

Н.В. Добрава

РОНЦ им. Н.Н. Блохина  
РАМН, Москва, Россия**Ключевые слова:**

метастатический  
колоректальный рак,  
лечение, монокимиотерапия,  
комбинированная химиотерапия,  
Кселода, оксалиплатин,  
иринотекан, митомицин,  
бевацизумаб, цетуксимаб.

## ПРИМЕНЕНИЕ КСЕЛОДЫ В ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С МЕТАСТАТИЧЕСКИМ КОЛОРЕКТАЛЬНЫМ РАКОМ

**Резюме.** Представлены результаты многоцентровых клинических исследований II–III фазы, в которых оценивали эффективность и безопасность применения Кселоды в режиме монотерапии и в комбинациях с оксалиплатином, иринотеканом, митомицином и целенаправленными препаратами молекулярного действия (бевацизумаб, цетуксимаб).

За более чем 10-летний период использования в онкологической клинике Кселода (капецитабин) зарекомендовала себя как эффективный, безопасный и удобный препарат, применение которого не требует венозного доступа. К настоящему времени с применением Кселоды пролечено более 1,8 млн пациентов во всем мире. Препарат прочно вошел в стандарты лечения при злокачественных новообразованиях толстой кишки, желудка, молочной железы, поджелудочной железы, пищевода и других, заменяя в схемах лечения флуороурацил (ФУ). В частности, во множестве исследований продемонстрирована клиническая эффективность Кселоды при метастатическом колоректальном раке (КРР) как в моно-, так и в комбинированной терапии в 1- и 2-й линии лечения. Настоящая работа посвящена анализу результатов этих исследований.

**Фармакокинетика капецитабина.** Капецитабин — пролекарство, проходящее в печени и опухолевой ткани ряд метаболических превращений. Метаболит капецитабина 5'-дезоксидезокси-5-фторуридин (5'-ДФУР) превращается в ФУ под действием тимидинфосфооридазы (ТФ) — фермента, содержащегося в больших концентрациях в солидных опухолях и ткани печени. Концентрация ТФ в опухолевых клетках в 3 раза выше, чем в нормальных тканях [1], поэтому большая часть ФУ образуется в опухоли. Это снижает риск возможных системных побочных эффектов, что было подтверждено в клинических исследованиях [1–3]. Было показано, что экспрессия ТФ в первичной опухоли может являться прогностическим фактором при лечении Кселодой [4].

Фармакокинетическое исследование показало, что при приеме капецитабина в дозе 2,5 г/м<sup>2</sup> в сут в крови создается концентрация ФУ, аналогичная таковой при его инфузии в суточной дозе 300 мг/м<sup>2</sup>.

Катаболизм ФУ и капецитабина зависит от дигидропириимидиндегидрогеназы (ДПД). Синдром недостаточности ДПД (отмечается в популяции с частотой от 0,1 до 5%) может привести к тяжелой токсичности при лечении фторпиримидинами. Клинически этот синдром проявляется диареей, нейтропенией, мукозитами, нейротоксичностью. Группы риска указанного синдрома определяют

в скрининговом дыхательном тесте после приема урацила внутрь [5, 6]. Пилотные исследования позволяют предполагать, что уровень экспрессии гена ДПД в опухоли может быть предиктором клинического ответа при лечении капецитабином в монотерапии [11].

