

ПРИМЕНЕНИЕ ФТОРАФУРА В СОВРЕМЕННОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ОНКОЛОГИИ



Доброва Н.В.

РОНЦ им. Н.Н.Блохина РАМН

Фторпиримидины в клинической практике

- 5-Фторурацил
- Фторафур (Тегафур)
- UFT™ (Фторафур + Урацил)
- Orzel™ (UFT + фолинат кальция)
- S1 (Фторафур + хлоргидрокси дигидропиримидин + оксонат калия)
- Капецитабин

Как действуют препараты, созданные на основе Фторафура?

- **UFT** (фторафур + урацил)

- урацил ингибирует ДПД

- **S-1** (фторафур + хлоргидроксидигидропиримидин + оксониевая кислота)

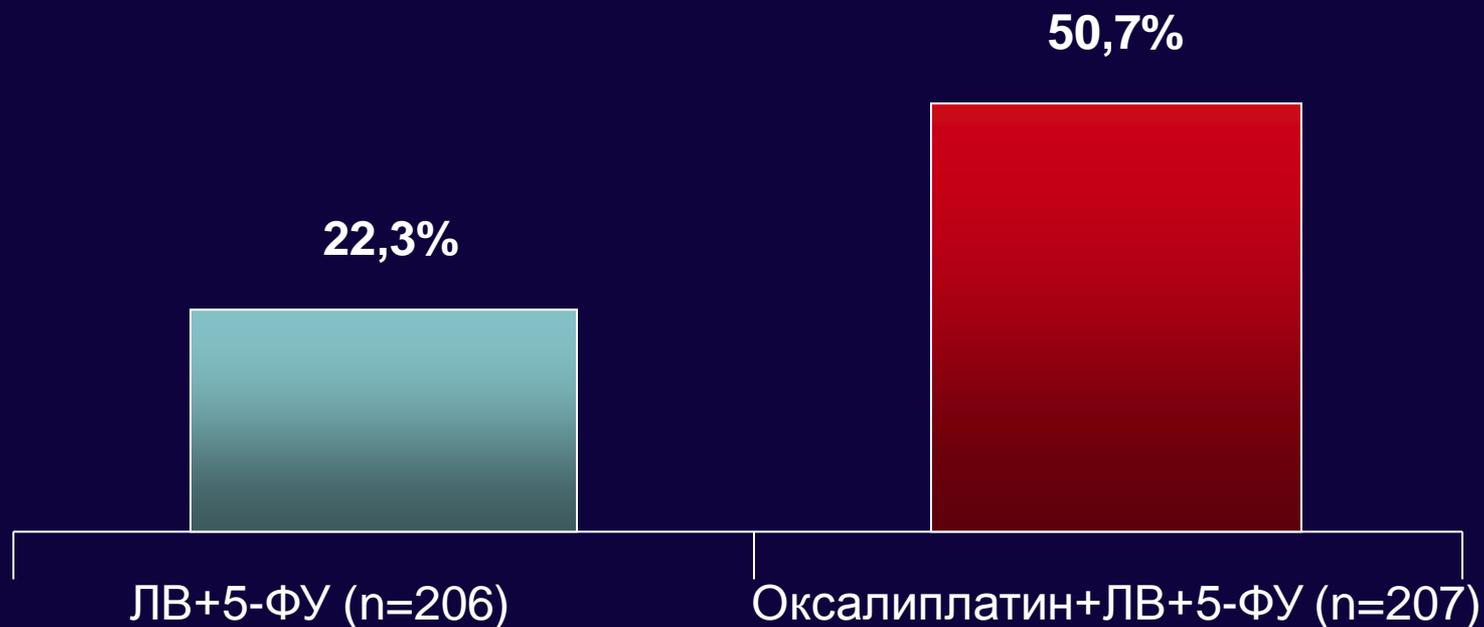
- хлоргидроксидигидропиримидин ингибирует ДПД

- оксониевая кислота задерживает фосфорилизацию ФУ в кишечной стенке, препятствуя токсичности

Оптимальная ситуация:

ТС-, ДПД-

Оксалиплатин значительно повышает эффективность комбинации 5-фторурацил + Лейковорин при метастазах колоректального рака



Новая жизнь Фторафура

1. Модификация и воздействие на ключевые ферменты (thymidilate synthase, thymidine phosphorylase, DPD) с помощью современных противоопухолевых препаратов может усилить противоопухолевую активность Фторафура.
2. Комбинация Фторафура с Томудексом – прямым селективным ингибитором тимидилат синтетазы обладает синергизмом.

