

ЭФФЕКТИВНОСТЬ КАПЕЦИТАБИНА ПРИ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ПЕРВИЧНО И ВТОРИЧНО ДИССЕМНИРОВАННЫМИ ФОРМАМИ АДЕНОКАРЦИНОМЫ РАЗЛИЧНОЙ ЛОКАЛИЗАЦИИ

О.В. Пономарева¹, О.С. Бондарук², Н.П. Огородникова³, Т.В. Дехтярь³

¹Институт экспериментальной патологии, онкологии и радиобиологии, Киев,

²Институт онкологии, Киев,

³Киевская городская онкологическая больница

Резюме. Проведен анализ эффективности и безопасности лечения капецитабином в стандартных терапевтических дозах 46 больных с диссеминированными формами аденокарциномы различной первичной локализации — молочной железы, кишечника, желудка, почек. Полученные результаты свидетельствуют об эффективности применения капецитабина при метастатическом поражении легких и печени, а так же о низкой токсичности терапии.

Ключевые слова: *первично и вторично диссеминированные формы аденокарциномы, эффективность лечения, капецитабин.*

ЕФЕКТИВНІСТЬ КАПЕЦИТАБІНУ ПРИ ЛІКУВАННІ ХВОРИХ НА ПЕРВИННО ТА ВТОРИННО ДИСЕМІНОВАНІ ФОРМИ АДЕНОКАРЦИНОМИ РІЗНОЇ ЛОКАЛІЗАЦІЇ

О.В. Пономарьова, О.С. Бондарук,
Н.П. Огороднікова, Т.В. Дехтярь

Резюме. Проведений аналіз ефективності та безпечності лікування капецитабіном в стандартних терапевтичних дозах 46 хворих з дисемінованими формами аденокарциноми різної первинної локалізації — молочної залози, кишечника, шлунка, нирок. Отримані результати свідчать про ефективність застосування капецитабіну при метастатичному ураженні легень та печінки, а також про низьку токсичність терапії.

Ключові слова: *первинно та вторинно дисеміновані форми аденокарциноми, ефективність лікування, капецитабін.*

EFFICACY OF CAPECITABINE IN THE MANAGEMENT OF DIFFERENT TYPE OF ADENOCARCINOMA

O. Ponomareva, O. Bondarouk,
N. Ogorodnikova, T. Dekhtjar

Summary. The efficacy and safety profile of full-dose capecitabine were provided during the treatment of 46 patients with different type of disseminated adenocarcinomas — breast cancer, colorectal cancer, gastric cancer, renal cancer. Our results demonstrated high efficacy and low toxicity of capecitabine as monotherapy for lung and hepatic metastases.

Key words: *different type of adenocarcinoma, efficacy of treatment, capecitabine.*

Адрес для переписки:

Бондарук Ольга Сергеевна
03022, Киев, ул. Ломоносова, 33/43
Институт онкологии АМН Украины

ВСТУПЛЕНИЕ

Проблема лечения больных с метастазирующими формами аденокарциномы различной локализации в настоящее время далека от разрешения [3, 4, 30, 33]. Существующие подходы к терапии больных с неблагоприятным прогнозом, в первую очередь пациентов с метастатическим поражением печени и/или легких, не обеспечивают ни удовлетворительных результатов лечения, ни приемлемого качества жизни больных. Большинство пациентов с метастатическим процессом ранее получали различные цитостатические препараты, причем наблюдаемая в последние годы тенденция к более раннему использованию таких препаратов, как таксаны, значительно уменьшает возможную эффективность второй и третьей линии терапии. Кроме того, ограничением для лечения пациентов с диссеминированными формами

опухолей часто является их неудовлетворительное общее состояние. Одним из наиболее перспективных современных препаратов, позволяющих улучшить результаты лечения и качество жизни указанной группы пациентов, является цитостатик из группы антиметаболитов — капецитабин.

Капецитабин — производное карбамата фторпиримидина и является селективным опухолеактивируемым цитостатиком для перорального применения. Капецитабин в неизменном виде всасывается в тонком кишечнике, затем в печени, под воздействием карбоксилэстеразы (КЭ), гидролизуется с образованием промежуточного метаболита 5-дезоксидезокси-5-фторцитидина (5-ДФЦР), который под действием цитидиндезаминазы (ЦДА) в ткани печени и/или опухоли превращается во 2-й промежуточный метаболит 5-дезоксидезокси-5-фторуридин (5-ДФУР) (рисунки). Наконец под

действием тимидинфосфорилазы (ТФ) 5-ДФУР превращается в флуороурацил в тканях опухоли [10, 17]. При определении активности ТФ, КЭ и ЦДА в образцах нормальных и опухолевых тканей, взятых у больных, было установлено, что активность ТФ в опухолевых тканях существенно выше, чем в здоровых. КЭ обнаруживают преимущественно в печени, ее активность в опухолевых и нормальных тканях отличалась мало. В то же время, ЦДА более активна в опухоли и печени, и менее — в нормальных тканях, окружающих опухоль. Такие различия в активности ферментов обеспечивают значительно более высокую концентрацию флуороурацила в ткани опухоли, соответственно, способствуют минимизации выраженности побочных эффектов [15].

