

Донецкий областной противоопухолевый центр, Донецк

ФТОРАФУР — ЭФФЕКТИВНОСТЬ, ПРОВЕРЕННАЯ ВРЕМЕНЕМ (ИТОГИ НОВЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ)

В работе отражены итоги современных исследований применения Фторафура в различных схемах и режимах при лечении больных с запущенными формами рака различных локализаций. Доказана эффективность препарата при снижении системной токсичности и экономическая целесообразность его применения по сравнению с современными препаратами.

Несмотря на появление в арсенале онкологов новых методов как локального так системного воздействия на опухоль, а также совершенствование хирургической техники выполнения оперативных вмешательств, системная химиотерапия по-прежнему твердо занимает лидирующее место как один из компонентов комбинированного и комплексного лечения злокачественных опухолей различных локализаций [1, 2].

В настоящее время лекарственная терапия злокачественных опухолей достигла значительных успехов и является самостоятельным методом лечения больных с распространенным опухолевым процессом. Лучшая иллюстрация этого — тот факт, что удлинение жизни при применении химиотерапии становится скорее правилом, чем исключением.

Появившиеся на фармрынке новые противоопухолевые препараты и изучение большого числа новых комбинаций и схем введения цитостатиков не вытеснили, а наоборот, укрепили место синтезированного еще в 1957 г. Charles Heidelberger 5-флуороурацила, который широко применяется в качестве первой линии химиотерапии во всем мире и сегодня. 5-флуороурацил входит практически во все стандартные и экспериментальные схемы химиотерапии [3, 4].

Характерной особенностью и недостатком являются возникающие при проведении системной химиотерапии побочные эффекты, связанные со спецификой противоопухолевого эффекта препаратов, их низкой избирательностью, необходимостью поддерживать достаточно высокую терапевтическую дозу, то есть всем тем, что делает химиотерапию химиотерапией. Поэтому первостепенной и актуальной является проблема качества жизни пациентов в процессе проведения этого вида лечения.

Несомненный интерес вызывает один из известных фторпиримидинов для приема внутрь — Фторафур, кото-

рый на протяжении многих лет широко используется в клинической практике.

Как известно, Фторафур является транспортной формой 5-флуороурацила. При приеме внутрь он обладает практически 100% биодоступностью. Метаболизм препарата происходит в печени, а также в клетках опухоли с образованием главного метаболита — 5-флуороурацила. Высокая липофильность тегафура обуславливает проникновение через гематоэнцефалический барьер и накопление в опухолях головного мозга в высоких концентрациях, а через 1 ч в равной концентрации Фторафур определяется в селезенке, тонкой кишке, почках и печени [5].

Фармакокинетика Фторафура, а также дробный пероральный его прием способствуют поддержанию постоянной концентрации 5-флуороурацила, подобной таковой при длительной внутривенной инфузии.

Возникающие токсические явления в процессе химиотерапии и после нее часто служат препятствием для продолжения лечения с должной эффективностью, требуя коррекции. Однако, особенности метаболизма тегафура, а именно высокая концентрация 5-флуороурацила в ткани опухоли в течение более длительного времени, чем в здоровых тканях, тканеспецифический путь метаболизма с повышением концентрации активных метаболитов в опухолевых клетках без распределения в системный кровоток со снижением кардио- и нейротоксичности, позволяют проводить лечение Фторафуром на протяжении длительного времени с минимальными системными токсическими осложнениями.

По данным опроса, проведенного G. Liu с соавторами, 84–89% пациентов предпочитают пероральную, а не внутривенную химиотерапию [10].

Возможность перорального применения, эффективность и низкая токсичность позволяют использовать тегафур в составе лекарственных комбинаций.

В рандомизированном исследовании III фазы проведено сравнение комбинации

Н.Г. Семикоз, А.И. Ладур,
И.В. Колосов

Адрес:

Представительство АС «Гриндекс» в Украине:
03150, Киев, ул. Тверская, 2, офис 261
E-mail: grindeks@ukr.net

Ключевые слова: фторафур, системная химиотерапия.

