, как диарея и ЛПС [7, 8]. Интермиттирующий режим применения препарата был несколько токсичнее постоянного, но обеспечивал значимое увеличение времени до прогрессирования заболевания (ВДП). С учетом этого схема приема капецитабина 1250 мг/м² 2 р/сут 1-14-й дни каждые 3 нед была принята как стандарт.

Колоректальный рак

Капецитабин и струйное введение 5-ФУ

Сравнение капецитабина с болюсным применением 5-ФУ с лейковорином было проведено в двух исследованиях

III фазы [9, 10]. Хотя медиана ВДП и ОВ в группах не различались, объективный ответ был статистически значимо выше в группе больных, принимавших капецитабин (24,8 против 15,5%; $p=0,005$). Наряду с этим удалось значительно снизить выраженность побочных эффектов, особенно стоматита и нейтропении 3-4 степени. Реже при применении капецитабина было и число госпитализаций в связи с непереносимостью; увеличилась лишь частота ЛПС.

Известны результаты применения капецитабина в адьювантной терапии у больных с III стадией КРР. В исследовании X-АСТ участники были рандомизированы на 2 группы: в 1-й группе проводилась терапия капецитабином 2500 мг/м²/сут 1-14-й дни, пациенты 2-й группы получали болюсно 5-ФУ с лейковорином (схема клиники Mayo) [16]. При медиане наблюдения 3,8 года показатель выживаемости без признаков болезни не различались (5-летняя выживаемость без признаков болезни составила 63,2 и 60,8% соответственно; $p=0,12$). Однако отмечена тенденция к повышению общей выживаемости в группе капецитабина (5-летняя выживаемость – 71,4 и 68,4% соответственно; $p=0,06$). На основании этих данных можно сделать вывод, что капецитабин не уступает по эффективности и превосходит по переносимости струйные режимы введения 5-ФУ.

Сравнение капецитабина и инфузионных режимов введения 5-ФУ

В связи с лучшей переносимостью длительных инфузий 5-ФУ при схожей эффективности со струйными режимами в последние годы наблюдается постепенное вытеснение последних из клинической практики. Прямое сравнение эффективности и токсичности капецитабина с инфузией 5-ФУ не проводилось. Об этом можно лишь косвенно судить при сопоставлении переносимости схем с использованием капецитабина или 5-ФУ и других химиотерапевтических препаратов (оксалиплатина и иринотекана).

Эквивалентность эффективности капецитабина и 5-ФУ при опухолях ЖКТ была оценена в 5 рандомизированных исследованиях III фазы.

В 2007 г. были опубликованы результаты рандомизированного исследования по сравнению режимов FUFOX (5-ФУ 2000 мг/м² в виде 22-часовой в/в инфузии и оксалиплатин 50 мг/м² в/в в 1, 8, 15-й и 22-й день, каждые 36 дней) и SAPOX (оксалиплатин 70 мг/м² внутривенно 1, 8-й день через каждые 22 дня и капецитабин 2000 мг/м²/сут внутрь в 1-14-й день) в I линии терапии пациентов с метастатическим КРР. Всего было рандомизировано 338 больных. Время до прогрессирования (7,1 против 8,0 мес; $p=0,117$) и ОВ (16,8 против 18,8 мес; $p=0,26$) между группами не различались; кроме того, была отмечена тенденция к преимуществу инфузионной схемы [14].

В 2000 г. были представлены результаты сравнения эффективности схем

с оксалиплатином в 1-й (NO16966) [17] и 2-й линиях (NO16967) [18] терапии пациентов с метастатическим КРР: XELOX (капецитабин + оксалиплатин) и FOLFOX (оксалиплатин + лейковорин + инфузии 5-ФУ). В первом исследовании дизайн был изменен на 2:2 в связи с добавлением в дальнейшем бевацизумаба/плацебо к химиотерапии на основе оксалиплатина [19]. При этом дозу капецитабина уменьшили с 2000 до 1700 мг/м²/сут. В первом исследовании лечение получили 147 пациентов, во втором – 213. В целом не было отмечено существенных различий в эффективности режимов с капецитабином и инфузией 5-ФУ.

В исследовании TREE-1 показатель ОВ составил 19,2, 17,9 и 17,2 мес соответственно в группах с инфузией 5-ФУ, его болюсным введением и в группе капецитабина (различия статистически не значимы). При добавлении бевацизумаба ОВ увеличилась до 26,1; 20,4 и 24,6 мес соответственно.

