



# Капецитабин (Кселода) – удобная лекарственная форма пиримидиновых антиметаболитов, завоевавшая важные позиции на всех этапах лечения рака молочной железы

Д.м.н., проф. А.М. ГАРИН, Р.Ю. НАСЫРОВА

*Рак молочной железы (РМЖ) – важная проблема для нашей страны. В России РМЖ III и IV стадий при первичной диагностике выявляется у 36,8% больных, в то время как, например, в США – только у 12%. В этой стране благодаря скринингу у 60 тыс. женщин выявляют предрак молочной железы, у 80% первичная опухоль имеет размеры менее 2 см.*

*Пятилетняя выживаемость больных РМЖ в США – 85%, в России нет такой статистики. Разумеется, проблема РМЖ остается важной и для США. Больные с III и II стадиями нередко становятся диссеминированными (более 50%) и погибают спустя 5 лет после диагностики и первичного лечения. В США смертность от РМЖ составляет 15% от общих онкологических показателей, уступая только раку легкого [5]. Темой обзора в этой статье является капецитабин (Кселода) – препарат, который был создан с целью сохранить или повысить эффективность фторурацила, уменьшить его гастроинтестинальную токсичность [8].*

литов взят в онкологию из химиотерапии инфекции. Белый стрептоцид – парааминосалициловая кислота (ПАСК) – имел большое химическое сходство с парааминобензойной кислотой (ПАБК), необходимой для размножения микробов, что позволяло ему конкурировать с ПАБК за связывание ферментов в бактериальной клетке и прекращать их рост.

Один из первых антиметаболитов – фторурацил – был синтезирован в Мэдисоне в 1950-х гг. Это фтористый аналог урацила. В основу его синтеза были положены наблюдения, свидетельствующие о большей утилизации урацила опухолевыми клетками, нежели нормальными.

В механизме действия фторурацила главным является не прямое торможение фермента тимидилатсинтетазы (ТС), который необходим для синтеза предшественников пиримидина (одного из 4 нуклеотидов, образующих ДНК). Метаболит фторурацила – фтордезоксиуридин монофосфат – расходуется на синтез фторпиримидинов вместо физиологических тимидилатов, что приводит к на-

**А**нтиметаболиты в онкологии – это вещества, химическая структура которых напоминает субстраты, вовлеченные в синтез ДНК опухолевых клеток. Будучи имитаторами этих субстратов, антиметаболиты разрушают ДНК, изменяют ее функции, что ведет к гибели опухолевых клеток. Принцип антиметабо-



рушению функции ДНК опухолевых клеток. Фторурацил широко используется для лечения новообразований желудочно-кишечного тракта, опухолей головы и шеи, рака яичников, рака молочной железы и других опухолей [1].

Общепризнанным фактом является неизлечимость больных с метастатическим РМЖ, их медиана выживаемости в развитых странах – 3 года [6]. РМЖ гетерогенен по молекулярно-генетическому статусу, различен по скорости роста и клиническому течению, по характеру метастазирования, по ответу на эндокринную терапию, химиотерапию, таргетную терапию, по срокам выживаемости и другим параметрам [7]. РМЖ – давний объект лекарственной терапии опухолей. Увеличивается набор опций, препаратов, схем комбинированной терапии, изменяются методы введения, дозовые режимы, лекарственные формы (например, созданы липосомальные антрациклины, альбуминсвязанный паклитаксел, пероральные формы фторпиримидинов и т.д.). Важной целью лекарственной терапии остается улучшение баланса противоопухолевого действия лекарств и их токсичности. Капецитабин (Кселода) – фторпиримидиновый карбамат – является неактивной продраг-формой фторурацила, всасывается в ЖКТ (100%-ная биоэквивалентность). В печени Кселода, благодаря ферменту карбоксил-эстеразы, превращается вначале в 5-дезоксифторпиримидин, а затем в печени и опухолях – в 5-дезоксифторуридин. Важнейший этап метаболизма происходит в опухолях при посредстве тимидин-фосфарилазы (ТФ) – превращение дезоксифторуридина в 5-фторурацил. Поскольку экспрессия ТФ в опухолях значительно выше, чем в нормальных тканях, концентрация 5-фторурацила в них в 100 раз больше, чем в слизистых желудка, кишечника и других тканях. Противоопухолевое действие оказывает фторурацил, который приводит к торможению тимидилат-синтетазы и выключению ди- и трифосфатных метабо-

литов в ДНК и РНК с нарушением их синтеза и функции [9].

