

# КАПЕЦИТАБИН И ФЛУОРОУРАЦИЛ В ЛЕЧЕНИИ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА И РАКА ЖЕЛУДКА: АНАЛИЗ ПРЯМЫХ СРАВНИТЕЛЬНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Проведен анализ результатов многоцентровых рандомизированных исследований II–III фазы, в которых сравнивали эффективность, токсичность и переносимость режимов химиотерапии, включающих капецитабин или флуороурацил, при лечении больных колоректальным раком и раком желудка.

На протяжении 40 лет флуороурацил (ФУ) был единственным препаратом, демонстрирующим эффективность в лечении метастатических гастроинтестинальных карцином. Объективный ответ (ОО) при монотерапии составлял 12%, медиана общей выживаемости (ОВ) — 11 мес [1]. Применение комбинации ФУ с кальция фолинатом (КФ) увеличило уровень ОО до 21% против 11% в группе без КФ [2].

Короткое время полужизни ФУ привело исследователей к мысли об использовании пролонгированных инфузий препарата. Поскольку 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 ФУ в плазме крови и площадью под кривой концентрации, чем при болюсном введении. Это позволяет снижать токсичность лечения [3, 4]. Метаанализ 6 рандомизированных исследований показал, что длительные инфузии ФУ по сравнению с болюсным введением ассоциировались с более высоким уровнем ОО (22 против 14%;  $p=0,0002$ ) и статистически значимым увеличением ОВ (12,1 и 11,3 мес соответственно;  $p=0,04$ ) [5]. Изменился и токсический профиль — снизилась частота развития миелотоксических реакций (4 против 31%), но увеличилась частота кожной токсичности (ладонно-подошвенный синдром (ЛПС) — 34 против 13%). К началу XXI ст. в терапию гастроинтестинальных опухолей уже прочно вошли различные комбинации, основанные на струйных или инфузионных режимах применения ФУ. В то же время длительные инфузии ФУ требуют постоянного венозного доступа в виде центрального венозного катетера или подкожно имплантированного порта. Кроме того, необходимо использование помп или инфузوماتов. Все это приводит

к существенному удорожанию лечения. Поэтому следующим этапом на пути оптимизации лечения ФУ стало создание пероральных форм фторпиримидинов.

Интересно, что в первом исследовании по применению пероральной формы ФУ были получены негативные результаты [3]. Фармакокинетическое исследование продемонстрировало непредсказуемость абсорбции препарата в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ) в связи с вариабельностью активности дигидропиримидиндегидрогеназы (ДПД) — фермента, расщепляющего 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 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 назначали в СССР, а UFT и S-1 применяются главным образом в азиатских странах и не зарегистрированы в РФ. Наибольшее распространение в мире получил капецитабин, что обусловлено широкой доказательной базой его эффективности, основанной на большом числе рандомизированных исследований.

Капецитабин — 5-дезоксиде-5-фтор-]N-[(пентилокси)карбонил]-цитидин (Кселода®; F. Hoffmann-La Roche, Швейцария) является пролекарственной формой ФУ. В активный препарат капецитабин превращается в 3 этапа под действием ферментов (карбоксилэстеразы и цитидин-деаминазы 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 ФУ в опухоли по сравнению с другими тканями [3] и, следовательно, большую эффективность и меньшую

115

М.Ю. Федянин, А.А. Трякин

Адрес для переписки:  
ООО «Рош Украина»  
БЦ «Леонардо»  
01030, Киев, ул. Богдана Хмельницкого, 19–21

Публикация подготовлена по материалам статьи М.Ю. Федянин, А.А. Трякин «Капецитабин и флуороурацил в лечении колоректального рака и рака желудка: анализ прямых сравнительных исследований» («Фарматека» 2011; 17(230)), предоставленной представительством компании «Рош Украина»