Другим активным препаратом в лечении КРР является иринотекан, применяемый как в монотерапии, так и в комбинированных режимах с 5-ФУ. Еще несколько лет назад в США чаще использовался режим со струйным применением 5-ФУ (IFL), тогда как в Европе более популярной была комбинация FOLFIRI (иринотекан + лейковорин + 5-ФУ). Возникла необходимость в проведении прямого сравнения данных режимов, а также комбинации с капецитабином (CapeIRI).

В 2007 г. на ASCO были представлены результаты американского рандомизированного исследования VISC-C, в котором применялись все указанные режимы [11]. Лечение в последней группе было досрочно прекращено по причине неприемлемой токсичности. Отметим, что применение режима CapeIRI ассоциировалось с более высокой частотой диареи. Медиана ВДП при сравнении FOLFIRI, IFL и CapeIRI составила 7,6; 5,9 и 5,8 мес соответственно ($p=0,004$), ОВ – 23,1; 18,9 и 17,6 мес соответственно ($p=0,09$). Исследование подтвердило большую эффективность инфузионной схемы по сравнению с болюсной. Более высокую токсичность режима CapeIRI, по-видимому, можно объяснить применением высоких доз препаратов (иринотекан 250 мг/м² 1 раз в 3 нед и капецитабин 2000 мг/м²/сут в 1-14-й день). Рандомизированное исследование II фазы по сравнению режимов FOLFIRI и XELIRI в тех же дозах продемонстрировало одинаковую частоту диареи при применении обеих схем (3-4 степени – 6%) [28].

Результаты ключевых исследований III фазы по сравнению эффективности капецитабина и инфузий 5-ФУ в схемах с оксалиплатином и иринотеканом у больных метастатическим КРР представлены в таблице 1.

Токсичность и переносимость

В исследовании MO66001 (сравнение адьювантных режимов: капецитабин против болюсного введения лейковорина и 5-ФУ) токсические реакции

Таблиця 1. Результаты исследований по сравнению эффективности капецитабина и инфузий 5-ФУ в сочетании с оксалиплатином и иринотеканом у больных метастатическим КРР

Исследование	Режимы химиотерапии	Количество больных	Объективный ответ, %	Медиана ВДП, мес	ОВ, мес
Porschen [14]	CAPOX	474	48	7,1	16,8
	FUFOX		54	8,0	18,8
Diaz-Rubio [15]	FUOX	338	46	9,5	20,8
	XELOX		37	8,9	18,1
Ducreux [13]	FOLFOX6	306	46	9,7	18,4
	XELOX		42	9,3	19,9
TREE-1 [12]	mFOLFOX6	150	41	8,7	19,2
	bFOL		20	6,9	17,9
	CapeOX		27	5,9	17,2
BICC-C [11]	FOLFIRI	430	47,2	7,6	23,1
	IFL		43,3	5,9	18,9
	CapelRI		38,6	5,8	17,6
NO16966/NO16967 [17, 18]	XELOX + bev	1401	-	8,0	19,8
	FOLFOX + bev		-	8,5	19,6
	XELOX + placebo		-	4,7	11,9
	FOLFOX + placebo		-	4,8	12,5

3-4 степени в ходе терапии капецитабином наблюдались достоверно реже, чем в группе с 5-ФУ. Из таблицы 2 следует, что для капецитабина характерно такое осложнение, как ЛПС. В то же время нейтропения, диарея, тошнота/рвота, стоматит и алопеция развивались значительно реже. Отметим, что при сравнении качества жизни в процессе терапии и после ее завершения различий между группами не обнаружено [16].

По данным исследования NO16966, общая частота токсических реакций 3-4 степени была одинаковой в группах с капецитабином и 5-ФУ. Однако токсические реакции 4 степени чаще наблюдались в группе FOLFOX (22 против 11%). В первую очередь это различие было обусловлено нейтропенией 4 степени. Частота нейтропении 3-4 степени в группе FOLFOX составила 44 против 7% в группе с капецитабином, венозные тромбозы/эмболии также ассоциировались с режимом FOLFOX (6,3 против 3,8%).

