

Применение Кселоды в лечении метастатического колоректального рака

Сегодня Кселода (капецитабин) прочно вошла в стандарты лечения рака толстой кишки, рака желудка и рака молочной железы. В комбинациях препарат применяют при раке поджелудочной железы, раке пищевода и других опухолях, заменяя в схемах лечения 5-фторурацил (5-ФУ). За более чем 10-летний период использования в терапии онкологических заболеваний Кселода зарекомендовала себя в качестве эффективного, безопасного и удобного препарата для перорального приема, которым пролечено более 1,8 млн пациентов во всем мире.

Фармакокинетика капецитабина

Капецитабин, являясь пролекарством, проходит под действием ферментов в печени и опухолевой ткани ряд превращений с образованием 5-ФУ и его активных метаболитов. С помощью тимидинфосфорилазы (ТФ) – фермента, содержащегося в больших концентрациях в солидных опухолях и ткани печени [1, 2], метаболит капецитабина 5'-дезоксидифуридин (5'-ДФУР) превращается в 5-ФУ. Концентрация ТФ в опухолевых клетках в 3 раза превышает ее уровень в нормальных тканях [3], поэтому большая часть 5-ФУ образуется в опухоли и его влияние на большинство здоровых тканей ослабляется. Таким образом, снижается риск возможных системных побочных эффектов, что было подтверждено в клинических исследованиях [2-4].

В фармакокинетическом исследовании показано, что при приеме капецитабина в дозе 2,5 г/м² в сут в крови создается концентрация 5-ФУ, аналогичная таковой при его инфузии в суточной дозе 300 мг/м².

Катаболизм 5-ФУ и капецитабина зависит от фермента дигидропиридиндегидрогеназы (ДПД). Наличие синдрома недостаточности ДПД, который встречается в популяции с частотой от 0,1 до 5%, может привести к тяжелой токсичности при лечении фторпиримидинами [5, 6]. Клинически синдром недостаточности ДПД проявляется диареей, нейтропенией, мукозитами, нейротоксичностью. Скрининговый дыхательный тест после приема урацила внутрь может помочь в определении групп риска указанного синдрома [7].

Применение Кселоды в монотерапии

В первой линии терапии метастатического колоректального рака (КРР) капецитабин изучался в двух больших исследованиях III фазы (S014695 и S014796) [8, 9]. Более 1200 пациентов (около 600 в каждой группе) получали препарат внутрь (2500 мг/м²/сут в 1-14-й день 3-недельного цикла) или режим Клиники Мейо (лейковорин 20 мг/м² после 5-ФУ внутривенно струйно 425 мг/м² в 1-5-й день 4-недельного цикла). В первом исследовании при лечении капецитабином частота объективного ответа (ЧОО) была незначительно выше (18,9 против 15%). Медианы времени до прогрессирования (МВДП) и общей выживаемости (МОВ) практически не различались. Аналогичные результаты получены и во втором исследовании, хотя ЧОО была заметно выше в группе капецитабина (24,8 против 15,5%) [8].

При сходной с режимом струйного введения 5-ФУ эффективности капецитабин имел лучший профиль безопасности. При использовании 5-ФУ чаще наблюдались нейтропения 3-4 степени (22,8 против 2,3%; $p < 0,001$), стоматит 3-4 степени (14,7 против 2%; $p < 0,001$), диарея (58 против 47,7%). Развитие фебрильной нейтропении также чаще сопровождало применение 5-ФУ и лейковорина (3,4 против 0,2%). В группе капецитабина чаще наблюдались ладонно-подошвенный синдром (ЛПС; 62,0 против 55,5%; $p < 0,001$) и гипербилирубинемия 3 степени (18,3 против 3,3%).

Причина возникновения гипербилирубинемии до конца не ясна. Возможно, она связана с компенсированной гемолитической

анемией, вызванной капецитабином, или метаболизмом в печени 5'-ДФУР в 5-ФУ посредством печеночной ТФ [10]. 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 степени лечение останавливают до нормализации билирубина или снижения гипербилирубинемии до 1 степени [11].