**Ключевые слова:** колоректальный рак, рак желудка, капецитабин (Кселода), флуороурацил.

токсичность капецитабина по сравнению с внутривенным ФУ. По результатам клинических исследований I фазы для дальнейшего изучения было выбрано 2 режима применения капецитабина: постоянный прием в суточной дозе 1657 мг/м<sup>2</sup> и интермиттирующая схема приема в суточной дозе 1331 мг/м<sup>2</sup>. В рандомизированном исследовании II фазы проводили сравнение режимов: постоянный прием капецитабина 1331 мг/м<sup>2</sup>/сут, капецитабин в интермиттирующем режиме 2510 мг/м<sup>2</sup>, капецитабин в дозе 1657 мг/м<sup>2</sup> в сочетании с КФ. ОО составил 21% при постоянном приеме, 24% — при интермиттирующем режиме и 23% при схеме с КФ. Однако в группе пациентов, получавших КФ, 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/м<sup>2</sup> 2 раза в сутки 1–14-й день каждые 3 нед была принята как стандарт.

Данный обзор посвящен анализу результатов применения капецитабина в лечении пациентов с колоректальным раком (КРР) и раком желудка (РЖ).

**Сравнение капецитабина и струйного введения ФУ при КРР.** Сравнение капецитабина с болюсным применением ФУ с КФ было проведено в 2 исследованиях III фазы [9, 10]. Хотя ОО был статистически значимо выше в группе больных, принимавших капецитабин (24,8 против 15,5%;  $p=0,005$ ), медиана ВДП и ОВ в группах не различались. Наряду с этим удалось значительно уменьшить выраженность побочных эффектов, особенно стоматита и нейтропении III–IV степени. Меньше при применении капецитабина было и число госпитализаций в связи с непереносимой токсичностью; повысилась лишь частота ЛПС. Известны результаты применения капецитабина в адьювантной терапии у больных с III стадией КРР. В исследовании X-ACST участники были рандомизированы на 2 группы: в 1-й проводили терапию капецитабином 2500 мг/м<sup>2</sup>/сут 1–14-й дни, во 2-й — болюсно ФУ с КФ (схема клиники Mayo) [16]. При медиане наблюдения 3,8 года показатели 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 ОВ в группе капецитабина (5-летняя ОВ — 71,4 и 68,4% соответственно;  $p=0,06$ ). На основании приведенных данных можно сделать вывод, что капецитабин не уступает по эффективности и превосходит по переносимости струйные режимы введения ФУ.

**Сравнение капецитабина и инфузионных режимов введения ФУ при КРР.** В связи с лучшей переносимостью длительных инфузий ФУ при схожей эффективности со струйными режимами наблюдается постепенное

вытеснение последних из клинической практики. Прямого сравнения эффективности и токсичности капецитабина с инфузиями ФУ не проводили. Об этом можно лишь косвенно судить при сопоставлении переносимости схем с использованием капецитабина или ФУ и других химиотерапевтических препаратов (оксалиплатина (ОХ) и иринотекана (ИРИ)) [11–15, 17, 18] (табл. 1). Эквивалентность эффективности капецитабина и ФУ при опухолях ЖКТ была оценена в нескольких рандомизированных исследованиях III фазы. В 2000 г. были представлены результаты сравнения эффективности схем с ОХ в 1-й (NO16966) [17] и 2-й (NO16967) линиях [18] терапии пациентов с метастатическим КРР: XELOX (капецитабин + ОХ) и FOLFOX (КФ + инфузии ФУ + ОХ). В первом исследовании дизайн был изменен на 2 : 2 в связи с добавлением в дальнейшем бевацизумаба/плацебо к химиотерапии (ХТ) на основе ОХ [19]. При этом дозу капецитабина уменьшили с 2000 до 1700 мг/м<sup>2</sup>/сут. В первом исследовании лечение получили 147 пациентов, во втором — 213. В целом не было существенных различий в эффективности режимов с капецитабином и инфузиями ФУ. В 2007 г. опубликованы результаты рандомизированного исследования, в котором сравнивали режимы FUFOX (ФУ 2000 мг/м<sup>2</sup> в виде 22-часовой в/в инфузии и ОХ 50 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1; 8; 15-й и 22-й дни, каждые 36 дней) и CAPOX (ОХ 70 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1-й и 8-й дни через каждые 22 дня и капецитабин 2000 мг/м<sup>2</sup>/сут в 1–14-й день) в 1-й линии терапии пациентов с метастатическим КРР. Всего было рандомизировано 338 больных. ВДП (7,1 против 8,0 мес;  $p=0,117$ ) и ОВ (16,8 против 18,8 мес;  $p=0,26$ ) между группами не различались [14]. В исследовании TREE-1 [12] показатель ОВ составил 19,2; 17,9 и 17,2 мес соответственно в группах с инфузией 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 ИРИ, применяемый как в монокимиотерапии, так и в комбинированных режимах с ФУ. Еще несколько лет