Среди побочных явлений 3 степени у пациентов, получавших XELOX, чаще, чем в группе FOLFOX, встречались диарея (19 против 11%) и ЛПС (6 против 1%) [17].

В исследовании NO16967 (2-я линия терапии) побочные явления 3-4 степени чаще наблюдались при режиме с инфузией 5-ФУ (65 против 50%); эти различия, как и в исследовании NO16966, были обусловлены в основном нейтропенией. В отличие от применения капецитабина в адьювантном режиме и в составе схем 1-й линии у пациентов, получавших режим XELOX во 2-й линии, чаще наблюдались побочные явления 3-4 степени со стороны желудочно-кишечного тракта (33 против 20%). Так, диарея 3-4 степени была отмечена у 19% больных по сравнению с 5% пациентов, получавших FOLFOX. Применение капецитабина не увеличивало частоту периферических сенсорных нейропатий на фоне применения оксалиплатина ни в 1-й, ни во 2-й линиях химиотерапии (табл. 2) [18].

Рак желудка

В отличие от метастатического КРР, при котором эффективность химиотерапии была показана достаточно давно, многие специалисты до последнего времени с определенным скептицизмом относились к необходимости проведения лекарственной терапии при метастатическом РЖ. В метаанализе было продемонстрировано достоверное увеличение продолжительности жизни при назначении химиотерапии по сравнению с симптоматической терапией (относительный риск – ОР – 0,39; 95% доверительный интервал – ДИ – 0,28-0,52), а также преимущество комбинированной терапии перед монотерапией (ОР 0,83; 95% ДИ 0,74-0,93) [29]. Основой терапии РЖ стали цисплатин и 5-ФУ.

Их комбинация с применением 5-суточной инфузии 5-ФУ (режим PF) стала стандартом лечения в США и некоторых странах Западной Европы. В то же время в Великобритании использовалась другая комбинация: эпирубицина, цисплатина и непрерывной инфузии 5-ФУ (ECF), показавшая свое преимущество перед ранее широко применявшимся бесплатиновым режимом FAMTX (медиана ОВ – 8,9 и 5,7 мес соответственно; $p=0,0009$) [30]. Успешный опыт применения капецитабина при КРР обусловил необходимость проведения сравнительных исследований эффективности 5-ФУ и капецитабина при распространенном РЖ.

Эффективность 5-ФУ и капецитабина

В крупном рандомизированном исследовании REAL-2 с включением 964 больных с метастатической аденокарциномой желудка и нижней трети пищевода кроме сравнения 2 фторпиримидинов изучалась и возможность замены цисплатина на оксалиплатин [31]. В качестве основного режима был выбран уже ставший стандартным ECF (эпирубицин, цисплатин, 5-ФУ болюсно); в 3 других экспериментальных группах последовательно заменялись цисплатин на оксалиплатин, а 5-ФУ – на капецитабин: режимы EOX (эпирубицин, оксалиплатин, капецитабин), EOF (эпирубицин, оксалиплатин, 5-ФУ болюсно) и ECX (эпирубицин, цисплатин, капецитабин). Предполагалось, что данное исследование позволит продемонстрировать эффективность новых режимов терапии, не уступающую таковой стандартного ECF по показателям выживаемости (дизайн non-inferiority).

В группе EOX отмечена достоверно более высокая продолжительность жизни, тогда как в 3 других группах результаты оказались схожими (табл. 3). Дальнейший анализ выявил увеличение выживаемости без прогрессирования при режимах, в которых капецитабин использовался вместо 5-ФУ (ОР 0,85; 95% ДИ 0,64-1,13), тогда как при сравнении цисплатина с оксалиплатином наблюдалась лишь тенденция к улучшению результатов в пользу последнего (ОР 0,92; 95% ДИ 0,80-1,10).

В другом исследовании III фазы – ML17032 – больные с распространенным РЖ (316 пациентов) были рандомизированы на 2 группы, получавшие лечение по схемам FP и XP в качестве 1-й линии терапии [32]. Как и в предыдущем исследовании, основной задачей было продемонстрировать, по крайней мере, не меньшую эффективность режима с капецитабином, что и было сделано. Медиана выживаемости без прогрессирования в группах FP и XP составили 5,0 и 5,6 мес (ОР 0,81; 95% ДИ 0,63-1,04; $p>0,001$), а ОВ – 9,3 и 10,5 мес (ОР 0,85; 95% ДИ 0,64-1,13; $p=0,008$) соответственно.