**Монотерапия Кселодой.** Эффективность Кселоды в 1-й линии терапии при метастатическом КРР изучена в исследованиях III фазы (S014695 и S014796), включавших более 1200 пациентов [7, 8]. Сравнивали действие перорального приема Кселоды (2500 мг/м<sup>2</sup>/сут в 1–14-й день 3-нед цикла) и режима Клиники Мейо (кальций фолинат 20 мг/м<sup>2</sup> после ФУ в/в струйно 425 мг/м<sup>2</sup> в 1–5-й день 4-нед цикла). Частота объективного ответа (ОО) в обоих исследованиях была выше при лечении Кселодой (18,9 против 15% и 24,8 против 15,5%). Однако медианы времени до прогрессирования (МВДП) и общей выживаемости (МОВ) практически не различались. В то же время капецитабин имел лучший профиль безопасности. При использовании ФУ чаще отмечали нейтропению 3–4 ст. ( $p < 0,001$ ), стоматит 3–4 ст. ( $p < 0,001$ ), диарею ( $p < 0,05$ ), фебрильную нейтропению. В группе капецитабина чаще выявляли ладонно-подошвенный синдром (ЛПС,  $p < 0,001$ ) и гипербилирубинемия 3 ст. ( $p < 0,05$ ). Причина возникновения последней до конца не ясна. Возможно, она связана с компенсированной гемолитической анемией, вызванной капецитабином, или метаболизмом в печени 5'-ДФУР в ФУ посредством печеночной ТФ. При этом повышение уровня билирубина чаще всего не сопровождается повышением уровня печеночных ферментов. В настоящее время коррекция дозы капецитабина при повышении содержания билирубина не рекомендуется. При гипербилирубинемии 2–4 ст. лечение останавливают до нормализации билирубина или снижения гипербилирубинемии до 1 ст. [9].

Кселоду часто назначают пожилым пациентам с распространенным неоперабельным КРР и сопутствующими заболеваниями. В рекомендациях Society of Geriatric Oncology (SIOG) по дозированию химиотерапии (ХТ) у пожилых больных предлагается использовать дозу 1000 мг/м<sup>2</sup> 2 раза в день вместо 1250 мг/м<sup>2</sup>

2 раза в день, так как эти дозы по эффективности часто эквивалентны у данной категории пациентов [10].

**Комбинированная терапия с применением Кселоды.** Кселоду успешно применяют в комбинациях с оксалиплатином, иринотеканом, митомицином, а также направленными препаратами молекулярного действия (бевацизумаб, цетуксимаб), заменяя ФУ во многих известных и новых режимах. Экспериментально показано, что капецитабин ингибирует белок Вc1-2, препятствующий апоптозу при воздействии иринотекана или оксалиплатина на опухолевые клетки.

В нескольких рандомизированных исследованиях III фазы показана сходная эффективность оксалиплатинсодержащих режимов с капецитабином по сравнению с ФУ и кальций фолинатом в 1-й линии терапии при метастатическом КРР с МВДП около 9 мес и МОВ около 19 мес [12–16]. В 2008–2009 гг. опубликованы результаты двух метаанализов, каждый из которых включал 6 рандомизированных исследований по оценке различных режимов ХТ при метастатическом КРР [7, 17]. Метаанализ 2008 г. включал 3494 пациента, из которых 1750 получали лечение капецитабином и оксалиплатином (режимы XELOX и CAPOX). Пациенты групп сравнения получали лечение режимами FOLFOX-4 (исследование N016966), mFOLFOX (исследование TREE, I, II), PVIFOX (исследование GOAM), FUFOX (исследование AIO), FUOX (исследование TTD), FOLFOX-6 (Французское исследование). Результаты всех исследований оказались сходными. При несколько большей частоте ОО на лечение оксалиплатином и ФУ (41–52% против 27–48% при замене ФУ Кселодой) МВДП была приблизительно одинаковой — 7,0–9,9 и 5,9–0,3 мес для групп с ФУ и капецитабином соответственно. МОВ была оценена в 5 исследованиях (3346 пациентов), достоверной разницы в отношении двух групп не установлено (для групп с ФУ 18,4–26,1 мес, для групп с Кселодой 16,8–24,6 мес). Используемые режимы хорошо переносятся, частота ЛПС была выше в группе приема капецитабина.

Метаанализ, опубликованный в 2009 г. (исследования N016966, AIO, TTD, FOCA, SICOS0401, Vennoona), включил 2196 пациентов (1105 — в группе капецитабина и оксалиплатина, 1091 — в группе ФУ и оксалиплатина) и подтвердил данные предыдущей работы. По данным 4 исследований, достоверной разницы в общей выживаемости между двумя группами (капецитабина и ФУ) не отмечено. Выживаемость до прогрессирования оценивали в 3 исследованиях, достоверных различий в сравниваемых группах также не выявлено. ОО, оцениваемый во всех исследованиях, составил 43% в группе капецитабина/оксалиплатина и 46,4% в группе ФУ/оксалиплатина ( $p = 0,097$ ). В 3 исследованиях оценивали время до неудачи в лечении. Метаанализ выявил статистически достоверную разницу в пользу группы капецитабина и оксалиплатина ( $p = 0,027$ ). Тромбоцитопению 3–4 ст. и ЛПС 3–4 ст. достоверно чаще отмечали в группе капецитабина/оксалиплатина, нейтропению 3–4 ст. — в группе