Лучшие режимы I линии химиотерапии колоректального рака

- FOLFOX – Оксалиплатин + ЛВ + 5-ФУ (длительная инфузия)
- FOLFIRI – Иринотекан + ЛВ + 5-ФУ (длительная инфузия)
- IFL – Иринотекан + ЛВ + 5-ФУ (болюс)
- Томудекс + 5-ФУ (болюс)
- FOL – Оксалиплатин + ЛВ + 5-ФУ (болюс)

Эффективность режимов: 50 – 60%

Существует реальная перспектива замены
длительных инфузий в режиме 5-ФУ/ЛВ –
пероральным ФФ/ЛВ

Преимущества Фторафура и других пероральных фторпиримидинов в онкологической практике

- не нужны подключичные катетеризации
- не требуется установка помпы
- не требуется использование инфузوماتов при длительных инфузиях 5-ФУ/ЛВ

Стандартный режим лечения

Фторафур капсулы 400 мг

Фторафур 800-1600 мг внутрь, ежедневно, 3
нед. курс, каждые 4-5 нед.

Побочные эффекты Фторафура (все степени)

- диарея 17-24%
- тошнота 6-30%
- рвота 6-28%
- мукозит 6-10%
- боль в животе 11%
- головокружение 8-24%
- головная боль 6-9%

Побочные эффекты Фторафура (все степени)

- лейкопения 9-10% (III ст. – 3%)
- тромбоцитопения 2%
- нейтропения в сочетании с мукозитом и диареей, как правило – следствие ДПД-синдрома

частота побочных эффектов III-IV ст. менее 8-9%

Специфическая центральная нейротоксичность

- причина:

аккумуляция психоактивных продуктов

деградации 5-ФУ: γ -гидроксибутират

- манифестирует изменением ментального

статуса, церебральная атаксия, кома

5-фторурацил + Лейковорин (внутривенно) или Фторафур + Лейковорин (внутрь) при метастазах колоректального рака

Преимущества комбинации ФФ+ЛВ (при сходной активности)

- Снижение токсичности
- Улучшение общего состояния
- Снижение стоимости лечения

Побочные эффекты	ФФ+ЛВ перорально	ФУ+ЛВ внутривенно
Диарея	17,1%	30,8%
Рвота	5,7%	15,4%
Сыпь	5,7%	-
Без побочных эффектов	45,7%	26,9%

Цисплатин + Тегафур (Фторафур) при местнораспространенном плоскоклеточном раке в области головы и шеи

Цисплатин

100 мг/м², в/в

Фторафур

1000 мг/м²

ПР+ЧР – 94%

(ПР – 22%)



1

Число курсов 2 - 4

22

Рак гортани (n=16)

Рак полости рта (n=15)

ПР-4

ЧР-12

ПР-4

ЧР-10

Снижение дозы фторафура до 600 мг/м² проведено у 5 (14%) больных.