В заголовке мы отразили основную мысль нашего обзора – Кселода «работает» на всех этапах лечения и развития РМЖ: при второй и первой линиях химиотерапии метастатического рака, при агрессивном и неагрессивном течении болезни, с Her2-позитивным и с Her2-негативным РМЖ в качестве неоадъюванта и адъюванта, при лечении пожилых больных. Проанализированы токсичность препарата и варианты его дозирования. Обычной практикой изучения эффективности новых препаратов является их оценка сначала во второй линии химиотерапии и лишь после – доказательства их активности при применении в первой линии.

В метаанализе [10] приведены результаты 5 крупных исследований Кселоды в монотерапии 1476 больных, леченных ранее антрациклинами и таксанами. Противоопухолевый эффект регистрировался в диапазоне 14–29%, медиана времени до прогрессирования варьировала от 3,8 до 5 месяцев, медиана общей выживаемости – от 11,1 до 15,6 месяца. В ряде исследований эффективность Кселоды сравнивалась с противоопухолевым действием винорелбина (этот препарат резервирован для второй линии терапии метастатического рака молочной железы). Во время III фазы исследования было показано, что эффект в группе получавших Кселоду ( $n = 54$ ) был 24%, время до прогрессирования – 5 месяцев, общая выживаемость – 14,6 месяца, 1-летняя выживаемость – 29%. В группе, леченной винорелбином, эффект составил 28%, время до прогрессирования – 3,7 месяца, общая выживаемость – 12,5 месяца, 1-летняя выживаемость – 17%. При сравнении Кселоды и гемцитабина и винорелбина во второй линии терапии РМЖ выживаемость до прогрессирования после применения одного препарата составила 21 месяц, после комбинации – 13,5 месяца [11]. Комбинация капецитабина (1 г/м<sup>2</sup>, 1–14-й

дни, каждые 3 недели) и винорелбина (25 мг/м<sup>2</sup>, 1-й и 8-й дни, каждые 3 недели) оценена в 4 исследованиях, эффект регистрировался во второй линии терапии у больных с Her2-негативным метастатическим РМЖ в 33–50%, время до прогрессирования составило 5–8 месяцев, общая выживаемость при разных исследованиях – от 11 до 27 месяцев [10].

Кселода вместе с трастузумабом или лапатинибом изучалась во второй линии терапии больных Her2-позитивным РМЖ. В немецком рандомизированном исследовании Her2-позитивные больные, прогрессирующие на комбинациях таксанов с трастузумабом, получали Кселоду в комбинации с трастузумабом или только Кселоду. Время до прогрессирования составило 8,5 и 5,6 месяца соответственно, HR = 0,69 в пользу комбинации препаратов ( $p = 0,034$ ). Общая выживаемость после комбинации – 25,5 месяца, после монотерапии Кселодой – 20,3 месяца (тоже высокий показатель). Комбинация Кселоды и лапатиниба эффективна у Her2-позитивных больных после терапии таксанами, антрациклинами и трастузумабом. Время до прогрессирования при применении комбинации – 6,2 месяца, при монотерапии Кселодой – 4,3 месяца, HR = 0,57,  $p < 0,001$  [13].

Информация об эффективности Кселоды во второй линии терапии больных метастатическим РМЖ послужила основанием для оценки препарата в первой линии терапии. Удовлетворительная переносимость, низкая токсичность, прием внутрь – свойства препарата, которые побудили исследователей оценить его эффективность у женщин старше 65 лет. У таких больных было показано, что разовые дозы 2500 мг/м<sup>2</sup> и 2000 мг/м<sup>2</sup> капецитабина (последние были снижены из-за токсичности) приводят к одинаковым показателям противоопухолевого эффекта и времени до прогрессирования [14]. Дальнейшее снижение суточной дозы до 1600 мг/м<sup>2</sup> не уменьшило противоопухолевого эффекта Кселоды у пожилых больных [15].