Важной особенностью капецитабина является отсутствие влияния печеночной дисфункции на метаболизм препарата, что позволяет эффективно применять его при метастатическом поражении печени [10, 15, 26].

Преимуществом капецитабина является его хорошая переносимость и профиль безопасности сходный с таковым фторпиримидинов для парентерального применения. Алопеция и миелосупрессия встречаются относительно редко, в частности нейтропения III–IV степени отмечается менее, чем у 4% пациентов. Наиболее часто встречаемым побочным эффектом (у 50–56% пациентов), обычно при назначении инфузионной терапии фторпиримидинами, является ладонно-подшвенный синдром, который легко купируется перерывом в лечении или редукцией дозы препаратов. При этом следует отметить, что такая редукция дозы (у 33% пациентов, получавших лечение) не приводит к достоверному повышению риска прогрессирования заболевания (коэффициент риска 1,07; $p=0,73$) [14, 21].

Возраст пациентов является важным фактором, влияющим на функциональное состояние почек. Проведенные исследования подтвердили связанную с возрастом зависимость между снижением у больных толерантности к капецитабину и снижением функции почек. Более того, результаты мультивариантного регрессионного анализа свидетельствуют о значительном влиянии клиренса креатинина на профиль безопасности капецитабина [10, 20].

Данные ряда многоцентровых исследований подтверждают эффективность и низкую токсичность капецитабина при лечении больных с метастатическим раком молочной железы, ранее получавших терапию с использованием антрациклинов и/или таксанов [12, 21, 30, 33]. Кроме

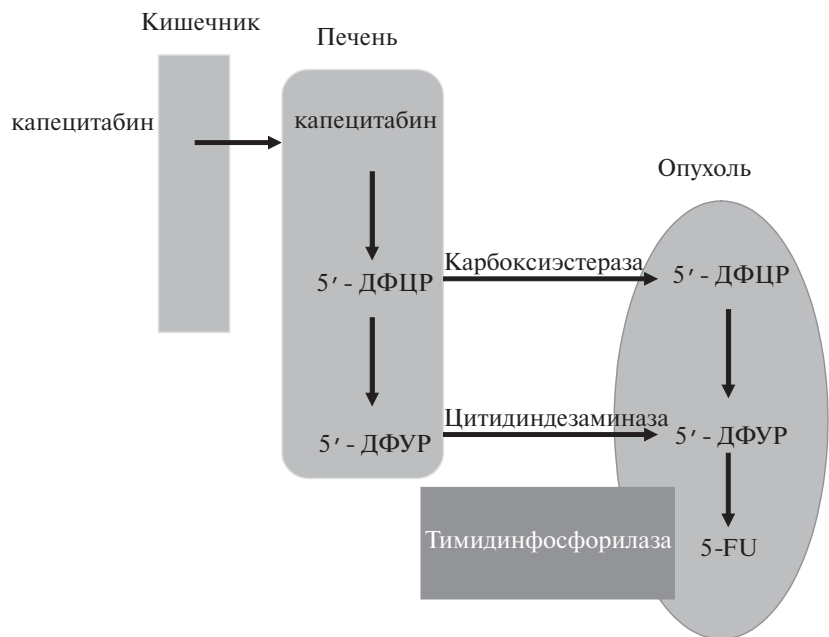


Рисунок. Каскад ферментативной активации капецитабина

того, получены обнадеживающие результаты применения капецитабина в качестве первой линии терапии больных с местно-распространенным и метастатическим раком молочной железы. Проводятся исследования по изучению эффективности лечения этих пациентов как в режиме монотерапии капецитабином, так и в комбинации с антрациклинами и таксанами. Следует отметить, что кроме более высокой противоопухолевой активности, наблюдали и более благоприятный профиль токсичности монотерапии капецитабином по сравнению с CMF или паклитакселом [1, 5, 13, 29].