Таблиця 2. Сравнение токсичности в исследованиях режимов химиотерапии на основе капецитабина и 5-ФУ у больных КРР, %

Токсичность любой степени	M66001 [27] (адьювантная химиотерапия)		NO16966 [24] (1-я линия)		NO16967 [38] (2-я линия)	
	5-ФУ/Л	С	FOLFOX, XELOX, FOLFOX + P XELOX + P	FOLFOX	XELOX	
Диарея	64	46*	62	65	50	57
Тошнота/рвота	51	36*	39	43	56	60
Стоматит	60	22*	37	22	30	14
ЛПС	9	60*	10	30	7	23
Астения	23%	23%	40%	20%	42%	41%
Боли в животе	13	10	27	26	25	30
Алопеция	22	6*	-	-	-	-
Анорексия	10	9	28	27	28	32
Нейтропения	63	32	58	27	49	19
Гипербилирубинемия**	20	50*	-	-	-	-
Периферическая полинейропатия	-	-	20	20	17	13

Примечание: * Статистически значимо, ** по лабораторным данным, Л – лейковорин, 5-ФУ/Л – режим Мауо, С – капецитабин, Р – плацебо.

Частота объективного ответа оказалась достоверно выше в группе капецитабина и составила 46% по сравнению с 32% в группе 5-ФУ.

Таким образом, в обоих исследованиях было показано, что режимы с капецитабином по эффективности не уступают комбинациям с 5-ФУ, при этом было отмечено преимущество режимов с капецитабином. Поскольку статистическая сила каждого из исследований не позволяла говорить о достоверных различиях, было решено провести совместный анализ результатов двух работ [33]. С увеличением числа пациентов удалось зарегистрировать достоверное увеличение ОВ в режимах с капецитабином (10,7 мес) по сравнению с таковыми в группах, получавших 5-ФУ (9,5 мес; ОР 0,87; 95% ДИ 0,77-0,98; $p=0,027$). Эти различия остались достоверными и по результатам проведенного многофакторного анализа. Преимущество добавления капецитабина не зависело от возраста и общего состояния больных. Кроме того, для режимов с капецитабином отмечено тенденцию к увеличению ВДП (6,6 против 6,0 мес; ОР 0,91; 95% ДИ 0,81-1,02; $p=0,093$) и достоверное повышение частоты объективного ответа (45,6 против 38,4%; $p=0,006$).

Токсичность и переносимость

В исследовании REAL-2 профиль токсичности всех 4 комбинаций был схожим, и различия не носили принципиального характера. Однако нейтропения 3-4 степени чаще встречалась в группе ECX (51%) и достоверно реже – в схемах EOF (30%) и EOX (28%). В то же время в двух последних группах чаще развивались диарея 3-4 степени (11-12%), что, вероятнее всего, обусловлено использованием оксалиплатина вместо цисплатина. Частым осложнением терапии капецитабином является ЛПС, который в 10% случаев был зафиксирован в группе ECX (3-4 степени),

тогда как в остальных 3 группах его частота не превышала 4%.

В исследовании ML17032 токсичность обоих режимов была ниже, что, по-видимому, было обусловлено отсутствием эпирубицина. Замена инфузий 5-ФУ на капецитабин не привела к росту частоты и выраженности каких-либо осложнений, за исключением ЛПС (3 степени – 4%).

Фармакоэкономический анализ

С учетом схожих эффективности и токсичности капецитабина и инфузионного 5-ФУ большое значение приобретает такой параметр, как стоимость лечения. С одной стороны, сам капецитабин существенно дороже, чем 5-ФУ. С другой – при пероральном режиме приема препарата нет необходимости в частых посещениях клиники, в использовании центральных катетеров, венозных портов и инфузионных помп.

Фармакоэкономический анализ, смоделированный по данным исследований REAL-2 и ML17032, учитывающий дополнительные затраты, возникающие при использовании 5-ФУ, показал, что в итоге терапия с капецитабином требует меньших денежных затрат, несмотря на более высокую стоимость препарата (табл. 4) [34].