В монотерапии капецитабин часто назначают пожилым пациентам с распространенным неоперабельным КРР и сопутствующими заболеваниями. В рекомендациях Society of Geriatric Oncology (SIOG) по дозированию химиотерапии у пожилых больных предлагается использовать дозу капецитабина 1000 мг/м² 2 раза в день вместо 1250 мг/м² 2 раза в день, т. е. эти дозы по эффективности часто эквивалентны у данной категории пациентов [12, 13]. Пилотные исследования позволяют предполагать, что уровень экспрессии гена ДПД в опухоли может быть предиктором клинического ответа при лечении капецитабином в монотерапии [14].

Капецитабин успешно используют в комбинациях с оксалиплатином, иринотеканом, митомидином, а также таргетными препаратами, такими как бевацизумаб и цетуксимаб, заменяя 5-ФУ во многих известных комбинациях и новых режимах.

Экспериментально показано, что капецитабин ингибирует белок Вс1-2, препятствующий апоптозу при воздействии иринотекана или оксалиплатина на опухолевые клетки. Комбинация капецитабина и иринотекана показала высокую эффективность в доклинических моделях.

Применение Кселоды в комбинации с оксалиплатином

В нескольких рандомизированных исследованиях III фазы показана сходная эффективность оксалиплатинсодержащих режимов с капецитабином по сравнению с 5-ФУ и лейковорин в 1-й линии терапии метастатического КРР с МВДП около 9 мес и МОВ около 19 мес [15-19].

В 2008-2009 гг. опубликованы результаты двух метаанализов, каждый из которых включил 6 рандомизированных исследований по оценке различных режимов химиотерапии метастатического КРР. В таблице 1 перечислены исследования, включенные в первый метаанализ [8, 10].

Частью самого крупномасштабного исследования N016966 была сравнительная оценка режимов XELOX (оксалиплатин 130 мг/м² в 1-й день и капецитабин 2000 мг/м²/сут в 1-14-й день каждые 3 нед) и FOLFOX-4 (оксалиплатин 85 мг/м² в 1-й день, лейковорин 200 мг/м², 5-ФУ 400 мг/м² струйно, 5-ФУ 600 мг/м² 22 ч в 1-й и 2-й день каждые 2 нед) [20]. Результаты оказались сходными по частоте объективных ответов, стабилизации болезни, времени до прогрессирования и общей выживаемости.

В 2007 г. получены результаты АЮ-группы по лечению 474 пациентов режимами FUFOX (оксалиплатин 50 мг/м², лейковорин 500 мг/м², 5-ФУ 2000 мг/м² в 1, 8, 15-й и 22-й день 36-дневного цикла) и CAPOX

(оксалиплатин 70 мг/м² в 1, 8-й день, капецитабин 2000 мг/м²/сут в 1-14-й день). МВДП составила 7,1 и 8 МОВ – 16,8 и 18,8 мес для режимов CAPOX и FUFOX соответственно. Оба режима хорошо переносились, частота ЛПС была выше в группе приема капецитабина [21].

В испанском исследовании TTD оценивали режим FUFOX (оксалиплатин 85 мг/м² каждые 2 нед, 5-ФУ 2250 мг/м², 48-часовая инфузия еженедельно 6 нед, 2-недельный перерыв) и XELOX у 342 пациентов. Не было различий во МВДП (8,9 и 9,5 мес) и МОВ (18,1 и 20,8 мес) для режимов XELOX и FUFOX соответственно [22].

В целом метаанализ включал 3494 пациента, из которых 1750 получали лечение капецитабином и оксалиплатином. При несколько большей ЧОО на лечение оксалиплатином и 5-ФУ МВДП была приблизительно одинаковой – 7,0-9,9 и 5,9-10,3 мес для групп с 5-ФУ и капецитабином соответственно. МОВ была оценена в 5 исследованиях (3346 пациентов), достоверной разницы в отношении двух групп не установлено [10].

Метаанализ, опубликованный в 2009 г., включил 2196 пациентов (1105 – в группе капецитабина и оксалиплатина, 1091 – в группе 5-ФУ и оксалиплатина) и подтвердил данные предыдущей работы. В таблице 2 перечислены исследования, включенные в этот метаанализ [8].