Флуороурацил традиционно в течение нескольких десятков лет используют при лечении пациентов с метастатическим колоректальным раком. Поэтому закономерным стало проведение исследований по изучению сравнительной эффективности капецитабина и флуороурацила как первой линии химиотерапии у этого контингента больных. В настоящее время опубликованы результаты 2 рандомизированных многоцентровых исследований (III фаза), в которых сравнивали эффективность лечения капецитабином в стандартном режиме дозирования (2500 мг/м² в сутки) и режима лечения клиники Mayo (болюсное введение флуороурацила и лейковорина в течение 5 дней), до настоящего времени считающийся «золотым стандартом» для лечения больных с диссеминированным колоректальным раком. Регрессия опухоли, оцениваемая по критериям ВОЗ, была достоверно выше в первой группе пациентов, соответственно, 25,7 и 16,7%; $p<0,0002$. При оценке степени регрессии опухоли с использованием цифрового изображения, рекомендованного Independent Review Committee, так же подтверждена более высокая эффективность капецитабина: 22,4% при использовании капецитабина по сравнению с 13,2% при исполь-

зованим флуороурацилом/лейковорином, $p < 0,0001$. Следует отметить значительно меньшую токсичность лечения капецитабином — меньше частота практически всех побочных эффектов (диарея, стоматит, тошнота и алопеция), за исключением ладонно-подошвенного синдрома. Существенным моментом является то, что при использовании капецитабина достоверно реже лечение осложнялось нейтропенией III–IV степени и, связанными с ней, лихорадкой и сепсисом, требовавшими экстренной госпитализации пациента. Так же реже и позже возникала необходимость в редукции дозы и в госпитализации пациентов в связи с тяжелым течением стоматита. Чаще, чем при использовании флуороурацила/лейковорином, возникающий ладонно-подошвенный синдром купировали перерывом в лечении, госпитализация потребовалась всего 2 пациентам из более, чем 600. В целом, уровень госпитализации больных при лечении капецитабином был существенно ниже, чем при лечении флуороурацилом/лейковорином (соответственно, 11,6 и 18,0%; $p < 0,005$), что подтверждает более благоприятный профиль безопасности этого препарата [7, 27]. Такие же результаты получили и в дальнейших исследованиях [23, 31]. В настоящее время изучают так же эффективность комбинации капецитабина с иринотеканом и оксалиплатином при лечении больных с диссеминированным колоректальным раком [3, 6, 11, 18].

Эффективность капецитабина при лечении больных с аденокарциномой другой локализации подтверждена результатами ряда исследований, проведенных в последние годы. Так уровень ответа опухоли (частичная регрессия) при монотерапии капецитабином больных с диссеминированным или нерезектабельным раком желудка составил порядка 30%, в таком же проценте случаев удалось стабилизировать процесс [9, 22]. Увеличение продолжительности жизни и степени регрессии опухоли достигли при лечении капецитабином пациентов с распространенным раком поджелудочной железы [2], при использовании комбинации капецитабина с гемцитабином — показатель 2-летней выживаемости составил 50% [4]. Применение комбинации капецитабина с митомицином С у больных с рецидивом или прогрессированием рака пищевода после химиолучевой терапии с цисплатином и флуороурацилом позволило добиться ремиссии у более, чем половины пациентов [8]; у больных с рецидивом рака яичников, в том числе и после многократных курсов цисплатина и таксанов — средняя продолжительность жизни составляла 7,1–8,0 мес, что, по мнению авторов, позволяет считать терапию капецитабином более предпочтительной по сравнению с другими режимами монотерапии у больных с платинорезистентным раком яичников [22, 28]. Монотерапия капецитабином

так же оказалась эффективной при лечении больных с диссеминированным раком почки — стабилизацию процесса наблюдали у 61,6% пациентов, частичную регрессию — у 19,2% [32], гепатоцеллюлярным раком и раком желчного пузыря — средняя продолжительность жизни пациентов в зависимости от типа опухоли колебалась от 8,1 до 10,1 мес [19]. Проводятся исследования активности капецитабина в сочетании с лучевой терапией при лечении больных с опухолями области головы и шеи [24].

Целью данного исследования было изучение эффективности монотерапии капецитабином у больных с первично и вторично диссеминированными формами аденокарциномы различной локализации.

ОБЪЕКТ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

За период с 2002 по 2004 гг. было проведено амбулаторное лечение 46 больных с аденокарциномой различной локализации и метастатическим поражением легких и/или печени. У всех больных, включенных в исследование, диагноз аденокарциномы был верифицирован морфологически.