Метаанализ данных рандомизированных исследований III фазы при РЖ и КРР

Следует отметить, что в ряде рассмотренных выше работ статистическая гипотеза не была рассчитана на то, чтобы доказать эквивалентность режимов в отношении показателей ОВ. С учетом этого в 2011 г. были представлены результаты метаанализа 6 исследований, целью которого было доказать эквивалентность режимов с капецитабином таковым с 5-ФУ в плане достижения одинаковых показателей ОВ [21]. В метаанализ были включены данные 6171 пациента: с III стадией КРР – 1987 больных; с метастатическим КРР –

Таблиця 3. Результаты рандомизированных исследований по сравнению капецитабина с 5-ФУ при метастатическом РЖ

Параметры	REAL-2 [31]			ML17032 [32]		
	ECF, n=263	EOF, n=245	ECX, n=250	EOX, n=244	FP, n=160	XP, n=156
Объективный эффект, %	41	42	46	48	32	46
Медиана ВДП, мес	7,4	8,5	10,6	11,4	5,0	5,6
ОВ, мес	9,9	9,3	9,9	11,2	9,3	10,5
Негематологическая токсичность 3-4 степени, %	36	42	33	45	10	13

Таблиця 4. Сравнительная стоимость* терапии различными режимами с включением цисплатина, капецитабина или 5-ФУ при метастатическом РЖ (в фунтах стерлингов) [34]

	Режимы терапии			
	ECF	ECX	FP	XP
Препараты	1378	2018	702	1453
Введение препаратов	3659	1694	5387	1577
Всего	5037	3712	6089	3030

* Стоимость рассчитана на все лечение исходя из среднего числа проведенных курсов в исследованиях REAL-2 и ML17032.

Продолжение на стр. 14.

М.Ю. Федянин, к.м.н., А.А. Трякин, к.м.н., отделение клинической фармакологии и химиотерапии РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, г. Москва (РФ)

Капецитабин и 5-фторурацил в лечении колоректального рака и рака желудка: анализ прямых сравнительных исследований

Продолжение. Начало на стр. 12.

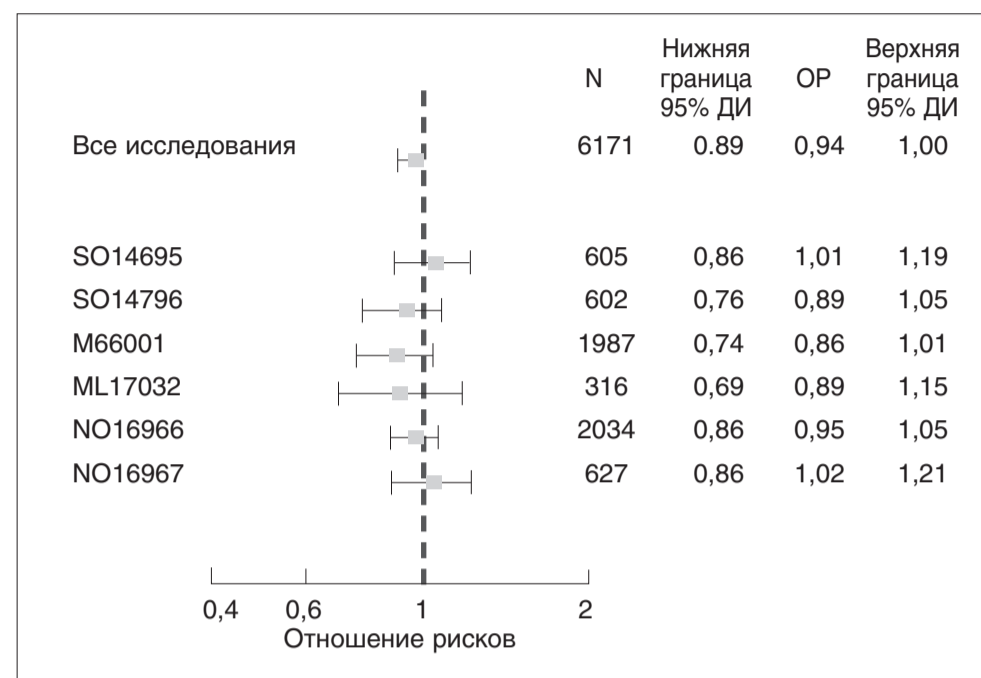


Рис. Результаты сравнения влияния режимов на основе капецитабина и 5-ФУ на продолжительность жизни больных КРР и РЖ [21]

3868 участников (исследования SO14695, SO14796, NO16966, NO16967), с распространенным РЖ – 316 пациентов (исследование ML17032). Среди них 3097 больным назначалась терапия на основе капецитабина, 3074 участникам – на основе 5-ФУ с лейковорином. Анализ выполнялся для всей группы пациентов и отдельно в зависимости от локализации и распространенности опухолевого процесса.