назад в США чаще использовался режим со струйным применением ФУ (IFL), тогда как в Европе более популярной была комбинация FOLFIRI (КФ + ФУ + ИРИ). Возникла необходимость в проведении прямого сравнения данных режимов, а также комбинации ИРИ с капецитабином (CapeIRI). На ASCO 2007 были представлены результаты американского рандомизированного исследования BICC-C, в котором применяли указанные режимы [11]. Лечение в последней группе было досрочно прекращено по причине неприемлемой токсичности. 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 (ИРИ 250 мг/м<sup>2</sup> 1 раз в 3 нед, капецитабин 2000 мг/м<sup>2</sup>/сут в 1–14-й день). Отметим, что рандомизированное исследование II фазы по сравнению режимов FOLFIRI и XELIRI в тех же дозах продемонстрировало одинаковую частоту диареи III–IV степени при применении обеих схем — 6% [27].

**Токсичность и переносимость.** В исследовании MO66001 (сравнение адьювантных режимов: капецитабин против болюсного введения ФУ+КФ) [26] токсические реакции III–IV степени в ходе терапии капецитабином наблюдали достоверно реже. Как было показано в исследованиях NO16966 [24], MO66001 [26], NO16967 [18, 25] для капецитабина характерно такое осложнение, как ЛПС; в то же время нейтропения, диарея, тошнота/рвота, стоматит и алоpecia развивались значительно реже, чем при использовании ФУ-содержащих режимов. При сравнении качества жизни в процессе ХТ и после ее завершения различий между группами, в которых применяли капецитабин или ФУ, не обнаружено [16]. По данным исследования NO16966, общая частота токсических реакций III–IV степени была одинаковой в группах с капецита-

**Таблица 1** Результаты исследований по сравнению эффективности капецитабина и инфузий ФУ в сочетании с ОХ и ИРИ у больных метастатическим КРР

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

бином и ФУ. Однако токсические реакции IV степени чаще наблюдали в группе FOLFOX (22 против 11%). В первую очередь это различие было обусловлено нейтропенией III–IV степени, частота которой в группе FOLFOX составила 44 против 7% в группе с капецитабином; венозные тромбозы/эмболические события также ассоциировались с режимом FOLFOX (6,3 против 3,8%). Среди побочных явлений III степени у пациентов, получавших XELOX, чаще, чем в группе FOLFOX, встречались также диарея (19 против 11%) и ЛПС (6 против 1%) [17]. В исследовании NO16967 (2-я линия терапии) побочные явления III–IV степени чаще наблюдались при режиме с инфузией ФУ (65 против 50%); эти различия, как и в исследовании NO16966, были связаны в основном с нейтропенией. В отличие от применения капецитабина в адьювантном режиме и в 1-й линии ХТ у пациентов, получавших режим XELOX во 2-й линии, чаще наблюдали побочные явления III–IV степени со стороны ЖКТ (33 против 20%). Так, диарея III–IV степени была отмечена у 19% по сравнению с 5% пациентов, получавших FOLFOX. Применение капецитабина не повышало частоту периферических сенсорных нейропатий на фоне применения ОХ ни в 1-й, ни во 2-й линиях ХТ [18].