По данным четырех исследований, достоверной разницы в общей выживаемости между двумя группами не отмечено. Выживаемость до прогрессирования оценивалась в трех исследованиях, достоверных различий в сравниваемых группах также не выявлено. ЧОО оценивалась во всех исследованиях, составив 43% в группе капецитабина/оксалиплатина и 46,4% в группе 5-ФУ/оксалиплатина ($p=0,097$). В трех исследованиях оценивали время до неудачи в лечении. Метаанализ выявил статистически достоверную разницу в пользу группы капецитабина и оксалиплатина ($p=0,027$). Тромбоцитопения 3-4 степени и ЛПС 3-4 степени достоверно чаще отмечались в группе капецитабина/оксалиплатина, нейтропения 3-4 степени – в группе фторурацила/оксалиплатина. В частоте других побочных эффектов (анемии, астении, диареи, тошноты, рвоты, нейропатии, стоматита) достоверных различий между группами не обнаружено [8]. 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 метастатического КРР, включившего 627 пациентов, получавших терапию иринотеканом и 5-ФУ в первой линии химиотерапии [23]. 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 степени 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 5-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 степени (3,5 и 0,6%) соответственно. Таким образом, была доказана равная эффективность применения режимов XELOX и FOLFOX-4 и во 2-й линии терапии метастатического КРР. Различия в токсичности соответствовали данным, полученным в других исследованиях.

Применение Кселоды в комбинации с иринотеканом

В 2009 г. опубликован обзор [24], систематизировавший данные 30 нерандомизированных исследований II фазы (1380 пациентов) и 6 рандомизированных II и III фаз (1478 пациентов) по использованию иринотекана и капецитабина. В различных испытаниях дневная доза капецитабина варьировала от 1800 до 2500 мг/м² с продолжительностью применения от 7 до 14 дней цикла, доза иринотекана – от 180 до 350 мг/м². В нерандомизированных исследованиях медиана ЧОО 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 степени 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 сходной: 39% (34-56%) для XELIRI и 47% (27,0-61,8%) для FOLFIRI, МВДП – 8,2 и 9,2 мес соответственно.

В своем исследовании N.J. Mcgoral и соавт. при изучении комбинации капецитабина и иринотекана оценивали экспрессию ТФ и ДПД [25]. Экспрессия ТФ в первичной опухоли, определенная иммуногистохимическим методом, ассоциировалась с более высокой ЧОО (65 против 27%) и увеличением МВДП (8,7 против 6,0 мес), подтвердив значение ТФ как прогностического фактора в соответствии с ее ключевой ролью в активации капецитабина.

Целесообразность продолжения применения фторпиримидинов после прогрессирования КРР показана в рандомизированном исследовании режимов XELOX и XELIRI во 2-й линии химиотерапии. 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 [26].

Применение Кселоды в комбинации с митомидином

Исследование II фазы было проведено в двух центрах – в Англии и Австралии. Режим применения Кселоды с митомидином (капецитабин 2500 мг/м²/сут в 1-14-й день 3-недельного курса, митомидин 7 мг/м² каждые 6 нед) была оценен у 92 пациентов с метастатическим КРР в 1-й линии терапии. ЧОО составила 38%, частота стабилизации болезни – 33%, МВДП – 7,1 мес.

Основные побочные эффекты представлены в таблице 3; среди них чаще встречались диарея 3-4 степени (10,4%) и ЛПС 3-4 степени (19,7%); частота всех случаев тромбоцитопении составила 22,4% [27].

Применение Кселоды с таргетными препаратами

В 2007 г. опубликованы результаты большого рандомизированного исследования II фазы АЮ GI-группы по сравнению

режимов CAPOX/бевацизумаб и CAPIRI/бевацизумаб у больных метастатическим КРР в 1-й линии терапии. Схемы лечения: бевацизумаб 7,5 мг/кг в сочетании с оксалиплатином 130 мг/м² в 1-й день курса и капецитабин 200 мг/м² в дни с 1-го по 14-й (CAPOX/ бевацизумаб) или бевацизумаб 7,5 мг/кг в сочетании с иринотеканом 200 мг/м² в 1-й день и капецитабин 1600 мг/м² с 1-го по 14-й день (CAPIRI/бевацизумаб) 3-недельного цикла. Дозы иринотекана и Кселоды были снижены по сравнению с предыдущими исследованиями в связи с неприемлемой токсичностью (Kohne, ASCO-2005). В исследование были включены 240 больных, токсичность оценена у 228, эффективность – у 185. ЧОО составила 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 степени 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 [28].