Результаты проведенного метаанализа демонстрируют статистически значимую эквивалентность схем на основе капецитабина режимам на основе 5-ФУ в отношении ОВ (ОР 0,94; 95% ДИ 0,89-1,00; $p=0,0489$). Учитывая факт, что 95% включенных в анализ пациентов имели рак толстой кишки, полученные результаты в большей степени распространяются на данную нозологию (рис.).

Помимо этого, опубликованы данные 2 метаанализов, целью проведения которых было доказательство эквивалентности капецитабина и 5-ФУ преимущественно среди больных КРР. Cassidy и соавт. объединили данные 7 исследований II и III фаз (2826 пациентов), в которых проводилось сравнение режимов капецитабин + оксалиплатин и 5-ФУ/лейковорин + оксалиплатин для больных метастатическим КРР. Авторы показали, что ОР в отношении ОВ составил 1,02 (95% ДИ 0,95-1,12) [24]. Во втором метаанализе 6 рандомизированных исследований (3494 больных), проведенном Arkenau и соавт., были получены аналогичные результаты: ОР 1,04 (95% ДИ 0,95-1,12) [25].

Заключение

Основываясь на анализе результатов многочисленных рандомизированных исследований, можно утверждать, что для больных КРР режимы с капецитабином равноэффективны таковым на основе инфузионного 5-ФУ по показателям ОВ. В то же время при метастатическом РЖ капецитабин, вероятнее всего, является даже более эффективной альтернативой 5-ФУ.

Однако при схожей эффективности эти фторпиримидины все же имеют определенные различия. Капецитабин необходимо с осторожностью применять

при нарушении функции почек, а отдельных больных с тяжелой диареей или ЛПС приходится переводить на режимы с инфузиями 5-ФУ.

Все это несколько не умаляет значение капецитабина, а лишь дает возможность врачам и пациентам выбрать оптимальный режим терапии.

Литература

- Schellens J.H.M. Cancer clinical pharmacology. Oxford University Press 2006: 52.
- Meta-analysis Group In Cancer Efficacy of intravenous continuous infusion of fluorouracil compared with bolus administration in advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol* 1998; 16: 301-08.
- Thirion P., Michiels S., Pignon J.P. et al. Modulation of fluorouracil by leucovorin in patients with advanced colorectal cancer: an updated meta-analysis. *J Clin Oncol* 2004; 22: 3766-75.
- de Gramont A., Bosset I.F., Milan C. et al. Randomized trial comparing monthly lowdose leucovorin and fluorouracil bolus with bimonthly high-dose leucovorin and fluorouracil bolus plus continuous infusion for advanced colorectal cancer: a French intergroup study. *J Clin Oncol* 1997; 15: 808-15.
- Maughan T.S., James R.D., Kerr D.J. et al. Preliminary results of multicenter randomized trial comparing 3 chemotherapy regimens (de Gramont, bokich, and Raltitrexed) in metastatic colorectal cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1999; 18: 262a.
- Pentheroudakis G., Twelves C. The rational development of capecitabine from the laboratory to the clinic. *Anticancer Res* 2002; 22: 3589-96.
- Budman D.R., Meropol N.J., Reigner B. et al. Preliminary studies of novel oral fluoropyrimidine carbamate: capecitabine. *J Clin Oncol* 1998; 16: 1795-802.
- Van Cutsem E., Findlay M., Osterwalder B. et al. Capecitabine, an oral fluoropyrimidine carbamate with substantial activity in advanced colorectal cancer: results of a randomized phase II study. *J Clin Oncol* 2000; 18: 1337-45.
- Van Cutsem E., Twelves C., Cassidy J. et al. Oral capecitabine compared with intravenous fluorouracil plus leucovorin in patients with metastatic colorectal cancer: results of a large phase III study. *J Clin Oncol* 2001; 19: 4097-106.
- Hoff P.M., Ansari R., Batist G. et al. Comparison of oral capecitabine versus intravenous fluorouracil plus leucovorin as first-line treatment in 605 patients with metastatic colorectal cancer: results of a randomized phase III study. *J Clin Oncol* 2001; 19: 2282-92.
- Fuchs C.S., Marshall J., Mitchell E. et al. Randomized, controlled trial of irinotecan plus infusional, bolus, or oral fluoropyrimidines in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: results from the BICC-C study. *J Clin Oncol* 2007; 25: 4779-86.
- Hochster H.S., Hart L.L., Ramanathan R.K. et al. Safety and efficacy of oxaliplatin and fluoropyrimidine regimens with or without bevacizumab as first-line treatment of metastatic colorectal cancer: results of the TREE study. *J Clin Oncol* 2008; 26 (21): 3523-29.
- Ducreux M., Bennouna J., Hebbar M. et al. Efficacy and safety findings from a randomized phase III study of capecitabine (X) + oxaliplatin (O) (XELOX) vs infusional 5-FU/LV + O (FOLFOX-6) for metastatic colorectal cancer (MCR). *J Clin Oncol* 2007; 25: 4029.
- Ponschen R., Arkenau H.T., Kubicka S. et al. Phase III study of capecitabine plus oxaliplatin compared with fluorouracil and leucovorin plus oxaliplatin in metastatic colorectal cancer: a final report of the AIO Colorectal Study Group. *J Clin Oncol* 2007; 25: 4217-23.