фторурацила/оксалиплатина. В частоте других побочных эффектов (анемии, астении, диареи, тошноты, рвоты, нейропатии, стоматита) достоверных различий между группами не выявлено [7]. Результаты двух метаанализов подтвердили сходную эффективность двух режимов.

В 2007 г. на ASCO были представлены результаты сравнительного исследования режимов XELOX или FOLFOX-4 во 2-й линии лечения при метастатическом КРР, включавшего 627 пациентов, получавших терапию иринотеканом и ФУ в 1-й линии [18]. МВДП составила 4,8 и 4,7 мес, МОВ — 11,9 и 12,6 мес для режимов XELOX и FOLFOX-4 соответственно. Токсичность 3–4 ст. отмечена в 60,1% случаев при лечении режимом XELOX и у 72,4% пациентов при лечении FOLFOX-4. Наиболее частыми побочными эффектами при использовании капецитабина и ФУ были диарея (20 и 5%), нейтропения (5 и 35%), астения (5 и 8%), парестезия (9 и 8%), тошнота/рвота (6 и 5%), ЛПС 3 ст. (3,5 и 0,6% соответственно). Таким образом, была доказана равная эффективность применения режимов XELOX и FOLFOX-4 во 2-й линии терапии при метастатическом КРР. Различия в токсичности соответствовали данным, полученным в других исследованиях.

В 2009 г. опубликован обзор [19], систематизировавший данные 30 нерандомизированных исследований II фазы (1380 пациентов) и 6 рандомизированных II и III фазы (1478 пациентов) по использованию иринотекана и Кселоды. В различных испытаниях дневная доза капецитабина варьировала от 1800 до 2500 мг/м<sup>2</sup> с продолжительностью применения от 7 до 14 дней цикла, доза иринотекана — от 180 до 350 мг/м<sup>2</sup>. В нерандомизированных исследованиях медиана ОО составила 46,75% (25–78%), МВДП — 7,9 мес (5,0–9,9 мес), МОВ — 15,6 мес (7,0–24,6 мес). Среди проявлений токсичности 3–4 ст. были диарея (21,5%), нейтропения (12%), рвота (12,5%), астения (6%), ЛПС (6%). Частота фебрильной нейтропении составила 2,5%. В рандомизированных исследованиях сравнивали режимы XELIRI и FOLFIRI. Эффективность их была схожей: 39% (34,0–56,0%) для XELIRI и 47% (27,0–61,8%) для FOLFIRI, МВДП — 8,2 и 9,2 мес соответственно.

Целесообразность продолжения применения фторпиримидинов после прогрессирования КРР показана в рандомизированном исследовании режимов XELOX и XELIRI во 2-й линии ХТ. В 1-й линии больные получали режимы FOLFOX или FOLFIRI, после прогрессирования им назначали режим с Кселодой и ранее не применяемым препаратом (иринотеканом или оксалиплатином). В исследование были включены 43 пациента, контроль над болезнью (частичная ремиссия + стабилизация) достигнут у 28 больных, МОВ составила 10,3 и 11,2 мес соответственно [20].

Комбинацию Кселоды с митомицином изучали в исследовании II фазы в двух центрах — в Англии и Австралии. Режим применения Кселоды с мито-

мицином (капецитабин 2500 мг/м<sup>2</sup>/сут в 1–14-й день 3-нед курса, митомицин 7 мг/м<sup>2</sup> каждые 6 нед) был оценен у 92 пациентов с метастатическим КРР в 1-й линии ХТ. ОО составил 38%, частота стабилизации болезни — 33%, МВДП — 7,1 мес. Основные побочные эффекты: диарея 3–4 ст. (10,4%), ЛПС 3–4 ст. (19,7%), тромбоцитопения (все случаи) — 22,4%, нейтропения (все случаи) — 39,3%, анемия (все случаи) — 52,9% [21].