Онкология

Представляет интерес исследование, проведенное в 35 медицинских центрах Германии, включавшее 160 нелеченых больных, 76,4% (Карновский 90–100%), 23,6% – 70–80%. После радикальной операции у них прошло менее 2 лет (93,3%), ЭР+ в 59%, ЭР- в 40,4%, адъювантная терапия в 59,6% (таксаны, антрациклины), метастазы в печень – в 43,5%, в кости – 57,1%, в легкие – 32,2%, в лимфатические узлы – 26%, в кожу – 5,6%. Больные получали Кселоду по 1000 мг/м<sup>2</sup> 2 раза в день с 1-го по 14-й день, до прогрессирования. Общие результаты исследования следующие: контроль болезни – 64%, общий эффект – 26,1%, полный эффект – 8,1%, медиана времени до прогрессирования – 31,6 недели, общая выживаемость – 74,2 недели. При стратификации результатов оказалось, что в отношении результативности лечения прогностическое значение имеют два фактора: возраст старше 65 лет и развитие ладонно-подошвенного синдрома, совпадающее с большей эффективностью. Так, у пожилых больных медиана времени до прогрессирования составляла 38 недель, у более молодых – 26,8 недели (p = 0,002); эффект у пожилых – 33,3%, у лиц моложе 65 лет – 19,8% (p = 0,05). Среди пациентов с развившимся синдромом «кисть – стопа» время до прогрессирования составило 40,8 недели, без этого синдрома – 20,4 недели (p = 0,05), общая выживаемость – 99,7 и 61,7 недели соответственно (p = 0,02) [16]. Яркое и результативное исследование роли Кселоды при малоагрессивном течении метастатического РМЖ выполнили французские авторы [17]. Они проанализировали результаты применения Кселоды в первой линии химиотерапии у 226 больных (гормонотерапия, возможно, применялась ранее). Целями исследования были продление жизни пациентов, контроль симптомов, сохранение качества жизни. Выбор Кселоды для терапии диктовался слабым миелотоксическим и эметогенным эффектами препарата, удобной лекарственной формой, без развития флеби-

тов и возможностей эксвазации, отсутствием среди осложнений алопеции (тягостного побочного эффекта и частой причины полного отказа от химиотерапии), возможностью лечения в амбулаторном режиме. Характеристика больных: среднее время от первичной диагностики до появления метастазов – 52 месяца, гормональные рецепторы положительные в 82%, Her2+ – в 7% случаев, получали адъювантную химиотерапию (без капецитабина) 48%, адъювантную эндокринотерапию – 33%, эндокринотерапию по поводу метастатического рака – 53% больных, химиотерапия для метастатического рака не применялась. Кселода назначалась больным в возрасте 67,7 лет в дозе 1000 мг/м<sup>2</sup> 2 раза в день с 1-го по 14-й день, в дозе 500–900 мг/м<sup>2</sup> – 2 раза в день (24% больных с медианой возраста 75,8 лет). Висцеральные метастазы присутствовали у 131 больной (57,9%), метастазы в кости – в 29%, в мягкие ткани – в 13% случаев. Объективный эффект зафиксирован в 56%, продолжительность эффекта – 13,2 месяца, стабилизация – в 20%, ее продолжительность – 7,3 месяца. Среднее время до прогрессирования составило 8,8 месяца. Медиана общей выживаемости – 23,6 месяца от начала приема капецитабина. Выжили в течение 1, 2, 3, 4, 5 лет – 77%, 49%, 32%, 24%, 9% больных соответственно. Ладонно-подошвенный синдром II степени наблюдался в 23% случаев, III степени – в 9%, диарея IV степени – в 1%, I и II степеней – в 13%, тошнота III и IV степеней – в 2,5% случаев. Авторы считают, что при медленной прогрессии заболевания капецитабин является препаратом выбора. В арсенале адъювантной терапии многие годы лучшим считался режим CMF (циклофосфамид, метотрексат, фторурацил), разработанный в Милане в 1970-х гг. Bonadonna и соавт. Уже известны 30-летние результаты лечения менструирующих пациенток с поражением 1–3 лимфатических узлов: выжили после CMF 37,7%, в хирургическом контроле 24,5% [18]. Позднее стали использоваться режимы

на основе доксорубина и таксанов, вытеснивших из онкологической практики схему CMF. Японские авторы заметили, что таксаны и циклофосфамид повышают экспрессию тимидин-фосфорилазы в раковых и стромальных клетках, и предложили добавлять в этот режим капецитабин, который активизируется в опухолевых клетках благодаря ТФ [19]. Финские исследователи, опираясь на приведенные выше данные японских исследователей, включили в состав режима DEC (доцетаксел, эпирубицин, циклофосфамид) капецитабин в надежде, что более длительная экспозиция фторурацила (из капецитабина) позволит повредить медленно пролиферирующие, циркулирующие опухолевые клетки. В исследование включались больные с поражением регионарных лимфоузлов или без них, но в этом случае первичная опухоль должна была быть более 2 см в диаметре, рецепторы прогестерона отрицательные, ECOG – 0 или 1, нормальные почечная и сердечная функции, разрешалось включение больных с 1,5 XN печеночных ферментов и с 2,5 XN щелочной фосфатазы. Критерии исключения: отдаленные метастазы, больные без поражений лимфоузлов – с муцинозными, медулярными, папиллярными и тубулярными формами РМЖ. Адъювантная терапия начиналась через месяц после операции. Выполнялось 6 адъювантных трехнедельных курсов химиотерапии. Больные первой – исследовательской – группы (n = 753) получали режим DX – 3 трехнедельных цикла, а затем режим CEX – 3 трехнедельных цикла:

- |            |  |
|------------|--|
| <b>DX</b>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• доцетаксел 60 мг/м<sup>2</sup> 1 день;</li> <li>• Кселода 900 мг/м<sup>2</sup> 2 раза в день с 1-го по 15-й дни (в 1-й день вечером, в 15-й день утром);</li> </ul> |
| <b>CEX</b> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• циклофосфамид 600 мг/м<sup>2</sup> 1 день;</li> <li>• эпирубицин 75 мг/м<sup>2</sup> 1 день.</li> </ul>   |



Больные во второй – контрольной – группе (n = 744) получали 3 трехнедельных цикла доцетаксела, а затем 3 трехнедельных цикла СЕФ (циклофосфамид, эпирубицин, фторурацил):

- доцетаксел** • 80 мг/м<sup>2</sup> 1 раз в 3 недели (доза выше, чем в опытной группе), 3 цикла;
- СЕФ**
- циклофосфамид 600 мг/м<sup>2</sup> 1 день;
  - эпирубицин 75 мг/м<sup>2</sup> 1 день;
  - фторурацил 600 мг/м<sup>2</sup> 1 день;
- циклы повторяют каждые 3 недели.

Приводим основные результаты этого крупного исследования. Отдаленные метастазы возникли в контрольной группе в 10%, в опытной группе – в 6% случаев, HR = 0,64, p = 0,014. Локальные рецидивы возникли в 1% случаев в контрольной и в 0,6% в опытной группе, HR = 0,5, смертность от РМЖ в группе контроля – 5%, в опытной группе – 2%, HR = 0,51, p = 0,021. Осложнения III и IV степеней, частота которых выше в опытной группе: диарея – 6% и 3%, ладонно-подошвенный синдром – 11% и 1%, поражение ногтей – 5% и 1%. Осложнения III и IV степеней, частота которых выше в контрольной группе: нейтропения – 98% и 86%, фебрильная нейтропения – 9% и 4%, миалгия – 8% и 4%. Тошнота, рвота, стоматиты, тромбоцитопения, повышение печеночных ферментов отмечались с одинаковой частотой в обеих группах. Исследование демонстрирует полезность включения капецитабина в программы адъювантной терапии РМЖ [20].

К моменту завершения этого большого кооперированного исследования стали известны данные O`Shaghessy и соавт. о большей эффективности режима DX, чем доцетаксела, при метастатическом РМЖ. Медиана общей выживаемости при второй линии терапии составила у больных, получавших доцетаксел, 11,5 месяца,

а доцетаксел в комбинации с Кселодой – 14,5 месяца (p = 0,0126) [21]. Неoadъювантная терапия при РМЖ может назначаться первично неоперабельным больным из-за местного распространения или операбельным больным из-за невозможности выполнить им сохранный операцию. Доказана полезность антрациклиновых комбинаций, применяемых неoadъювантно, но в то же время констатируется частое развитие кардиотоксичности, мешающей в последующем назначению Герцептина при показаниях или лучевой терапии при левосторонней локализации опухоли [22]. Таксаны (доцетаксел и паклитаксел) улучшили результативность неoadъювантных комбинаций на основе доксорубина [23, 24].

Наше внимание привлекла недавняя работа бельгийских авторов, оценивших эффективность неoadъювантного режима «доцетаксел + Кселода» у пациентов с Her2-негативным местнораспространенным раком и режим «доцетаксел + Кселода + трастузумаб» у больных Her2-позитивным раком. Пациенты с Her2-негативным раком получали Кселоду 900 мг/м<sup>2</sup> 2 раза в день 14 дней каждые 3 недели + доцетаксел 36 мг/м<sup>2</sup> в 1-й и 8-й дни каждые 3 недели, всего 6 циклов. Пациенты с Her2-позитивным раком получали ту же схему + Герцептин 6 мг/кг 1 раз в 3 недели, 6 циклов, а затем этот препарат еще адъювантно 6 циклов. Большинство больных были в IIIа и IIIб стадиях. Сохраненные операции выполнены в 17% случаев в группе DX и в 16% в группе TDХ, полный гистологический эффект (pCR) отмечен в 15% и 40% в соответствующих группах. При стратификации pCR зафиксирован при ER- в 26,1% и 52,2% случаев, при ER+ – в 6,7% и 29,6%, при T4 (больших опухолях) – в 9,1% и 47,4% случаев, общий эффект – 79% и 88%. При анализе спустя 22 месяца живы 86% больных в группе Her2+ и 75% в группе Her2-.