Фторафур + кальция фолинат и режима Мейо в 1-й линии химиотерапии у 246 больных с метастатическим колоректальным раком. Объективный эффект был достоверно достигнут у больных, принимавших пероральную комбинацию (27 vs 13%) ($p < 0,004$). Общая выживаемость была одинаковой (12,4 и 12,2 мес). Побочные эффекты III/IV степени: нейтропения — 0 и 4,1% ($p < 0,035$), астения — 11 и 5%, (у больных 1-й и 2-й группы соответственно). В этом исследовании показано, что прием Фторафура внутрь является альтернативой внутривенному введению с улучшением качества жизни пациентов [8].

В проведенном в США исследовании сравнивали режим Фторафур+кальция фолинат+оксалиплатин и режим FOLFOX-4. Полученные данные свидетельствуют, что медиана времени до прогрессирования была одинаковой в обеих группах (9,5 vs 9,4 мес соответственно), выживаемость также не имела достоверных различий (11,6 vs 12,1 мес). Однако, при изучении шкал качества жизни выявлены преимущества режима с Фторафуrom ($p < 0,001$) [9].

Н.В. Доброва (2011) представила результаты лечения комбинации Фторафур+кальция фолинат+оксалиплатин в лечении метастатического колоректального рака.

Оксалиплатин 65 мг/м² вводили в виде 2-часовой внутривенной инфузии в 1-й и 8-й дни; Фторафур использовали перорально в дозе 750 мг/м² (в среднем 400 мг 3 раза в сутки) ежедневно в 1–14-й дни цикла; кальция фолинат использовали перорально в дозе 45 мг ежедневно в 1–14-й дни цикла. При этом у 63,3% больных достигнут эффект в виде регрессии и стабилизации опухолевого процесса, медиана времени до прогрессирования — 8,3 мес. Частота развития тяжелых токсических эффектов не превышала 5%. Эффективность режима была сравнима со стандартными двухкомпонентными режимами 1-й линии химиотерапии, однако изученный режим удобен и может применяться амбулаторно [5].

Коллегами из Российского онкологического научного центра им. Н.Н. Блохина, представлены результаты лечения больных метастатическим и местно-распространенным раком молочной железы с применением режима Фторафур+винорелбин. При этом полная и частичная регрессия отмечена у 37,5% пациентов, контроль роста опухоли достигал 70%, медиана времени до прогрессирования составила 7 мес. Причем результаты 1-й линии лечения были значительно выше, чем во 2-й и 3-й (53,8 vs 27,3%; $p > 0,05$). При оценке токсичности отмечена хорошая переносимость [6].

Тегафур также используют в качестве радиомодификатора при проведении лучевой терапии. Включаясь в молекулу ДНК вместо тимидина, Фторафур изменяет ее структуру, повышая при этом радиочув-

ствительность клетки. В Донецком областном противоопухолевом центре лучевую терапию на фоне радиомодификации получили 226 пациентов. Фторафур, как радиомодификатор назначали в дозе 800 мг/сут на протяжении курса лучевой терапии. При этом выявлена регрессия опухолевого процесса на 21% выше по сравнению с моноклучевой терапией, а также хорошая переносимость препарата. Следует отметить и экономический аспект, а именно экономию затрат на амбулаторное лечение тегафуrom по сравнению со стационарным 5-фторурацилом достигает 70%.

Сравнительный анализ пероральной (Фторафур+кальция фолинат) и внутривенной (5-фторурацил+кальция фолинат) химиотерапии запущенного колоректального рака провел М. Шавдия (2007). Частичная регрессия опухолевого процесса отмечена у 20% при применении Фторафура против 17,3% в группе внутривенного введения. При оценке общего состояния по шкалам KPS и ECOG статистически значимого различия не отмечено. Изучение частоты проявлений побочных эффектов свидетельствует, что при пероральном режиме таковых отмечено в 2,7 раза меньше по сравнению с внутривенным введением, кроме того, явления системной токсичности также регистрировали значительно меньше (34,5 vs 75,9%) ($p < 0,05$). К этому следует добавить, что пероральная (в амбулаторных условиях) химиотерапия по сравнению с инфузионной (в стационаре) больным обходится в 1,7 раза дешевле ($p < 0,05$) [7].