Сходные результаты получены в исследовании II фазы режима XELIRI-A (иринотекан 200 мг/м² и бевацизумаб 7,5 мг/кг в 1-й день, капецитабин 2000 мг/м² в 1-14-й день 3-недельного цикла; у пациентов старше 65 лет доза капецитабина была снижена до 1500 мг/м²/сут). У 50 больных эффективность режима была высокой: частота общего контроля над болезнью составила 86%, ЧОО – 40%, МВДП – 11,1 мес. Один год без прогрессирования прожили

49% больных, 7 пациентов были прооперированы. Наиболее часто встречающимися побочными эффектами 3-4 степени были нейтропения, ЛПС, диарея [29].

В исследовании TREE-2 [30] по сравнению режимов FOLFOX, bFOL и CAPOX с бевацизумабом первичной целью была оценка токсичности 3-4 степени в течение 12 нед лечения. Частота всей токсичности 3-4 степени составила 66, 59 и 54% для режимов FOLFOX, bFOL и CAPOX соответственно.

В 2009 г. появились первые результаты рандомизированного исследования II фазы режимов XELIRI-A (иринотекан 200 мг/м² в 1-й день цикла, капецитабин 1000 мг/м² дважды с 1-го по 14-й день 3-недельного цикла; у пациентов старше 65 лет доза капецитабина была снижена до 800 мг/м² 2 раза в день) и FOLFIRI-A (иринотекан 200 мг/м², 5-ФУ 400 мг/м² + лейковорин 400 мг/м², затем 5-ФУ 2400 мг/м² в последующие 46 ч и бевацизумаб 7,5 мг/кг в 1-й день 22-дневного цикла) [31]. С 2006 по 2008 год в исследование были включены 145 больных, из них 35% – старше 65 лет. ЧОО составила 58% в обеих группах.

В международное рандомизированное исследование III фазы (AGITG MAX) по сравнительному изучению в первой линии терапии трех режимов – Кселодой в монотерапии, Кселодой в комбинации с бевацизумабом, Кселодой в комбинации с бевацизумабом и митомицином – было набрано 400 пациентов [32]. ЧОО составила 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 был представлен финальный анализ рандомизированного исследования AIO CRC-группы по изучению

режимов XELOX и XELIRI в сочетании с цетуксимабом в первой линии лечения у 177 пациентов с метастатическим КРР. Цетуксимаб применяли в стандартном еженедельном режиме; иринотекан 200 мг/м² – в 1-й день, капецитабин 1600 мг/м²/сут – с 1-го по 14-й день (XELIRI); оксалиплатин 130 мг/м² – в 1-й день, капецитабин 2000 мг/м²/сут – с 1-го по 14-й день (XELOX). Высокие ЧОО (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 степени (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 [33].

В исследовании CAIRO-2 оценивалась возможность использования в одном режиме двух антител [34]. 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 оба антитела (9,6 против 10,7 мес). Можно предположить, 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 химиотерапии. Больные получали капецитабин 1250 мг/м² 2 раза в день с 1-го по 14-й день и бевацизумаб 7,5 мг/кг 1 раз в 3 нед в первой линии терапии. Средний возраст составил 70 лет, 35% пациентов были старше 74 лет.

Количество курсов составило в среднем 8 (1-24). Редукцию дозы Кселоды приходилось производить из-за ЛПС. ЧОО составила 32%, МВДП – 6,2 (1-24) мес, у пациентов с ECOG-0 МВДП достигала 9 мес. МОВ в целом составляла 18 мес (27 мес для больных с ECOG-0). Результаты подтверждают возможность использования бевацизумаба и Кселоды как единственного цитостатика у пациентов с неоперабельной опухолью и статусом ECOG-0 [35].

Заключение

Во множестве исследований продемонстрирована клиническая эффективность Кселоды (капецитабина) при метастатическом КРР как в монотерапии, так и в комбинации с оксалиплатином и иринотеканом в 1-й и 2-й линиях лечения. В рандомизированных многоцентровых исследованиях показана равная эффективность комбинированных режимов с Кселодой и режимов, включающих суточные инфузии 5-ФУ. Высокоэффективным и безопасным оказалось включение Кселоды в режимы с таргетными препаратами.