Результаты применения режимов, содержащих Кселоду и бевацизумаб, у больных метастатическим КРР в 1-й линии ХТ (исследование II фазы AIO GI-группы) опубликованы в 2007 г. Схемы лечения: бевацизумаб 7,5 мг/кг в сочетании с оксалиплатином 130 мг/м<sup>2</sup> в 1-й день курса и капецитабин 2000 мг/м<sup>2</sup> — с 1-го по 14-й день (CAPOX/бевацизумаб) или бевацизумаб 7,5 мг/кг в сочетании с иринотеканом 200 мг/м<sup>2</sup> в 1-й день и капецитабин 1600 мг/м<sup>2</sup> с 1-го по 14-й день (CAPIRI/бевацизумаб) 3-нед цикла. Дозы иринотекана и Кселоды были снижены по сравнению с предыдущими исследованиями в связи с неприемлемой токсичностью (ASCO-2005). В исследование были включены 240 больных, токсичность оценена у 228, эффективность — у 185. ОО составил 49,0 и 52,7%, частота контроля над болезнью — 81,4 и 82,0% для режимов CAPOX/бевацизумаб и CAPIRI/бевацизумаб соответственно. Различия в токсичности 3–4 ст. отмечены только в частоте периферической полинейропатии (15,3 против 0%) и ЛПС (5,9 против 2,7%). Специфичные для бевацизумаба эффекты (тромбоз — 3,4 и 4,5% и перфорация желудочно-кишечного тракта — 0,9 и 0,9%) регистрировались при двух режимах с одинаковой частотой. Таким образом, добавление бевацизумаба в схему лечения метастатического КРР увеличивало эффективность и не повышало существенно токсичность [22].

Сходные результаты получены в исследовании II фазы режима XELIRI-A (иринотекан 200 мг/м<sup>2</sup> и бевацизумаб 7,5 мг/кг в 1-й день, капецитабин 2000 мг/м<sup>2</sup> в 1–14-й день 3-нед цикла; у пациентов старше 65 лет доза капецитабина была снижена до 1500 мг/м<sup>2</sup>/сут). У 50 больных эффективность режима была высокой: частота общего контроля над болезнью составила 86%, ОО — 40%, МВДП — 11,1 мес. Один год без прогрессирования прожили 49% больных, 7 пациентов были прооперированы. Наиболее часто отмечаемыми побочными эффектами 3–4 ст. были нейтропения, ЛПС, диарея [23].

В исследовании TREE-2 [24] по сравнению режимов FOLFOX, bFOL и CAPEOX с бевацизумабом первичной целью была оценка токсичности 3–4 ст. в течение 12 нед лечения. Частота всей токсичности 3–4 ст. составила 66, 59 и 54% для режимов FOLFOX, bFOL и CAPEOX соответственно.

В 2009 г. появились первые результаты рандомизированного исследования II фазы режимов XELIRI-A (иринотекан 200 мг/м<sup>2</sup> в 1-й день цикла, капецитабин 1000 мг/м<sup>2</sup> дважды с 1-го по 14-й день 3-нед цикла; у пациентов старше 65 лет доза капецитабина была снижена до 800 мг/м<sup>2</sup> 2 раза в день) и

FOLFIRI-A (иринотекан 200 мг/м<sup>2</sup>, ФУ 400 мг/м<sup>2</sup> + кальций фолинат 400 мг/м<sup>2</sup>, затем ФУ 2400 мг/м<sup>2</sup> в последующие 46 час; бевацизумаб 7,5 мг/кг в 1-й день 22-дневного цикла) [25]. В исследование были включены 145 больных, из них 35% — старше 65 лет. Частота ОО составила 58% в обеих группах.