- Diaz-Rubio E., Taberero J., Gomez-Espan A. et al. Phase III study of capecitabine plus oxaliplatin compared with continuous-infusion fluorouracil plus oxaliplatin as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: final report of the spanish cooperative group for the treatment of digestive tumors trial. *J Clin Oncol* 2007; 25 (27): 4224-30.
- Twelves C., Wong A., Nowacki M.P. et al. Capecitabine as adjuvant treatment for stage III colon cancer. *ECCO 2007 (Abst IBL)*.
- Cassidy J., Clarke S., Diaz Rubio E. et al. A randomized phase III study of capecitabine plus oxaliplatin (XELOX) versus fluorouracil/folinic acid plus oxaliplatin (FOLFOX-4) as first-line therapy for metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26: 2006-12.
- Rothenberg M.L., Cox J.V., Butts C. et al. Capecitabine plus oxaliplatin (XELOX) versus 5-fluorouracil/folinic acid plus oxaliplatin (FOLFOX-4) as second-line therapy in metastatic colorectal cancer: a randomized phase III noninferiority study. *Ann Oncol* 2008; 19: 1720-26.
- Saltz L., Clarke S., Diaz-Rubio E. et al. Efficacy and safety of bevacizumab in combination with oxaliplatin-based chemotherapy as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: a randomized phase III study. *J Clin Oncol* 2008; 26: 2013-19.
- Kang Y.K., Kang W.K., Shin D.B. et al. Capecitabine/cisplatin versus 5-fluorouracil/cisplatin as first-line therapy in patients with advanced gastric cancer: a randomized phase III noninferiority trial. *Ann Oncol* 2009; 20: 666-73.
- Cassidy J., Saltz L., Twelves C. et al. Efficacy of capecitabine versus 5-fluorouracil in colorectal and gastric cancers: a meta-analysis of individual data from 6171 patients. *Ann Oncol* 2011 Mar 17. [Epub ahead of print].
- Cunningham D., Starling N., Rao S. et al. Capecitabine and oxaliplatin for advanced esophagogastric cancer. *N Engl J Med* 2008; 358: 36-46.
- Kang Y.K., Kang W.K., Shin D.B. et al. Capecitabine/cisplatin versus 5-fluorouracil/cisplatin as first-line therapy in patients with advanced gastric cancer: a randomized phase III noninferiority trial. *Ann Oncol* 2009; 20 (4): 666-73.
- Norman G., Soares M., Peura P. et al. Capecitabine for the treatment of advanced gastric cancer. *Health Technol Assess* 2010; 14 (2): 11-7.
- Okines A.F.C., Norman A.R., McCloud P. et al. Meta-analysis of the REAL-2 and ML17032 trials: evaluating capecitabine-based combination chemotherapy and infused 5-fluorouracil-based combination chemotherapy for the treatment of advanced oesophago-gastric cancer. *Ann Oncol* 2009; 20: 1529-34.
- Cassidy J., Clarke S., Diaz-Rubio E. et al. XELOX vs. FOLFOLX4: update of efficacy results from XELOX-1/NO16966, a randomized phase III trial of first-line treatment for patients (pts) with metastatic colorectal cancer (MCR). Presented at the ASCO GI Cancers Symposium, 25-27 January, 2008; 341.
- Arkenau H.T., Arnold D., Cassidy J. et al. Efficacy of oxaliplatin plus capecitabine or infusional fluorouracil/leucovorin in patients with metastatic colorectal cancer: a pooled analysis of randomized trials. *J Clin Oncol* 2008; 26: 5910-17.
- Saltz L.B., Clarke S., Diaz-Rubio E. et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin-based chemotherapy as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: a randomized phase III study. *J Clin Oncol* 2008; 26: 2013-19.
- Baek J.H., Kim J.G., Jeon S.B. et al. Phase II study of capecitabine and irinotecan combination chemotherapy in patients with advanced gastric cancer. *Br J Cancer* 2006; 94 (10): 1407-11.
- Skof E., Rebersek M., Hlebanja Z. et al. Capecitabine plus Irinotecan (XELIRI regimen) compared to 5-FU/LV plus Irinotecan (FOLFIRI regimen) as neoadjuvant treatment for patients with unresectable liver-only metastases of metastatic colorectal cancer: a randomized prospective phase II trial. *BMC Cancer* 2009; 9: 120.
- Wagner A.D., Grothe W., Haerting J. et al. Chemotherapy in advanced gastric cancer: a systematic review and meta-analysis based on aggregate data. *J Clin Oncol* 2006; 24: 2903-09.
- Webb A., Cunningham D., Scarffe J.H. et al. Randomized trial comparing epirubicin, cisplatin, and fluorouracil versus fluorouracil, doxorubicin, and methotrexate in advanced esophagogastric cancer. *J Clin Oncol* 1997; 15 (1): 261-67.
- Cunningham D., Starling N., Rao S. et al. Capecitabine and oxaliplatin for advanced esophagogastric cancer. *N Engl J Med* 2008; 358: 36-46.
- Kang Y.K., Kang W.K., Shin D.B. et al. Capecitabine/cisplatin versus 5-fluorouracil/cisplatin as first-line therapy in patients with advanced gastric cancer: a randomized phase III noninferiority trial. *Ann Oncol* 2009; 20 (4): 666-73.
- Norman G., Soares M., Peura P. et al. Capecitabine for the treatment of advanced gastric cancer. *Health Technol Assess* 2010; 14 (2): 11-7.
- Okines A.F.C., Norman A.R., McCloud P. et al. Meta-analysis of the REAL-2 and ML17032 trials: evaluating capecitabine-based combination chemotherapy and infused 5-fluorouracil-based combination chemotherapy for the treatment of advanced oesophago-gastric cancer. *Ann Oncol* 2009; 20: 1529-34.