Задачей исследования, проведенного в отделении амбулаторной диагностики и лечения РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, являлось изучение влияния Фторафура в комбинации с другими противоопухолевыми средствами на эффективность химиотерапии при разных злокачественных опухолях. С 2007 г. в отделении амбулаторной диагностики РОНЦ проводили изучение двух комбинаций противоопухолевых препаратов, включающих Фторафур, при лечении распространенных форм злокачественных опухолей разных локализаций.

В последние годы одной из самых активно применяемых и доступных комбинаций противоопухолевых препаратов является схема TRF, включающая паклитаксел, цисплатин и 5-фторурацил. При создании комбинации TRFt Фторафур использовали вместо фторурацила, при этом учитывались экспериментальные и клинические данные, указывающие на потенцирование лечебного действия цисплатина и фторафура [11].

Химиотерапия осуществлялась по схеме TRFt: паклитаксел — 125–140 мг/м² внутривенно (в/в) капельно, после премедикации в 1-й день лечения, цисплатин по 70 мг/м² в/в капельно после гипергидратации на 2-й день лечения, Фторафур —

по 1,2 г/сут внутрь ежедневно в течение 10–14 дней. Суточную дозу делили на 2 приема с интервалом 12 ч: утром — 0,4 г (1 капсула), вечером — 0,8 г (2 капсулы).

Наиболее активно комбинацию изучали при раке желудка. Следует отметить, что последнее десятилетие характеризуется применением при злокачественных опухолях желудка большого числа комбинаций, включающих новые препараты: паклитаксел, доцетаксел, гемцитабин, капецитабин [12, 13, 14]. Несмотря на это, изучаемая нами схема лечения представляет несомненный интерес. В группу были включены 23 пациента с морфологически подтвержденным диагнозом и распространенными формами заболевания. Оценивали эффективность и токсичность лечения у пациентов, ранее не получавших химиотерапию.

Общее число курсов 54: 9 больных получили 1 курс химиотерапии, 5 — 2 курса, 4 — 3 курса, 3 — 4 курса, по одному больному получили 5 и 6 курсов химиотерапии соответственно. Полного эффекта не зарегистрировано. Частичный эффект отмечен у 12 (52,2%) пациентов, стабилизация процесса — у 4 (17,4%), прогрессирование — у 7 (30,4%) больных. Наибольшая эффективность (65%) отмечена при метастазах в периферические лимфатические узлы. При метастазах в печень объективный эффект выявлен в 48% случаев, в яичники — в 40%. У одной больной отмечена положительная динамика при метастатическом поражении головного мозга. В меньшей степени подтверждена возбудительная химиотерапии первичная опухоль (37%). Продолжительность эффекта составила 2–8 мес.

В целом эффективность комбинации тегафур+5-фторурацил и митомицин в 1-й линии химиотерапии рака желудка достигает 23–60% [10, 15], в свою очередь, эффективность тегафура и урацила в комбинации с цисплатином, этопозидом, эпирубицином достигает 19–58% [14].

Для иллюстрации эффективности лечения Фторафуrom представляем два клинических наблюдения.

Большая Г., 1964 г.р., история болезни № 56666. Находилась на лечении в Донецком областном противоопухолевом центре № 1 с 01.12.2009 по 22.12.2009 г. Диагноз: Са проксимального отдела желудка T3N2M1, IV ст. П. кл. гр.

При поступлении состояние больной удовлетворительное. Эндоскопическая (ЭФГДС) — в области кардиоэзофагеального перехода на левой стенке желудка экзофитная опухоль красного цвета, бугристая с эрозивной поверхностью. Цитологически — элементы недифференцированного рака. УЗИ — свободная жидкость в брюшной полости. Осмотр гинеколога — мтс Шницлера. Ро-графия ОГК — без патологии.

8.12.09. Выполнена операция — паллиативная комбинированная проксимальная резекция желудка, спленэктомия. Интра-

операционно — опухоль проксимального отдела желудка до 7х5 см, пенетрирует во все слои стенки желудка с инфильтрацией желудочно-селезеночной связки. Опухоль стенозирует пищевод. Хроническое кровотечение из опухоли. В большом сальнике метастазы рака. В малом тазу и по висцеральной и париетальной брюшине в брыжейке тонкой и толстой кишок множественные метастазы. Асцит (цитологические метастазы рака).

ПГЗ № 4409 от 15.12.2009. Недифференцированный полиморфноклеточный рак мезахиалист, прорастает все слои стенки желудка с метастазами в большой и малый сальник с наличием перитонеальных метастазов.