**Сравнение капецитабина и ФУ при РЖ.** В отличие от метастатического КРР, при котором эффективность ХТ была показана достаточно давно, многие специалисты до последнего времени с определенным скептицизмом относились к необходимости проведения ХТ при метастатическом РЖ. В метаанализе было продемонстрировано достоверное увеличение продолжительности жизни при назначении ХТ по сравнению с симптоматической терапией (относительный риск (ОР) 0,39; 95% ДИ 0,28–0,52), а также преимущество комбинированной терапии перед монокимиотерапией (ОР 0,83; 95% ДИ 0,74–0,93) [28]. Основой терапии РЖ стали цисплатин и ФУ [20]. Их комбинация с применением 5-суточной инфузии ФУ (режим PF) стала стандартом лечения в США и некоторых странах Западной Европы. В то же время в Великобритании использовали другую комбинацию: эпирубицин, цисплатин, непрерывная инфузия ФУ (ECF), которая показала преимущество перед ранее широко применявшимся бесплатиновым режимом FAMTX (медиана ОВ — 8,9 и 5,7 мес соответственно;  $p=0,0009$ ) [29]. Успешный опыт применения капецитабина при КРР обусловил необходимость проведения сравнительных исследований эффективности ФУ и капецитабина при распространенном РЖ [20, 22].

В 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 ОХ [30]. В качестве основного

режима был выбран уже ставший стандартным ECF (эпирубицин, цисплатин, ФУ болюсно); в 3 других экспериментальных группах последовательно заменяли цисплатин на ОХ, а ФУ — на капецитабин: EOX (эпирубицин, ОХ, капецитабин), EOF (эпирубицин, ОХ, ФУ болюсно) и ЕСХ (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. 2).

Дальнейший анализ выявил увеличение выживаемости без прогрессирования при режимах, в которых капецитабин использовали вместо ФУ (ОР 0,85; 95% ДИ 0,64–1,13), тогда как при сравнении цисплатина с ОХ наблюдалась лишь тенденция к улучшению результатов в пользу последнего (ОР 0,92; 95% ДИ 0,80–1,10).

В другом исследовании III фазы — ML17032 — большие с распространенным РЖ (316 пациентов) были рандомизированы на 2 группы, получавшие лечение по схемам FP и XP в качестве 1-й линии ХТ [31]. Как и в предыдущем исследовании, основной задачей было продемонстрировать, по крайней мере, не меньшую эффективность режима с капецитабином. Частота ОО оказалась достоверно выше в группе капецитабина: 46% по сравнению с 32% в группе ФУ. 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. Таким образом, в обоих исследованиях было показано, что режимы с капецитабином по эффективности не уступают комбинациям с ФУ, при этом было отмечено преимущество режимов с капецитабином. Поскольку статистическая сила каждого из исследований не позволяла говорить о достоверных различиях, проведен их совместный анализ [23, 32]. С увеличением числа пациентов удалось зарегистрировать достоверное увеличение ОВ в режимах с капецитабином (10,7 мес) по сравнению с таковыми с ФУ (9,5 мес; ОР 0,87; 95% ДИ 0,77–0,98;  $p=0,027$ ). Эти различия остались достоверными и по результатам многофакторного анализа. Преимущества капецитабина не зависели от возраста и общего состояния больных. Кроме того, для режимов с капецитабином отмечена тенденция

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 ОО (45,6 против 38,4%;  $p=0,006$ ).