Кселода является опухольеспецифичным препаратом, т. к. уровень ТФ в опухоли превышает таковой в здоровых тканях. ТФ может являться предиктором ответа на терапию Кселодой.

Применение Кселоды не требует венозного доступа, благодаря чему снижается частота тромботических осложнений и возможно амбулаторное лечение.

Литература

1. Thirion P., Michiels S., Pignon I.P. et al. Meta-Analysis Group in Cancer Modulation of fluorouracil by leucovorin in patients with advanced colorectal cancer: an updated meta-analysis. *J Clin Oncol* 2004; 22: 3766-75.
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: 95-98.
3. 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.
4. 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: 2 739-44.
5. Lee W., Lockhart C., Kim R.B. et al. Cancer pharmacogenomics: powerful tools in cancer chemotherapy and drug development. *Oncologist* 2005; 10: 104-11.

6. Ezzledin H., Diasio R. DPD deficiency, a pharmacogenetic syndrome associated with potentially life-threatening toxicity following 5-fluorouracil administration. *Clin Colorectal Cancer* 2004; 4: 181-89.
7. Saif M.W., Diasio R. Is capecitabine safe in GI cancer patients with dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD) deficiency? *Clin Colorectal Cancer* 2006; 5: 359-62.
8. 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.
9. 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: 1190-97.
10. 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: 5910-17.
11. Чу Э., Магашан М., Эльфики А. и др. Противоопухолевые средства // В кн.: Химиотерапия злокачественных новообразований / Под ред. Э. Чу, В. Де Вита-мл. – М., 2008. – С. 134-138.
12. Hoff P.M., Cassidy J., Schmol H.I. The evolution of fluoropyrimidine therapy: from intravenous to oral. *Oncologist* 2001; 6 (Suppl. 4): 3-11.
13. Wildiers H. Chemotherapy dosing in elderly cancer patients – SIOG guidelines. *Eur J Cancer* 2007; 5 (5 Suppl.): 406-08.
14. Vallbohmer D., Yang D.Y., Kuramochi H. et al. DPD is a molecular determinant of capecitabine efficacy in colorectal cancer. *Int J Oncol* 2008; 31: 413-18.
15. Porschen R., Arkenau H.T., 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.
16. Bennouna I., Ducreux M., Hebbard 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 (MCR). *Gastrointestinal Cancers Symposium* 2007; 220: 272.
17. 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.
18. 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: 3523-29.
19. Rothenberg M.L., Cox I.V., Butts C. et al. Capecitabine plus oxaliplatin (XELOX) versus 5-fluorouracil / folinic acid plus oxaliplatin (FOLFOX4) as second-line therapy in metastatic colorectal cancer: a randomized phase III non-inferiority study. *Ann Oncol* 2008; [Accessed 2008].
20. Cassidy I., Clarke S., Diaz-Rubio E. et al. XELOX compared to FOLFOX4: Survival and response results from XELOX-1/N016966, a randomized phase III trial of first-line treatment for patients with metastatic colorectal cancer (MCR). *ASCO Meeting Abstracts* 2007; 25: 4030.
21. Diaz-Rubio E., Tabernero J., Gomez-Espana 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: 4224-30.
22. Porschen 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.
23. Rothenberg M.L., 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 (MCR). *ASCO Meeting Abstracts* 2007; 25: 4031.
24. Sukumaran S., Pavlakis N., Pittman K.B. 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 Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition) 2009; 27(Suppl.): e15100.
25. Meropol N.J., Gold P.L., Diasio R.B. 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.
26. Manzano J.L., 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 Meeting Proceedings 43rd ASCO 2007. abstr 14544.
27. 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.
28. Schmiegel W.H., 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 Meeting Abstracts* 2007; 25: 4034.
29. 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 (MCR). *ASCO Meeting Abstracts* 2009; 27:15064.
30. Hochster H.S., Harr L.L., Ramanathan R.K. 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.
31. 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 Meeting Abstracts*, May 2009; 27:4086.
32. Tebbutt N.C., Gebbski 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 Meeting Abstracts* 2009; 27: 4023.
33. Moosmann N., von Weikersthal L.F., 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 Meeting Abstracts* 2010; 28: 3540.
34. Toll J., Koopman M., Rodenburg C.I. 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): 734-38.
35. Kretschmar A., Behringer D.M., Wolff 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 Abstracts* 2010; 28: 355.