В послеоперационный период амбулаторно получила 6 курсов химиотерапии Фторафуrom, с интервалами 3–4 нед.

В апреле 2011 г. выполнен лапароцентез. Эвакуировано до 6 л асцитической жидкости. При цитологическом исследовании выявлены метастазы рака. Больная по настоящее время продолжает работать по специальности, свое состояние оценивает как удовлетворительное.

Второе наблюдение — больная К., 1948 г.р., история болезни № 44169. Находится под наблюдением в Донецком областном противоопухолевом центре № 1 с сентября 2007 г. и по настоящее время. Диагноз: Са нижней трети желудка Т3N2M1, метастазы в лимфатические узлы гепатодуоденальной связки, ворот печени и головки поджелудочной железы IV ст. II кл. гр.

В сентябре 2007 г. в экстренном порядке больная госпитализирована в городскую больницу № 16 Донецка с острым желудочным кровотечением средней тяжести. При ЭФГДС 4.09.07. выявлены сгустки крови в желудке, а также опухоль в препилорическом отделе в виде глубокой язвы по малой кривизне и задней стенке. Биопсия, гистологическое заключение № 9178-80 — аденокарцинома. Кровотечение остановлено консервативно. Госпитализирована в Донецкий областной противоопухолевый центр № 1 17.09.2007 г. При поступлении состояние удовлетворительное.

УЗИ органов брюшной полости — без патологии. ЭФГДС — в нижней трети желудка просвет сужен, опухоль в виде язвы до 3 см в диаметре. Заключение:

инфильтративно-язвенный рак нижней трети желудка. Гистологическое заключение — аденокарцинома.

2.10.2007 г. выполнена операция — формирование заднего позадиободочного гастроэнтероанастомоза. Интраоперационно — опухоль препилорического отдела желудка до 5 см стенозирует в просвет желудка с пенетрацией в головку поджелудочной железы. Конгломерат метастатических лимфоузлов в гепатодуоденальной связке с распространением в ворота печени и вдоль правой желудочной-сальниковой артерии с распространением на головку поджелудочной железы.

В послеоперационный период проведен курс лучевой терапии на опухоль желудка и лимфоузлы РОД-3,5 гр и СОД-36 гр на фоне внутривенного введения 5-фторурацила в дозе 5 гр.

С 23.11.2008 по 6.12.2008 г. проведен 2-й этап лучевой терапии на опухоль желудка лимфоузлы РОД 2,5 гр и СОД 20 гр на фоне внутривенного введения 5-фторурацила в дозе 5 гр. С 1.02.2008 по 12.02.2008 г. проведен курс химиотерапии по схеме: митомидин 20 мг, 5-фторурацил 5 гр.

С 18.03.2008 по 24.03.2008 г. — второй курс по той же схеме. 18.03.2008 ЭФГДС — инфильтративно-язвенный рак нижней трети желудка. Затем больной было проведено 4 курса химиотерапии Фторафуrom по схеме.

11.10.2008 г. ЭФГДС — гастроэнтероанастомоз проходим. В нижней трети желудка просвет деформирован, сужен. Рельеф слизистой оболочки сохранен. Опухоль не определяется. По май 2009 г. больная получила дополнительно еще четыре курса амбулаторно химиотерапии Фторафуrom по схеме.

19.05.2009 г. ЭФГДС — опухоль не определяется, гастроэнтероанастомоз проходим. Патологии не выявлено. 19.05.2009 г. УЗИ — патологии не выявлено. В декабре 2010 г. при компьютерной томографии и УЗИ органов брюшной полости, ЭФГДС — данных об опухолевом процессе нет.

По настоящее время чувствует себя удовлетворительно, жалоб не предъявляет. Работает по специальности.