На небольшом материале проанализирован неoadъювантный эф-

фект Кселоды и облучения, после неэффективного применения режима на основе антрациклинов у 27 больных с местнораспространенным РМЖ. Больные получали Кселоду 850 мг/м<sup>2</sup> 2 раза в день 14 дней каждые 3 недели и лучевую терапию (25 фракций, 50 Гр). Объективный эффект зарегистрирован в 37,5%, радикальная операция выполнена в 85% случаев. Время до прогрессирования – 10 месяцев, общая выживаемость еще не достигнута, спустя 2 года выжили 69,5% [26].

I и II фазы исследования капецитабина были проведены на больных раком толстой кишки, определена стандартная доза Кселоды 1250 мг/м<sup>2</sup> 2 раза в день в течение 14 дней, 7 дней перерыв. При превышении ее наблюдались ладонно-подошвенный синдром и диарея на втором месяце лечения у ряда больных [27, 28]. Во время II и III фаз исследования Кселоды на больных РМЖ оказалось, что у 27–50% пациентов потребовалось снижать дневную дозу на 25%. При этом эффект сохранился, а токсичность была лучше у больных, получавших препарат в дозе 1000 мг/м<sup>2</sup> [14, 29].

Были проведены рандомизированные исследования III фазы, и оказалось, что при сниженной до 1000 мг/м<sup>2</sup> дозе (2 раза в день) опухолевый контроль сохранялся в 61–66% случаев, медиана времени до прогрессирования составила 5,7–6 месяцев, общая выживаемость – 21,2–24 месяца [29, 30]. В последующих исследованиях суточная доза капецитабина была уменьшена до 650 мг/м<sup>2</sup> 2 раза в день. Так, Stockler и соавт. сравнивали 2 режима монотерапии капецитабина со схемой CMF в первой линии терапии диссеминированного РМЖ. В первой группе пациенты получали монотерапию капецитабином 1000 мг/м<sup>2</sup> 2 раза в день 14 дней каждые 3 недели, во второй группе – капецитабин 650 мг/м<sup>2</sup> 2 раза в день непрерывно 21 день и более. Третья группа получала классический режим CMF. Эффект и время до прогрессирования в трех группах были одинаковы – 18–22%,

время до прогрессирования после CMF – 7 месяцев, после капецитабина при каждом режиме – 6 месяцев ( $p = 0,2$ ). Но общая выживаемость была выше в группах с капецитабином – 22 месяца, в группе с CMF – 18 месяцев. Лечение с Кселодой продолжалось более 6 месяцев у 40–41% и более года у 17–19%, с CMF – более 6 месяцев у 22% и более года у 5% [29, 30].

Приводим результаты 24 ретроспективных исследований (оценивались время до прогрессирования и частота ЛПС). Больные во второй линии терапии получали дозы 1250 мг/м<sup>2</sup>; 1125 мг/м<sup>2</sup> и менее 1000 мг/м<sup>2</sup> 2 раза в день. Эффект одинаков, время до прогрессирования – 2,8; 4,6 и 3,5 месяца. ЛПС наиболее часто развивался при дозе 1250 мг/м<sup>2</sup> [30].

При первой линии терапии ( $n = 226$ ) сравнивались дозы капецитабина > 1000 мг/м<sup>2</sup> и < 1000 мг/м<sup>2</sup>, не была найдена разница в эффекте, время до прогрессирования – 9,2 и 8,6 месяца, толерантность лучше при меньшей дозе [17]. Снижение начальной дозы капецитабина до 650 мг/м<sup>2</sup> позволяет провести большее число циклов терапии (до 35). По данным Rossi, среднее число циклов у больных, ответивших эффектом, было 13 [31].