**Токсичность и переносимость.** В исследовании REAL-2 профиль токсичности всех 4 комбинаций был схожим, различия не носили принципиального характера (см. табл. 2). Однако нейтропения III–IV степени чаще встречалась в группе ЕСХ (51%) и достоверно реже — в группах EOF (30%) и EOX (28%). В то же время в двух последних чаще развивалась диарея III–IV степени (11–12%), что, вероятнее всего, обусловлено использованием ОХ вместо цисплатина. Частым осложнением терапии капецитабином является ЛПС, который в 10% случаев был зафиксирован в группе ЕСХ (III–IV степени), тогда как в остальных группах его частота не превышала 4%. В исследовании ML17032 токсичность обоих режимов была ниже, что, по-видимому, обусловлено отсутствием эпирубицина. Замена инфузий ФУ на капецитабин не привела к росту частоты и выраженности каких-либо осложнений, за исключением ЛПС (III степени — 4%).

**Фармакоэкономический анализ.** С учетом схожих эффективности и токсичности капецитабина и инфузионного ФУ большое значение приобретает такой параметр, как стоимость лечения. С одной стороны, сам капецитабин существенно дороже, чем 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 ФУ, показал, что в итоге терапия с капецитабином требует меньших денежных затрат (стоимость капецитабин-содержащих режимов ХТ 3030–3712 против 5037–6089 фунтов стерлингов при проведении ФУ-содержащих режимов) [33].

**Метаанализ данных рандомизированных исследований III фазы при РЖ и КРР.**

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. представлены результаты метаанализа 6 исследований, целью которого было доказать эквивалентность режимов с капецитабином таковым с ФУ в плане достижения одинаковых показателей ОВ [21]. В метаанализ были включены данные 6171 пациента: с III стадией КРР — 1987, с метаста-

**Таблица 2** Результаты исследований по сравнению капецитабина с ФУ у больных метастатическим РЖ

Параметры	REAL-2 [30]		ML17032 [31]			
	ECF, n=263	EOF, n=245	ЕСХ, n=250	EOX, n=244	FP, n=160	XP, n=156
ОО, %	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 III–IV степени, %	36	42	33	45	10	13



тическим КРР — 3868 (исследования SO14695, SO14796, NO16966, NO16967); с распространенным РЖ — 316 (исследование ML17032). Среди них 3097 больным назначалась терапия на основе капецитабина, 3074 — на основе ФУ с КФ. Анализ выполнялся для всей группы пациентов и раздельно в зависимости от локализации и распространенности опухолевого процесса. Результаты промониторировали статистически значимую эквивалентность схем на основе капецитабина режимам на основе ФУ в отношении ОВ (ОР 0,94; 95% ДИ 0,89–1,00;  $p=0,0489$ ). Учтявая, что 95% включенных в анализ пациентов имели КРР, полученные данные в большей степени распространяются на эту нозологию.

Помимо этого, опубликованы данные 2 метаанализов, целью проведения которых было доказательство эквивалентности капецитабина и ФУ преимущественно среди больных КРР. В публикации [24] объединили данные 7 исследований II и III фазы (2826 пациентов), в которых проводилось сравнение режимов капецитабина + ОХ и ФУ/КФ + ОХ для больных метастатическим КРР. Авторы показали, что ОР в отношении ОВ составил 1,02 (95% ДИ 0,95–1,12) [24]. В метаанализе [25], объединившем 6 рандомизированных исследований (3494 больных), были получены аналогичные результаты: ОР 1,04 (95% ДИ 0,95–1,12).

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Основываясь на анализе результатов многочисленных рандомизированных исследований, можно утверждать, что для больных КРР режимы с капецитабином равноэффективны таковым на основе инфузионного ФУ по показателям ОВ. При метастатическом РЖ капецитабином, вероятнее всего, является даже более эффективным, чем ФУ.

Однако при схожей эффективности эти фторпиримидины имеют определенные различия. Капецитабин необходимо с осторожностью применять при нарушении функции почек, а отдельным больным с тяжелой диареей или ЛПС приходится переводить на режимы с инфузиями ФУ.