В международное рандомизированное исследование III фазы (AGITG MAX) по сравнительному изучению в 1-й линии ХТ 3 режимов — Кселодой в монотерапии, Кселодой в комбинации с бевацизумабом, Кселодой в комбинации с бевацизумабом и митомицином — было набрано 400 пациентов [26]. ОО составил 31, 38 и 46%, стабилизация — 49, 54 и 48% для вышеперечисленных режимов соответственно. В группах с бевацизумабом МВДП была одинаковой — 8,4 и 8,5 против 5,7 мес в группе монотерапии Кселодой.

На ASCO-2010 представлен финальный анализ рандомизированного исследования AIO CRC-группы по изучению режимов XELOX и XELIRI в сочетании с цетуксимабом в 1-й линии лечения у 177 пациентов с метастатическим КРР. Цетуксимаб применяли в стандартном еженедельном режиме; иринотекан 200 мг/м<sup>2</sup> — в 1-й день, капецитабин 1600 мг/м<sup>2</sup>/сут — с 1-го по 14-й день (XELIRI); оксалиплатин 130 мг/м<sup>2</sup> — в 1-й день, капецитабин 2000 мг/м<sup>2</sup>/сут — с 1-го по 14-й день (XELOX). Высокие частота ОО (46,1 и 47,7%) и частота контроля над болезнью (74,2 и 77,3%) доказаны для обеих групп. МВДП и МОВ составили 6,3 и 21,1 мес для режима XELIRI и 7,7 и 25,5 мес для режима XELOX соответственно. Наиболее частыми побочными эффектами были диарея 3–4 ст. (15,7 и 19,3%), побочные реакции со стороны кожи (12,4 и 20,5%) и сенсорная нейропатия (1,1 и 15,7%) для групп XELIRI и XELOX соответственно [27].

В исследовании CAIRO-2 оценивалась возможность использования в одном режиме 2 антител [28]. Оно включало 700 пациентов с метастатическим КРР, получивших лечение одним из следующих режимов: XELOX + бевацизумаб или XELOX + бевацизумаб + цетуксимаб. Хотя МОВ между режимами не различалась (20,4 и 20,3 мес), МВДП было короче в группе пациентов, получавших 2 антитела (9,6 против 10,7 мес). Предполагают, что на результаты повлияло отсутствие скрининга на наличие мутации гена *K-ras* в опухоли.

Исследование II фазы AIO 0105 включило 72 пациента с нерезектабельными метастазами КРР, которые не нуждались в интенсивной ХТ. Больные получали капецитабин 1250 мг/м<sup>2</sup> 2 раза в день с 1-го по 14-й день и бевацизумаб 7,5 мг/кг 1 раз в 3 нед в 1-й линии ХТ. Средний возраст — 70 лет, 35% пациентов были старше 74 лет. Количество курсов составило в среднем 8 (1–24). Редукцию дозы Кселоды приходилось производить из-за ЛПС. ОО — 32%, МВДП — 6,2 (1–24) мес, у пациентов с ECOG-0 МВДП — 9 мес. МОВ в целом 18 мес (27 мес для больных с ECOG-0). Результаты подтверждают воз-

возможность применения бевацизумаба и Кселоды как единственного цитостатика у пациентов с неоперабельной опухолью и статусом ECOG-0 [29].

Таким образом, в рандомизированных многоцентровых исследованиях показана равная эффективность комбинированных режимов с Кселодой и режимов, включающих суточные инфузии ФУ. Высокоточным и безопасным оказалось включение Кселоды в режимы с целенаправленными препаратами молекулярного действия, в частности с МКАТ.

Кселода является опухольспецифичным препаратом, так как уровень ТФ в опухоли превышает таковой в здоровых тканях. ТФ может являться предиктором ответа на терапию Кселодой.