Выводы: Режим имеет очень высокую активность. Фторафур может заменить длительные инфузии 5-ФУ

Неоперабельный рак поджелудочной железы

Гемзар 1250 мг/м² дни 1,8 и 15

Фторафур 750 мг/м²/сут, дни 1-21

Лейковорин 25 мг/сут дни 1-28

курсы повторяли каждые 4 недели

- 15 больных
- ЧР – 20% (3/15)
- стабилизация – 13% (2/15)

Saigi E. ASCO 2003, ab. 1366

Препараты, применяемые при МКРР

- Непрямые ингибиторы ТС
 - 5-ФУ
 - Капецитабин
 - УФТ
 - Тегафур
- Прямые ингибиторы ТС
 - Томудекс
 - Ингибиторы топоизомеразы I (Иринотекан)
- Препараты платины
 - Оксалиплатин
- Таргетные препараты
 - Бевацизумаб, Афлиберцепт
 - Цетуксимаб, Панитумумаб
 - Ркгорафениб

Колоректальный рак, I линия сравнение эффективности ингибиторов ТС

	объективный эффект	время до прогрессирования	общая выживаемость
5ФУ/ЛВ	15-33%	3-6 мес.	10-15 мес.
Фторафур±ЛВ	18-30%	4-5 мес.	11-12 мес.
UFT±ЛВ	20-28%	3-4 мес.	12 мес.
Капецитабин	22-30%	5 мес.	13 мес.
Томудекс	14-27%	3-5 мес.	10-11 мес.

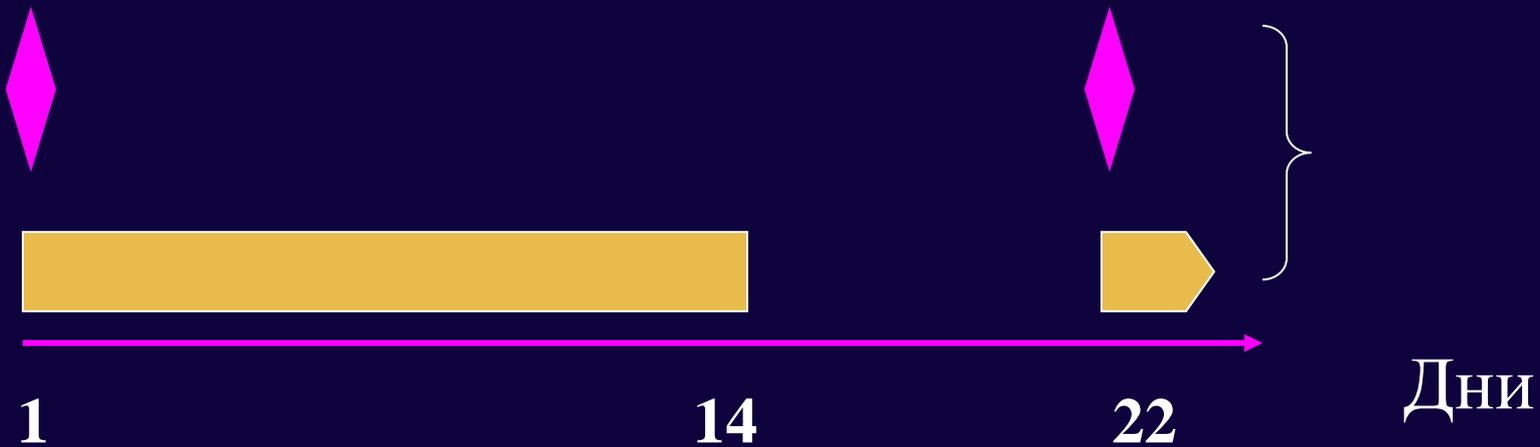
Диссеминированный колоректальный рак I линия

5-ФУ 450 мг/м ² , дни 1-5 Лейковорин 20 мг/м ² , дни 1-5 n=123		Фторафур 750 мг/м ² , дни 1-21 Лейковорин 45 мг/м ² n=114
объективный эффект	16%	33.7%
стабилизация	39%	42.7%
контроль болезни	55%	76.4%
медиана времени до прогрессирования	6 мес.	6.3 мес.
общая выживаемость	12.6мес.	12.5мес.

осложнения III-IV ст.

нейтропения	4.1%	0
астения	5%	10%
диарея	14%	18%
стоматит	7.4%	6.4%
рвота	2.5%	4.4%

Режим терапии Томудекс + фторафур



Томудекс 2,6 мг/м² в/в
15 минутная инфузия, 1, 22 дни и т.д.