Под наблюдением находилось 20 больных раком молочной железы, из них ранее не получали лекарственную цитостатическую терапию — 9 больных; из 11 пациентов с прогрессированием заболевания химиотерапию с использованием антрациклинов ранее получали 5 больных, с использованием антрациклинов и таксанов — 2, с использованием внутривенной CMF — 4 (табл. 1). Из 10 больных с диссеминированным раком желудка системную цитостатическую терапию с внутривенным введением фторпиримидинов ранее проводили 3 больным, из 11 больных с рецидивным или первично диссеминированным раком толстого кишечника — 5. Так же монотерапию капецитабином проводили 3 больным со светло-клеточной аденокарциномой почки (ранее леченный с внутривенным введением флуороурацила и цисплатина — 1 пациент), 1 больной — с первично диссеминированным раком тела матки, 1 — с рецидивом по анастомозу рака желчного пузыря.

Метастатическое поражение печени по данным УЗИ и/или компьютерной томографии диагностировали у 33 пациентов: у 11 больных раком толстого кишечника, у 10 — раком желудка, у 9 — раком молочной железы, у 1 — раком почки, у 1 — раком тела матки и у 1 — раком желчного пузыря. Поражению печени сопутствовал канцероматоз брюшины в 8 случаях, метастатическое поражение забрюшинных лимфатических узлов — в 13, из них лимфатических узлов ворот печени, осложненных механической желтухой — у 11 (табл. 2). Метастатическое поражение легких по результатам обзорной рентгенографии и/или компьютерной томографии диагностировали у 13 больных: у 11 больных раком молочной железы

Таблиця 1

Распределение больных в зависимости от предшествующего лечения, абс. число

Локализация первичной опухоли (n=46)	Первая линия	Вторая линия
Рак молочной железы (n=20)	9	После антрациклинов – 5
		После антрациклинов и таксанов – 2
		После внутривенной CMF – 4
Рак толстой кишки (n=11)	6	После внутривенного 5-FU – 5
Рак желудка (n=10)	7	После внутривенного 5-FU – 3
Рак почки (n=3)	2	После в/венного 5-FU + цисплатина – 1
Рак желчного пузыря (n=1)	1	0
Рак тела матки (n=1)	1	0

(из них у 2 больных прогрессирование отмечали после применения антрациклинов, у 2 — после применения антрациклинов и таксанов, 4 пациентки ранее получали адьювантную ПХТ с использованием внутривенной CMF) и у 2 больных раком почки. Сочетанное поражение легких и печени диагностировали у 1 больного раком почки, у 1 — колоректальным раком, у 1 — раком желудка и у 3 — раком молочной железы.

У 9 больных раком молочной железы одновременно с описанной выше локализацией метастазов определили метастатическое поражение костей, у 1 — головного мозга. Однако, учитывая фармакокинетику капецитабина, мы не изучали влияние препарата на динамику данного типа метастатического поражения.

Состояние больных на момент начала лечения соответствовало 60–90 баллам по шкале Карновского.

Капецитабин назначали в стандартном для монотерапии режиме: 2500 мг/м² в сутки в 2 приема — три 21-дневных цикла (2-недельный прием препарата с последующим 7-дневным интервалом между ними) составляли 1 курс лечения. Интервал между курсами составлял 1 мес.

Сорок четыре пациента получали капецитабин в полной терапевтической дозе, в 2 случаях

возникла необходимость в редуции дозы до 75% от исходного уровня в связи с сопутствующей патологией (печеночная недостаточность).

К настоящему времени 10 больных получили 1 курс капецитабина, 15 — 2, 16 — 3, 4 — 4 и 1 — 5.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Следует отметить удовлетворительную переносимость пациентами терапии капецитабином на всем протяжении лечения. Только у 1 больного с первично диссеминированным раком желудка с обширным метастатическим поражением печени отмечали в первую неделю лечения выраженный интоксикационный синдром и повышение уровня печеночных трансаминаз, что потребовало редуции дозы препарата на 25%. Проведение соответствующей дезинтоксикационной терапии позволило быстро купировать данные проявления. Однако, в последующем пациент продолжал получать капецитабин в редуцированной дозе. Было проведено 3 курса лечения, продолжительность жизни составила 11,5 мес.