Все это несколько не умаляет значение капецитабина, а лишь дает возможность

врачу и пациенту выбрать оптимальный режим лечения.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Meta-analysis Group In Cancer Efficacy of intravenous continuous infusion of fluorouracil compared with bolus administration in advanced colorectal cancer (1998) *J Clin Oncol*, 16: 301–08.
2. Thirion P, Michiels S., Pignon J.P. et al. (2004) Modulation of fluorouracil by leucovorin in patients with advanced colorectal cancer: an updated meta-analysis. *J Clin Oncol*, 22: 3766–75.
3. Schellens J.H.M. (2006) *Cancer clinical pharmacology* Oxford University Press: 52.
4. de Gramont A., Bosset I.F., Milan C. et al. (1997) Randomized trial comparing monthly low-dose 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*, 15: 808–15.
5. Maughan T.S., James R.D., Kerr D.J. et al. (1999) Preliminary results of multicenter randomized trial comparing 3 chemotherapy regimens (de Gramont, bokich, and Raltitre-xed) in metastatic colorectal cancer *Proc Am Soc Clin Oncol*, 18: 262a.
6. Penhroudikis G., Twelves C. (2002) The rational development of capecitabine from the laboratory to the clinic *Anticancer Res.*, 22: 3589–96.
7. Budman D.R., Meropol N.J., Reigner B. et al. (1998) Preliminary studies of novel oral fluoropyrimidine carbamate: capecitabine. *J Clin Oncol*, 16: 1795–802.
8. van Cutsem E., Findlay M., Osterwalder B. et al. (2000) Capecitabine, an oral fluoropyrimidine carbamate with substantial activity in advanced colorectal cancer: results of a randomized phase II study. *J Clin Oncol*, 18: 1337–45.
9. van Cutsem E., Twelves C., Cassidy J. et al. (2001) Oral capecitabine compared with intravenous fluorouracil plus leucovorin in patients with metastatic colorectal cancer: results of a large phase III study *J Clin Oncol*, 19: 4097–06.
10. Hoff P.M., Ansari R., Batist G. et al. (2001) 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*, 19: 2282–92.
11. Fuchs C.S., Marshall J., Mitchell E. et al. (2007) 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*, 25: 4779–86.
12. Hochster H.S., Hart L.L., Ramanathan R.K. et al. (2008) 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*, 26: 3523–29.
13. Ducreux M., Bennouna J., Hebbard M. et al. (2007) 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*, 25: 4029–34.
14. Porschen R., Arkenau H.T., Kubicka S. et al. (2007) 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*, 25: 4217–23.
15. Diaz-Rubio E., Taberero J., Gomez-Espan A. et al. (2007) 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*, 25: 4224–30.
16. Twelves C., Wong A., Nowacki M.P. et al. (2007) Capecitabine as adjuvant treatment for stage III colon cancer. *ECCO (Abst IBL)*.