Благодаря пероральному приему Кселоды снижается частота тромботических осложнений и возможно амбулаторное лечение.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Gramont A, Figer A, Seymour M, et al. Leucovorin and fluorouracil with or without oxaliplatin as first-line treatment in advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2000; **18**: 2938–47.
2. Machover D, Diaz-Rubio E, de Gramont A, et al. Two consecutive phase II studies of oxaliplatin (L-OHP) for treatment of patients with advanced colorectal carcinoma who were resistant to previous treatment with fluoropyrimidines. *Ann Oncol* 1996; **7**: 95–8.
3. Becouarn Y, Ychou M, Ducreux M, et al. Phase II trial of oxaliplatin as first-line chemotherapy in metastatic colorectal cancer patients. Digestive Group of French Federation of Cancer Centers. *J Clin Oncol* 1998; **16**: 2739–44.
4. Meropol NJ, Gold PI, Diasio RB, et al. Lund, Edith Mitchell, and Roland Schwarting. Thymidine Phosphorylase Expression Is Associated With Response to Capecitabine Plus Irinotecan in Patients With Metastatic Colorectal Cancer. *J Clin Oncol* 2006; **24**: 4069–77.
5. Ezzledin H, Diasio R. DPD deficiency, a pharmacogenetic syndrome associated with potentially life-threatening toxicity following 5-fluorouracil administration. *Clin Colorectal Cancer* 2004; **4**: 181–9.
6. Saif MW, Diasio R. Is capecitabine safe in GI cancer patients with dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD) deficiency? *Clin Colorectal Cancer* 2006; **5**: 359–62.
7. Aprile G, Mazzer V, Morozo S, et al. Pharmacology and therapeutic efficacy of capecitabine: focus on breast and colorectal cancer. *Anti-Cancer Drugs* 2009; **20**: 217–29.
8. Van Cutsem E, Hoff P, Harper P, et al. Oral capecitabine versus intravenous 5-fluorouracil and leucovorin: integrated efficacy data and novel analyses from two large, randomised, phase III trials. *Br J Cancer* 2004; **90**: 1190–7.
9. Чу Э, Магацан М, Элфики А и др. Противоопухолевые средства. В кн.: Химиотерапия злокачественных новообразований / Под. ред. Э Чу, В Де Вута-мл / М, 2008: 134–8.
10. Wildiers H. Chemotherapy dosing in elderly cancer patients — SIOG guidelines. *Eur J Cancer* 2007; **5** (5 Suppl): 406–8.
11. Vallbohmer D, Yang DY, Kuramochi H, et al. DPD is a molecular determinant of capecitabine efficacy in colorectal cancer. *Int J Oncol* 2008; **31**: 413–8.
12. Porschen R, Arkenau HT, Kubicka S, et al. Capecitabine plus oxaliplatin versus 5-fluorouracil/leucovorin plus oxaliplatin: a randomized comparison in metastatic colorectal cancer *J Clin Oncol* 2007; **25**: 4217–23.
13. Bennouna I, Ducreux M, Hebbar M, et al. Preliminary efficacy findings from a randomized phase III study of capecitabine +

oxaliplatin (XELOX) vs. infusional 5-FU/LV + oxaliplatin (FOLFOX-6) as first line treatment for metastatic colorectal cancer (mCRC). *Gastrointest Cancers Sympos* 2007; **220**: 272.

14. Cassidy I, Clarke S, Diaz-Rubio E, et al. Randomized phase III study of capecitabine plus oxaliplatin compared with fluorouracil / folinic acid plus oxaliplatin as first-line therapy for metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2008; **26**: 2006–12.

15. Hochster HS, Hart LL, Ramanathan RK, 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**: 3523–9.

16. Rothenberg ML, Cox JV, 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** (10): 1720–6.

17. Arkenau H-T, Arnold D, Cassidy I, 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**: 5910–7.

18. Rothenberg ML, Navarro M, Butts C, et al. Phase III trial of capecitabine + oxaliplatin (XELOX) vs. 5-fluorouracil (5-FU), leucovorin (LV), and oxaliplatin (FOLFOX4) as 2nd-line treatment for patients with metastatic colorectal cancer (mCRC). *ASCO Meet Abstr* 2007; **25**: 4031.

19. Sukumaran S, Pavlakis N, Pittman KB, et al. Price Capecitabine and irinotecan (XELIRI) in first-line treatment of metastatic colorectal cancer (mCRC): A systematic review of controlled clinical trials. *J Clin Oncol*, 2009 ASCO Ann Meet Proceed (Post-Meet Edit) 2009; **27** (Suppl): e15100.