Анализируя результаты лечения 33 больных с метастатическим поражением печени, следует отметить стабилизацию или тенденцию к уменьшению объема поражения уже после первого 21-дневного цикла. После 1 курса

Таблиця 2

Распределение больных по локализации очагов метастатического поражения, абс. число

Локализация первичной опухоли (n=46)	Изолированное метастатическое поражение		Сочетанное метастатическое поражение
	печени	легких	
Рак молочной железы (n=20)	8	3	1 — печень, легкие, кости, головной мозг 8 — легкие, кости
Рак толстой кишки (n=11)	5	0	1 — печень, легкие 3 — печень, забрюшинные лимфатические узлы, канцероматоз брюшины 2 — печень, забрюшинные лимфатические узлы
Рак желудка (n=10)	2	0	5 — печень, забрюшинные лимфатические узлы, канцероматоз брюшины 3 — печень, забрюшинные лимфатические узлы
Рак почки (n=3)	0	2	1 — печень, легкие
Рак желчного пузыря (n=1)	0	0	1 — печень, рецидив опухоли в анастомозе
Рак тела матки (n=1)	1	0	0

лечения частичную регрессию очагов метастатического поражения печени выявили у 23 пациентов (у 11 больных колоректальным раком, у 9 — раком желудка, 1 — опухолью желчного пузыря, 2 — раком молочной железы); у 9 — стабилизацию процесса, у 1 (больной раком желудка с поражением печени и обширным канцероматозом брюшины и выраженным асцитом) — прогрессирование. Более ранний и выраженный ответ на противоопухолевую терапию отметили у больных с первичным поражением желудка и кишечника. К сожалению, несмотря на удовлетворительный клинический эффект, часть больных прекратила дальнейшее лечение. У всех больных с механической желтухой к концу первого цикла лечения наметилась тенденция к снижению уровня билирубина, как прямого, так и непрямого; а к концу первого курса — уровень билирубина полностью нормализовался или незначительно превышал верхнюю границу нормы. Одна пациентка (рецидив по анастомозу при раке желчного пузыря) умерла через 3 мес после начала лечения от интеркуррентной патологии без признаков прогрессирования основного заболевания.

Продолжение лечения привело к увеличению количества частичных регрессий за счет больных раком молочной железы (у 27 больных — после второго курса), однако, у 2 больных (раком почки и раком желудка) выявили прогрессирование заболевания. Признаки механической желтухи не возобновлялись, уровень билирубина продолжал снижаться, при этом динамика снижения уровня трансаминаз отставала от таковой билирубина и клинических данных, а значения тимоловой пробы и щелочной фосфатазы оставались высокими на протяжении всего периода наблюдения.

С сожалением отмечаем, что, несмотря на регрессию очагов в печени, терапия капецитабином практически не влияла на объем асцитической жидкости, что требовало проведения дополнительных общепринятых манипуляций.

Результаты лечения больных с сочетанным поражением легких и печени рассматривали в подгруппе пациентов с поражением печени, так как именно эта локализация метастатических очагов определяла менее оптимистичный прогноз течения заболевания. При сочетанном поражении легких и печени лечение прекратили у 1 больного раком почки и у 1 — раком желудка в связи с появлением отрицательной динамики к концу 28-дневного перерыва между курсами терапии (к окончанию первого курса лечения наблюдали стабилизацию процесса). Продолжили лечение 1 больной колоректальным раком и 3 — раком молочной железы: у этих пациентов определили частичную регрессию метастатических очагов как в печени, так и в легких после второго курса терапии капецитабином; наблюдение за этими больными продолжается.

При сроке наблюдения от полугода до 3 лет более полугода живы без признаков прогрессирования заболевания 30 человек; частичную регрессию очагов в печени и стабилизацию процесса более года отметили у 3 больных колоректальным раком и у 4 — раком молочной железы. В настоящее время продолжают лечение 4 больных колоректальным раком, 3 — раком молочной железы и 2 — раком почки.

У больных с множественным метастатическим поражением легких после первого курса лечения частичную регрессию установили у 2 пациентов с раком молочной железы и раком почки и стабилизацию — у 11 (у 10 больных раком молочной железы и у 1 — раком почки). После второго курса капецитабина полную регрессию, по данным компьютерной томографии, выявили у 2 больных раком молочной железы (в том числе у 1 больной с прогрессированием на фоне применения антрациклинов) и у 1 больной раком почки; частичную регрессию — у 5 (в том числе у 2 больных с прогрессированием процесса после терапии таксанами), стабилизацию процесса — у 5. После окончания третьего курса капецитабина полной регрессии достигли еще у 3 больных раком молочной железы, частичной — у 7. При достижении полной регрессии метастатических очагов лечение прекращали: 4 больных находятся под наблюдением без признаков рецидива основного заболевания; у 1 больной через 13 мес зарегистрировали метастатическое поражение печени. В настоящее время продолжаем лечение 4 больных раком молочной железы.