Резюмируя вышесказанное, следует подчеркнуть, что пероральное применение препарата Фторафуr позволяет под-

держивать постоянную и оптимальную концентрацию цитостатика в опухолевой ткани, тем самым обеспечивая достаточно высокую эффективность лечения со снижением системных проявлений токсичности, определяя таким образом важную составляющую химиотерапевтического лечения — качество жизни пациентов. Более того, учитывая экономическую составляющую лечения, а именно то, что Фторафуr доступен пациентам практически всех социальных групп, при этом не уступая в эффективности лечения по сравнению с современными дорогостоящими препаратами, позволяет считать его препаратом выбора как в режиме монокимиотерапии, так и в режиме полихимиотерапии в современных схемах аблацической терапии.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Базин И.С. (2006) Современная тактика комбинированного лечения метастатического рака толстой кишки. Трудный пациент, 4 (11): 23–25.
2. Бредер В.В. (2003) Лекарственное лечение первичного рака печени. Материалы VII Российской онкологической конференции, 165–168.
3. Гарин А.М. (1998) Антиметаболиты, 36–47.
4. Гиачетти С., Итцаки М., Груйя Г. (2000) Отдаленная выживаемость больных с неоперабельным колоректальным раком и метастазами в печени после инфузионной химиотерапии с применением фторурацила, лейковорина, оксалиплатина и проведения оперативного вмешательства. Онкология, 2(1–2): 119–125.
5. Доброва Н.В. (2011) Комбинация Фторафура, Лейковорина и Оксалиплатина (TELVOX) — новый эффективный режим 1 линии химиотерапии при метастазах колоректального рака. РМЖ онкология, 2(1): 4–6.
6. Манзюк Л.В., Артамонова Е.В., Сатинова Е.Ф. (2010) Оригинальная комбинация Фторафуr + Винорельбин в лечении рака молочной железы: первые результаты. Современная онкология, 1(12): 56–59.
7. Шавдия М. (2007) Сравнительный анализ внутривенной и пероральной химиотерапии при запущенной стадии колоректального рака. Материалы съезда онкологов. Тбилиси, октябрь, 165–168.
8. Inbar M.J. et al. (1996) Advanced colorectal carcinoma: redefining the role oral fluorouracil. *Anticancer Drug.*, 7: 649–654.
9. Lingxiang L., Yongqian S., Ping L. (2006) Tegafur combined with oxaliplatin & 5-FU vs FOLFOX 4 for advanced colorectal cancer. *J. Clin. Oncol.*, 24 (18): 13566.
10. Liu G., Franseen E. Fitch et al. (1997) Patients preferences for oral vs intravenous palliative chemotherapy. *J. Clin. Oncol.*, 15: 110–115.
11. Guangchuan X.U., Tiehua RONG, Peng LIN. et al. (2000) Adjuvant chemotherapy following radical surgery for non-small-cell lung cancer: a randomized study on 70 patients. *Chinese Med. J.*, 113 (7): 617–20.
12. Гарин А.М. (2000) Скрытые успехи лекарственного лечения трех диссеминированных или местно-распространенных форм опухолей, считавшихся в начале 1990-х годов химиорезистентными. *Совр. онкол.*; 4 (2): 104–7.
13. Манзюк Л.В., Переводчикова Н.И., Горбунова В.А. и др. (2001) Фторафуr — первый пероральный фторпиримидин в терапии метастатического колоректального рака. *Совр. онкол.*; 3 (4): 32–4.
14. Jin M., Yang B., Zhang W. et al. (1994) High-dose mitomycin C-containing regimens in the treatment of advanced gastric cancer. *Semin. Surg. Oncol.*; 10: 114–6.

Фторафуr — ефективність, перевірена часом (результати нових досліджень)

Н.Г. Семикоз, А.І. Ладур, І.В. Колосов
Донецький обласний протипухлинний центр

Резюме. У роботі відображені результати сучасних досліджень застосування Фторафуру в різних схемах та режимах при лікуванні хворих з запущеними формами раку різних локалізацій. Доведена ефективність препарату при зниженні системної токсичності та економічна доцільність його застосування порівняно із сучасними препаратами.

Ключові слова: фторафуr, системна хіміотерапія

Ftorafur: time-proved efficiency (results of the recent studies)

N.G. Semikoz, A.I. Ladur, I.V. Kolosov
Donetsk Regional Anti-Cancer Center, Donetsk

Summary. The present thesis contains the results of the most recent studies of Ftorafur application in various schemes and regimes upon treatment of patients with advanced forms of cancer in various locations. The drug efficiency upon reduction of systemic toxicity and feasibility of its use as compared to the other modern drugs was proven.

Key words: Ftorafur, system chemotherapy.