20. Manzano JL, Diaz N, Rolfo C, et al. Phase II study of capecitabine combined with oxaliplatin (XELOX) and CPT-11 (XELIRI) for advanced colorectal cancer patients previously treated with 5-FU-based chemotherapy Meet Proceed 43<sup>rd</sup> ASCO 2007: abs 14544.

21. Rao S, Cunningham D, Price T, et al. Phase II study of capecitabine and mitomycin C as first-line treatment with advanced colorectal cancer. *Br J Cancer* 2004; **1**–5.

22. Schmiegel WH, Remacher-Schick A, Freier W, et al. Comparable safety and response rate with bevacizumab in combination with capecitabine/oxaliplatin (CapOx/Bev) versus capecitabine/irinotecan (CapIri/Bev) in advanced CRC (mCRC): A randomized phase II study of the AIO GI tumor study group. *ASCO Meet Abstr* 2007; **25**: 4034.

23. Beslia S, Banin M, Lungic S, et al. Updated phase II study results of capecitabine (X)+irinotecan (I)+bevacizumab (A) as first-line therapy for metastatic colorectal cancer (mCRC). *ASCO Meet Abstr* 2009; **27**: 15064.

24. Hochster HS, Harr LL, Ramanathan RK, et al. Safety and efficacy of oxaliplatin/fluoropyrimidine regimens with or without bevacizumab as first-line treatment of metastatic colorectal cancer (mRCC). Final analysis of the TREE Study. *J Clin Oncol* 2006; **24** (148s Suppl): abstr 3510.

25. Ducreux M, Adenis A, Mendiboure I, et al. Efficacy and safety of bevacizumab (BEV)-based combination regimens in patients with metastatic colorectal cancer (mCRC): Randomized phase II study of BEV+FOLFIRI versus BEV+XELIRI (FNCLCC ACCORD 13/0503 study). *ASCO Meet Abstr* 2009; **27**: 4086.

26. Tebbutt NC, GebSKI V, Wilson K, et al. International randomized phase III study of capecitabine (Cap), bevacizumab (Bev), and mitomycin C (MMC) in first-line metastatic colorectal cancer (mCRC): Final results of the AGITG MAX trial. *ASCO Meet Abstr* 2009; **27**: 4023.

27. Moosmann N, von Weikersthal LF, Vehling-Kaiser U, et al. Final analysis of the randomized trial of the German AIO CRC study group: Cetuximab plus XELIRI versus cetuximab plus XELOX as first-line treatment for patients with metastatic colorectal cancer (mCRC). *ASCO Meet Abstr* 2010; **28**: 3540.

28. Toll J, Koopman M, Rodenburg CI, et al. A randomised phase III study on capecitabine, oxaliplatin and bevacizumab with or without cetuximab in first-line advanced colorectal cancer, the CAIRO2 study of the Dutch Colorectal Cancer Group (DCCG) An interim analysis of toxicity. *Ann Oncol* 2008; **19** (4): 734–8.

29. Kretzschmar A, Behringer DM, Woff T, et al. Capecitabine (C) and bevacizumab (B) for non-resectable metastatic colorectal cancer (mCRC) patients: Results from phase II AIO 0105 trial. *ASCO Meeting Abstr* 2010; **28**: 355.

#### ADMINISTRATION OF XELOX IN THE TREATMENT OF PATIENTS WITH METASTATIC COLORECTAL CANCER

N.V. Dobrova

**Summary.** The results of multicentre clinical study of II-III stage and the efficacy and safety of administration of Xeloda in monotherapy regimen and in combination with oxaliplatin, irinotecan, mitomycin and target

preparations of molecular action (bevacizumab, cetuximab) are presented.

**Key Words:** metastatic colorectal cancer, treatment, monochemotherapy, combined chemotherapy, Xeloda, oxaliplatin, irinotecan, mitomycin, bevacizumab, cetuximab.

**Адрес для переписки:**

ООО «Рош Украина»

01030, Киев, ул. Богдана Хмельницкого, 19-20

Публикация подготовлена по материалам статьи Н.В. Добровой «Применение Кселоды в лечении метастатического колоректального рака» («Фармацевт»/№17/2010), предоставленной представительством компании «Рош» в Украине