Следует отметить, что под воздействием проводимого лечения динамика изменений метастатических очагов в легких была более медленной, но более стабильной по сравнению с динамикой таковых в печени.

Все больные, которым проводили монотерапию капецитабином, удовлетворительно переносили лечение. Как уже упоминалось, редукция дозы до 75% была необходимой только у 2 из 46 больных. Ко времени окончания третьего цикла слабо выраженную или умеренную тошноту (I–II степень токсичности по шкале СТС) отметили у 4 больных. Ладонно-подошвенный синдром (I–II степень токсичности) имел место у 2 больных после первого курса терапии и у 5 больных — после второго. Больным проводили местную симптоматическую терапию, без прекращения лечения или коррекции дозы. Лейкопения I–II степени возникла у 6 больных к концу первого курса лечения, специальной коррекции не требовалось. Значения показателей крови восстанавливались в процессе перерыва между курсами.

Следует подчеркнуть, что на протяжении лечения капецитабином у всех пациентов уровень индекса Карновского оставался стабильным или повышался как на фоне химиотерапии, так и после завершения какого-либо из ее этапов вне

зависимости от локализации метастатических очагов, их количества и степени выраженности терапевтического эффекта. Безусловным преимуществом химиотерапии капецитабином следует считать возможность ее проведения больным с выраженной билирубинемией и негативными изменениями прочих биохимических показателей функции печени, что, в недавнем прошлом, исключало возможность проведение любого противоопухолевого воздействия [10, 15, 21]. У больных с механической желтухой, инициированной прогрессирующим опухолевым процессом, в процессе любого практикующегося ныне метода лечения (системная либо суперселективная химиотерапия, лучевая терапия, паллиативное либо симптоматическое хирургическое лечение) и непосредственно после него качество жизни заметно ухудшается, а возможность увеличения продолжительности жизни остается сомнительной. Все находившиеся под нашим наблюдением пациенты с механической желтухой удовлетворительно перенесли лечение, самочувствие их улучшалось пропорционально степени снижения уровня билирубина в сыворотке крови, а уровень индекса Карновского повысился с 60 до 80–90%.

Приведенные результаты исследования свидетельствуют о возможности достижения стабильной регрессии очагов метастатического поражения печени и легких, традиционно относимых к прогностически неблагоприятным, вне зависимости от первичной локализации опухоли. Особенно важной представляется возможность сохранения или улучшения качества жизни как на фоне химиотерапии капецитабином, так и в период, следующий за завершением курса.

ВЫВОДЫ

Монотерапия капецитабином больных с метастатическим поражением печени и/или легких не только удовлетворительно переносится, но и приводит к повышению индекса Карновского, что свидетельствует об улучшении качества жизни больных в процессе лечения.

Несмотря на менее благоприятный прогноз, более чувствительными к терапии капецитабином оказались больные с метастатическим поражением печени.

У больных раком молочной железы была большей продолжительность ремиссии после проведенного лечения.

ЛИТЕРАТУРА:

1. *Bonnefoi H., Biganzoli L., Mauriac L., Cufer T., Schaefer P., Aitalay G., Piccart M.* (2003) An EORTC phase I study of capecitabine (Xeloda) in combination with fixed doses of cyclophosphamide and epirubicin (cex) as primary treatment for large operable or locally advanced/inflammatory breast cancer. *Eur. J. Cancer*, 39(9): 1277–1283.
2. *Cartwright T.H., Cohn A., Varkey S., Verna E.C., Stevens P.D.* (2002) Phase II study of oral capecitabine in patients with advanced or metastatic pancreatic cancer. *J. Clin. Oncol.*, 20: 160–164.
3. *Cassidy J., Tabernero J., Twelves C., Brunet R., Butts C., Conroy T., Debraud F., Figer A., Grossmann J., Sawada N., Schoffski P., Sobrero A., Van Cutsem E., Diaz-Rubio E.* (2004) XELOX (capecitabine plus oxaliplatin): active first-line therapy for patients with metastatic colorectal cancer. *J. Clin. Oncol.*, 22(11): 2084–2091.
4. *Frucht H., Stevens P.D., Fogelman D.R., Verna E.C., Chen J., Chabot J.A., Fine R.L.* (2004) Advances in the Genetic Screening, Work-up, and Treatment of Pancreatic Cancer. *Curr. Treat. Options Gastroenterol.*, 7(5): 343–354.
5. *Gradishar W.J., Meza L.A., Amin B., Samid D., Hill T., Chen Y.M., Lower E.E., Marcom P.K.* (2004) Capecitabine plus paclitaxel as front-line combination therapy for metastatic breast cancer: a multicenter phase II study. *J. Clin. Oncol.*, 22(12): 2321–2327.
6. *Hoff P.M., Pazdur R.* (2004) Progress in the development of novel treatments for colorectal cancer. *Oncology (Huntingt)*, 18(6): 705–708.
7. *Hoff P.M.* (2000) Capecitabine as first-line treatment for colorectal cancer (CRC): integrated results of 1207 patients (pts) from 2 randomized, phase III studies. On behalf of the Capecitabine CRC Study Group. *Ann. Oncol.*, 11: 60–63.
8. *Hofheinz R.D., Weisser A., Willer A., Hehlmann R., Hochhaus A.* (2003) Treatment of a patient with advanced esophageal cancer with a combination of mitomycin C and capecitabine: activation of the thymidine phosphorylase as active principle? *Onkologie*, 26(2): 161–164.
9. *Hong Y.S., Song S.Y., Lee S.I., Chung H.C., Choi S.H., Noh S.H., Park J.N., Han J.Y., Kang J.H., Lee K.S., Cho J.Y.* (2004) A phase II trial of capecitabine in previously untreated patients with advanced and/or metastatic gastric cancer. *Ann. Oncol.*, 15(9): 1344–1347.
10. *Ishitsuka H.* (2000) Capecitabine: preclinical pharmacology studies. *Invest. New. Drugs*, 18: 343–354.
11. *Jordan K., Kellner O., Kegel T., Schmoll H.J., Grothey A.* (2004) Phase II trial of capecitabine/irinotecan and capecitabine/oxaliplatin in advanced gastrointestinal cancers. *Clin. Colorectal Cancer*, 4(1): 46–50.
12. *Karvellas C.J., Sawyer M., Hamilton M., Mackey J.R.* (2004) Effect of capecitabine on mean corpuscular volume in patients with metastatic breast cancer. *Am. J. Clin. Oncol.*, 27(4): 364–368.
13. *Marse H., Van Cutsem E., Grothey A., Valverde S.* (2004) Management of adverse events and other practical considerations in patients receiving capecitabine (Xeloda). *Eur. J. Oncol. Nurs.*, 8: 16–30.
14. *Milano G., Ferrero J.M., Francois E.* (2004) Comparative pharmacology of oral fluoropyrimidines: a focus on pharmacokinetics, pharmacodynamics and pharmacomodulation. *Br. J. Cancer*, 91(4): 613–617.
15. *Miwa M., Ura M., Nishida M., Sawada N., Ishikawa T., Mori K., Shimma N., Umeda I., Ishitsuka H.* (1998) Design of a novel fluoropyrimidine carbamate, capecitabine, which generates 5-fluorouracil selectively in tumors by enzymes concentrated in human liver and cancer tissue. *Eur. J. Cancer*, 34(8): 1274–1281.
16. *Morant R., Bernhard J., Dietrich D., Gillissen S., Bonomo M., Borner M., Bauer J., Cerny T., Rochlitz C., Wernli M., Gschwend A., Hanselmann S., Hering F., Schmid H.P.* (2004) Capecitabine in hormone-resistant metastatic prostatic carcinoma — a phase II trial. *Br. J. Cancer*, 90(7): 1312–1317.
17. *Nishida M.* (2003) Pharmacological and clinical properties of Xeloda (Capecitabine), a new oral active derivative of fluoropyrimidine. *Nippon Yakurigaku Zasshi.*, 122(6): 549–553.
18. *Park S.H., Bang S.M., Cho E.K., Baek J.H., Oh J.H., Im S.A., Park Y.S., Shin D.B., Lee J.H.* (2004) First-line chemotherapy with irinotecan plus capecitabine for advanced colorectal cancer. *Oncology*, 66(5): 353–357.
19. *Patt Y.Z., Hassan M.M., Aguayo A., Nooka A.K., Lozano R.D., Curley S.A., Vauthey J.N., Ellis L.M., Schnirer I.I., Wolff R.A., Charnsangavej C., Brown T.D.* (2004) Oral capecitabine for the treatment of hepatocellular carcinoma, cholangiocarcinoma, and gallbladder carcinoma. *Cancer*, 101(3): 578–586.
20. *Procopio G., Bajetta E., Catena L.* (2001) Safety and activity of capecitabine in elderly patients with advanced breast cancer. *Eur. J. Cancer*, 37: 197–201.
21. *Reichardt P., Von Minckwitz G., Thuss-Patience P.C., Jonat W., Kolbl H., Janicke F., Kieback D.G., Kuhn W., Schindler A.E., Mohrman S., Kaufmann M., Luck H.J.*