Фторафур 1200 мг/день, ежедневно
(дневная доза разбивается на 2 приема, принимается
после приема пищи)

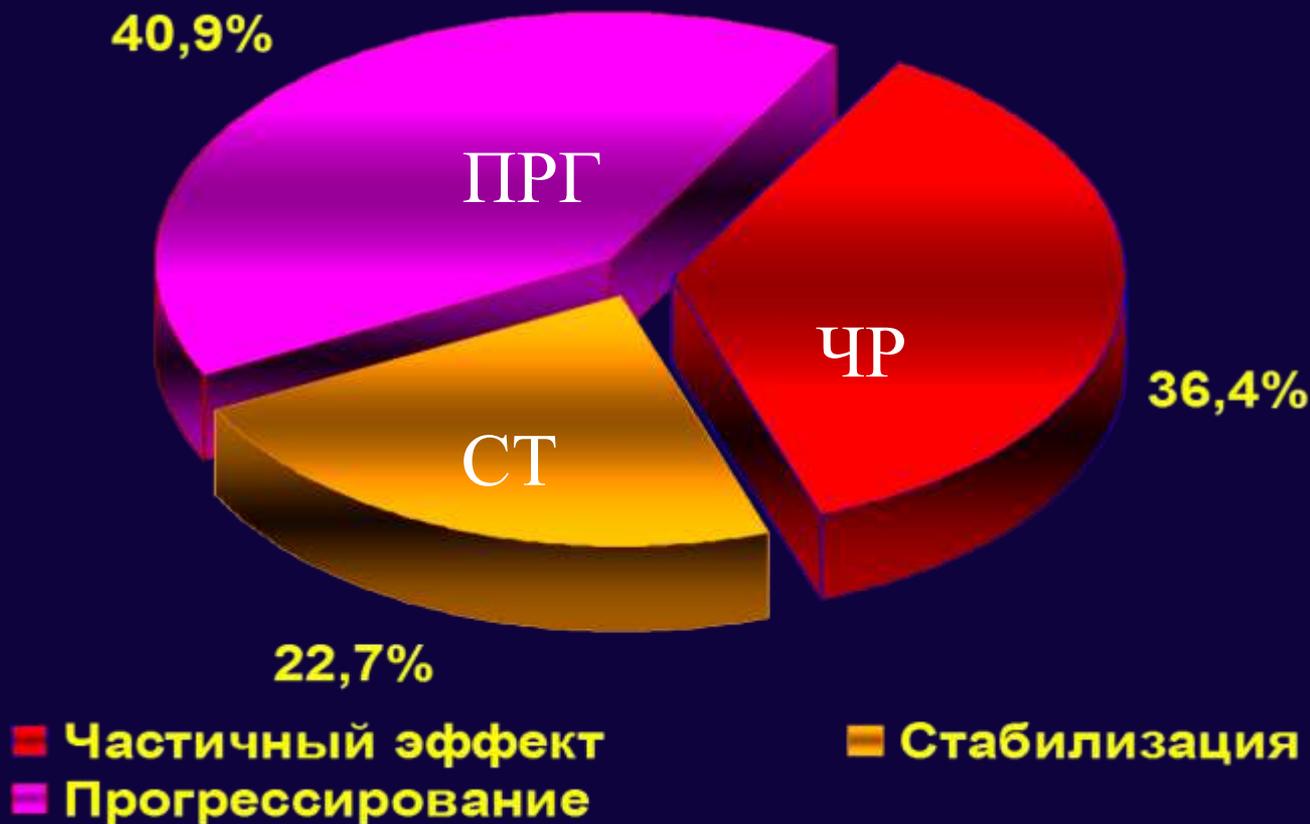
Характеристика больных

23 больных

Количество курсов - 112

Возраст (32 - 81)		Средний 60,5
ECOG	0	5 (21,7%)
	1-2	18 (78,3%)
Пол (М/Ж)		10/13
Поражение одного органа		15 (65,2%)
Поражение нескольких органов		8 (34,8%)