Фарматека, 2011, 17 (230)

3



Кселода

капецитабин

Эффективность, изменившая представление о химиотерапии

- ⊙
 Кселода достоверно увеличивает выживаемость больных раком желудка и колоректальным раком^{1,2}
- ⊙
 Кселода продлевает жизнь пациенток с раком молочной железы независимо от HER-2 статуса^{3,4}
- ⊙
 Пероральный прием Кселоды позволяет пациентам вести независимый образ жизни⁵⁻⁷



Кселода

капецитабин

Эффективная терапия, сохраняющая качество жизни

1. Cunningham D. et al. *N Engl J Med* 2009; 361: 36-46 (REAL-2).
 2. Twelves C. et al. *Proc ASCO GI* 2008, Abstract 274 (X-ACT).
 3. Baek J.H. et al. *J Clin Oncol* 2006; 24: 1407-11 (XELIRI).
 4. Kim J.G. et al. *Ann Oncol* 2008; 19: 1720-26 (XELOX-1).
 5. Cassidy J. et al. *J Clin Oncol* 2008; 26: 2006-12 (XELOX-2).
 6. Kang Y.K. et al. *Ann Oncol* 2009; 20: 666-73 (XELIRI).
 7. Wang Y. et al. *Ann Oncol* 2009; 20: 666-73 (XELIRI).