В испанском анализе токсичности III/IV степеней при дозах 1250 мг/м<sup>2</sup> 2 раза в день и 1000 мг/м<sup>2</sup> 2 раза в день частота ЛПС – 25% и 20%, диареи – 18% и 5%, стоматитов – 13% и 4%, рвоты – 7% и 4%, астении – 10% и 13%. Авторы утверждают, что доза 1000 мг/м<sup>2</sup> 2 раза в день предпочтительнее, чем 1250 мг/м<sup>2</sup> 2 раза в день, доза 650 мг/м<sup>2</sup> лучше переносима, возможно более длительное применение, эффекты и сроки выживаемости близки к регистрируемым при дозе 1000 мг/м<sup>2</sup> 2 раза в день 14 дней [32].

Обзор токсичности капецитабина, выполненный Mikhail и соавт. (2010), содержит ряд ценных советов по использованию дозовых режимов при нарушении функции почек, печени, кардиотоксичности, при приеме у пожилых [33]. При исходных показателях кли-

ренса креатинина до 30–50 мл/мин доза Кселоды должна снижаться на 25%, при падении показателя < 30 мл/мин прием препарата противопоказан.

Указание по поводу ограничения назначения капецитабина при повышении билирубина, щелочной фосфатазы, аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы не столь категорично, как при изменениях клиренса креатинина. Однако больные с печеночными нарушениями должны чаще мониторироваться. Кардиотоксичность капецитабина сравнима с токсичностью фторурацила (от 1 до 18%), проявления ее – кардиоспазм или прямой токсический эффект на миокард. Эффект реверсируется в течение 48 часов после прекращения приема Кселоды (возможно снижение доз в зависимости от степени кардиотоксичности и полное прекращение приема препарата) [34].

Для лиц старше 70 лет более приемлемой является доза капецитабина < 1000 мг/м<sup>2</sup> 2 раза в день. При дозе 1250 мг/м<sup>2</sup> 2 раза в день частота осложнений у лиц пожилого возраста гораздо выше [35].

## Выводы

1. Пероральный фторпиримидин – капецитабин избирательно активируется в опухолях, потому что в них выше экспрессия ТФ, чем в нормальных тканях. Концентрация фторурацила в опухолевых клетках увеличивается во много раз по сравнению с его внутривенным введением.

2. Капецитабин – удобный партнер в комбинациях с таксанами или алкилирующими агентами, поскольку указанные группы препаратов усиливают экспрессию ТФ в опухолевых клетках и профиль их токсичности отличается от своеобразных осложнений фторпиримидиновых лекарств.

3. Эффект Кселоды по показателям общей выживаемости во второй линии терапии выше, чем от применения винорелбина или его комбинации с гемцитабином.

4. Комбинация Кселоды и винорелбина считается активной во

второй линии терапии метастатического РМЖ, поскольку эффект регистрируется до 50%, а общая выживаемость составляет от 13 до 27 месяцев.

5. Кселода хорошо сочетается с трастузумабом или лапатинибом во второй линии терапии Her2-позитивных больных, общая выживаемость – 20,3 месяца.

6. Капецитабин является лекарством выбора первой линии терапии при медленном прогрессировании метастатического РМЖ из-за слабой миелотоксичности и эметогенности и высокой активности. Во французском исследовании медиана общей выживаемости этих больных – 23,6 месяца от начала приема препарата.

7. Включение Кселоды в адъювантный режим «доцетаксел + эпирубицин + циклофосфамид» повысило при сравнении эффект режима «доцетаксел + эпирубицин + циклофосфамид + фторурацил».

8. Включение Кселоды в адъювантный режим DECF (доцетаксел, эпирубицин, циклофосфамид, фторурацил) вместо фторурацила достоверно сократило частоту отдаленных метастазов (с 10 до 6%) и изменило профиль токсичности (повысило вероятность ЛПС и диареи, уменьшило миелотоксичность, фебрильную нейтропению, нейропатию, миалгию).

9. Эффект неoadъювантного введения Кселоды и доцетаксела при Her2-негативных опухолях и Кселоды, доцетаксела и трастузумаба при Her2-позитивных опухолях IIIa и IIIb стадий привел к возможности выполнения сохраненных операций в 15% при Her2- и 40% при Her2+.

10. Используется сравнительно новый режим Кселоды 1000 мг/м<sup>2</sup> 2 раза в день с 1-го по 14-й день с семидневным интервалом. Эффективность не изменилась в сравнении с дозой с 1250 мг/м<sup>2</sup> 2 раза в день, но уменьшилась токсичность.

11. Доза Кселоды 650 мг/м<sup>2</sup> 2 раза в день позволяет увеличить продолжительность терапии, сохранить эффективность больших доз и уменьшить токсичность. ☺