- (2003) Multicenter phase II study of oral capecitabine (Xeloda) in patients with metastatic breast cancer relapsing after treatment with a taxane-containing therapy. *Ann. Oncol.*, 14(8): 1227–1233.
22. *Rischin D., Phillips K.A., Friedlander M., Harnett P., Quinn M., Richardson G., Martin A.* (2004) A phase II trial of capecitabine in heavily pre-treated platinum-resistant ovarian cancer. *Gynecol. Oncol.*, 93(2): 417–421.
 23. *Scheithauer W., McKendrick J., Begbie S., Borner M., Burns W.L., Burris H.A., Cassidy J., Jodrell D., Koralewski P., Levine E.L., Marschner N., Maroun J., Garcia-Alfonso P., Tujakowski J., Van Hazel G., Wong A., Zaluski J., Twelves C., X-ACT Study Group.* (2003) Oral capecitabine as an alternative to i.v. 5-fluorouracil-based adjuvant therapy for colon cancer: safety results of a randomized, phase III trial. *Ann. Oncol.*, 14(12): 1735–1743.
 24. *Sykes A.J., Slevin N.J., MacDougall R.H., Ironside J.A., Mais K.L.* (2004) Results of a phase I study to determine the maximum tolerated dose of capecitabine when given concurrently with radical radiotherapy in the treatment of squamous cell carcinoma of the head and neck. *Radiother. Oncol.*, 71(1): 81–84.
 25. *Tebbutt N., Norman A., Hill M., Cunningham D.* (2001) Standard chemotherapy for gastric carcinoma: is it a myth? *J. Clin. Oncol.*, 19: 2765–2767.
 26. *Twelves C., Glynn-Jones R., Cassidy J., Schuller J., Goggin T., Roos B., Banken L., Utoh M., Weidekamm E., Reigner B.* (1999) Effect of hepatic dysfunction due to liver metastases on the pharmacokinetics of capecitabine and its metabolites. *Clin. Cancer Res.*, 5(7): 1696–1702
 27. *Van Cutsem E., Hoff P.M., Harper P., Bukowski R.M., Cunningham D., Dufour P., Graeven U., Lokich J., Madajewicz S., Maroun J.A., Marshall J.L., Mitchell E.P., Perez-Manga G., Rougier P., Schmiegel W., Schoelmerich J., Sobrero A., Schilsky R.L.* (2004) Oral capecitabine vs intravenous 5-fluorouracil and leucovorin: integrated efficacy data and novel analyses from two large, randomised, phase III trials. *Br. J. Cancer*, 90(6): 1190–1197.
 28. *Vasey P.A., McMahon L., Paul J., Reed N., Kaye S.B.* (2003) A phase II trial of capecitabine (Xeloda) in recurrent ovarian cancer. *Br. J. Cancer*, 89(10): 1843–1848.
 29. *Venturini M., Durando A., Garrone O., Colozza M.A., Contu A., Stevani I., Genta F., Bighin C., Lambiase A., Del Mastro L.* (2003) Capecitabine in combination with docetaxel and epirubicin in patients with previously untreated, advanced breast carcinoma. *Cancer*, 97(5): 1174–1180.
 30. *Verma S., Iersich A.L.* (2003) Population-based pharmacoeconomic model for adopting capecitabine/docetaxel combination treatment for anthracycline-pretreated metastatic breast cancer. *Oncologist*, 8(3): 232–240.
 31. *Ward S., Kaltenthaler E., Cowan J., Brewer N.* (2003) Clinical and cost-effectiveness of capecitabine and tegafur with uracil for the treatment of metastatic colorectal cancer: systematic review and economic evaluation. *Health Technol. Assess.*, 7(32): 1–93.
 32. *Wenzel C., Locker G.J., Bartsch R., Pluschnig U., Mader R., Hussian D., Kramer G., Marberger M., Lintner C., Rauchenwald M., Zielinski C.C., Steger G.G.* (2003) Capecitabine monotherapy and in combination with immunotherapy in the treatment of metastatic renal cell carcinoma. *Anticancer Drugs*, 14(10): 779–784.
 33. *Wist E.A., Sommer H.H., Ostenstad B., Risberg T., Bremnes Y., Mjaaland I.* (2004) Oral capecitabine in anthracycline- and taxane-pretreated advanced/metastatic breast cancer. *Acta Oncol.*, 43(2): 186–189.