17. Cassidy J., Clarke S., Diaz-Rubio E. et al. (2008) 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*, 26: 2006–12.
18. Rothenberg M.L., Cox J.V., Butts C. et al. (2008) 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*, 19: 1720–26.
19. Saltz L., Clarke S., Diaz-Rubio E. et al. (2008) 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*, 26: 2013–19.
20. Kang Y.K., Kang W.K., Shin D.B. et al. (2009) Capecitabine/cisplatin versus 5-fluorouracil/cisplatin as first-line therapy in patients with advanced gastric cancer: a randomized phase III noninferiority trial. *Ann Oncol*, 20: 666–73.
21. Cassidy J., Saltz L., Twelves C. et al. (2011) Efficacy of capecitabine versus 5-fluorouracil in colorectal and gastric cancers: a meta-analysis of individual data from 6171 patients *Ann Oncol*, 22: 2604–9.
22. Cunningham D., Starling N., Rao S. et al. (2008) Capecitabine and oxaliplatin for advanced esophagogastric cancer. *N Engl J Med*, 358: 36–46.
23. Okines A.F., Norman A.R., McCloud P. et al. (2009) Meta-analysis of the REAL-2 and ML 17032 trials: evaluating capecitabine-based combination chemotherapy and infused 5-fluorouracil-based combination chemotherapy for the treatment of advanced oesophagogastric cancer. *Ann Oncol*, 20: 1529–34.
24. Cassidy J., Clarke S., Diaz-Rubio E. et al. (2008) XELOX vs. FOLFOX4: 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). *ASCO GI Cancers Symposium*, 25–27 January, 341.
25. Arkenau H.T., Arnold D., Cassidy J. et al. (2008) Efficacy of oxaliplatin plus capecitabine or infusional fluorouracil/leucovorin in patients with metastatic colorectal cancer: a pooled analysis of randomized trials. *J Clin Oncol*, 26: 5910–17.
26. Baek J.H., Kim J.G., Jeon S.B. et al. (2006) Phase II study of capecitabine and irinotecan combination chemotherapy in patients with advanced gastric cancer. *Br J Cancer*, 94: 1407–11.
27. Skof E., Rebersek M., Hlebanja Z. et al. (2009) Capecitabine plus Irinotecan (XELIRI regimen) compared to 5-FU/LV plus Irinotecan (FOLIRI regimen) as neoadjuvant treatment for patients with unresectable liver-only metastases of metastatic colorectal cancer: a randomised prospective phase II trial *BMC Cancer*, 9: 120.
28. Wagner A.D., Grothe W., Haerting J. et al. (2006) Chemotherapy in advanced gastric cancer: a systematic review and meta-analysis based on aggregate data. *J Clin Oncol*, 24: 2903–09.
29. Webb A., Cunningham D., Scarffe J.H. et al. (1997) Randomized trial comparing epirubicin, cisplatin, and fluorouracil versus fluorouracil, doxorubicin, and methotrexate in advanced esophagogastric cancer. *J Clin Oncol*, 15: 261–67.
30. Cunningham D., Starling N., Rao S. et al. (2008) Capecitabine and oxaliplatin for advanced esophagogastric cancer. *N Engl J Med*, 358: 36–46.
31. Kang Y.K., Kang W.K., Shin D.B. et al. (2009) Capecitabine/cisplatin versus 5-fluorouracil/cisplatin as first-line therapy in patients with advanced gastric cancer: a randomised phase III noninferiority trial. *Ann Oncol*, 20: 666–73.
32. Norman G., Soares M., Peura P. et al. (2010) Capecitabine for the treatment of advanced gastric cancer. *Health Technol Assess*, 14: 11–7.
33. Okines AFC, Norman A.R., McCloud P. et al. (2009) Metaanalysis of the REAL-2 and ML17032 trials: evaluating capecitabine-based combination chemotherapy and infused 5-fluorouracil-based combination chemotherapy for the treatment of advanced oesophagogastric cancer. *Ann Oncol*, 20: 1529–34.

## Капецитабін и флуороурацил у лікуванні колоректального раку і раку шлунка: аналіз прямих порівняльних досліджень

M.Yu. Fedyanin, A.A. Triakin

Російський онкологічний науковий центр ім. Н.Н. Блохіна РАМН, Москва, Російська Федерація

**Резюме.** Проведено аналіз результатів багаточентрових рандомізованих досліджень III фазі, в яких порівнювали ефективність, токсичність і переносимість режимів хіміотерапії, які включають капецитабін или флуороурацил, при лікуванні хворих на колоректальний рак и рак шлунка.

**Ключові слова:** колоректальний рак, рак шлунка, капецитабін (Кселода), флуороурацил.

## Capecitabine and fluorouracil in the treatment of colorectal and gastric cancer: comparative analysis

M.Y. Fedyanin, A.A. Triakin

N.N. Blokhin Cancer State Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow, Russian Federation

**Summary.** The analysis of the results of multicenter randomized trials phase II–III was carried out. The efficacy, toxicity and safety capecitabine or fluorouracil-containing regimen in the treatment of patients with colorectal or gastric cancer were compared.

**Key Words:** colorectal cancer, gastric cancer, capecitabine (Xeloda), fluorouracil.