эффективность комбинации Томудекс + Фторафур



Контроль над болезнью – 59.1%

Побочные эффекты (на общее число курсов)

Побочный эффект	Частота встречаемости
Нейтропения	0,85%
Астения	19,5%
Повышение трансаминаз	6,75%
Диарея	0,85%

Результаты лечения в I линии Томудексом и фторпиримидинами («двойные комбинации»)

Критерии	Томудекс + Фторафур n=25	Томудекс + Кселода n=36	Томудекс + 5-ФУ N=41
Объективный эффект	41,6%	36,1%	41,4%
ПР+ЧР+СТ	66,6%	75%	58,5%
Время до прогрессирования	5,5 мес.	6,3 мес.	5,8 мес

- Комбинация Фторафур (Тетафур) + Томудекс – новый эффективный режим химиотерапии I линии при метастазах колоректального рака: частичная регрессия опухоли + длительная стабилизация (≥ 6 мес.) достигнута у 63% больных. При этом большинство больных до лечения имели множественные метастазы больших размеров. Результаты лечения сопоставимы с лучшими современными режимами.
- Новый режим лечения редко вызывает побочные эффекты и является полностью амбулаторным.

Тегафур + Оксалиплатин или FOLFOX-4 при метастазах колоректального рака (60 больных)



- Сходная частота эффекта и выживаемости: среднее время до прогрессирования – 9,4 мес. в обеих группах
- PS в группе I выше ($p < 0,001$)

**Комбинация Фторафур +
Лейковорин + Оксалиплатин
при метастазах
колоректального рака**

Режим лечения

Оксалиплатин 65 мг/м²

внутривенно 120-мин инф.

дни 1 и 8



Фторафур 1200 мг/день

(400 мг x 3 р в день) перорально

дни 1-14



Лейковорин

(фолинат кальция)

(15 мг x 3 раза в день) перорально

Дни 1-14



Дни

1

8

14

22

29

36



Результаты лечения Оксалиплатин+Фторафур+Лейковорин (30 больных)

Частичная регрессия	10	33,3%
Стабилизация болезни (≥ 6 мес)	9	30%
Контроль болезни (ЧР+СТ)	19	63,3%

Медиана времени до прогрессирования у больных с ЧР и СТ составила 8,3 мес.

Уровень раково-эмбрионального антигена (РЭА) – дополнительный критерий оценки динамики болезни

Снижение уровня РЭА в крови на $\geq 50\%$ при частичной регрессии наблюдали в 100% случаев

Побочные эффекты комбинации Фторафур+ Лейковорин+ Оксалиплатин при метастазах колоректального рака

Побочные эффекты		Число случаев (%)
Тромбоцитопения	II- III ст.	2(3,17%)
Диарея	II- III ст.	3 (4,8%)
Тошнота, рвота	III ст.	5 (7,9%)
Периферическая сенсорная нейропатия	II - III ст.	2 (3,2%)
Ладонно-подошвенный синдром	I ст.	2 (3,2 %)
Центральная нейропатия		1 (1,6%)

Побочные эффекты комбинации Фторафур+ Лейковорин+ Оксалиплатин при метастазах колоректального рака

Побочные эффекты		Число случаев (%)
Тромбоцитопения	II- III ст.	4 (1,8%)
Диарея	I- II ст.	8 (6,4%)
	III ст.	3 (1,4%)
Тошнота	I-II ст.	26 (11,8%)
	III ст.	2 (0,9%)
Рвота	I-II ст.	8 (3,6%)
Повышение АЛТ/АСТ	I- II ст.	25 (11,4%)
	III ст.	2 (0,9%)
Гипербилирубинемия	I-IIст.	15 (6,8 %)

Заключение

- Комбинация Фторафур +Лейковорин + Оксалиплатин демонстрирует при метастазах колоректального рака значительную лечебную активность при неблагоприятных прогностических характеристиках (множественные метастазы больших размеров)
- Так как побочные эффекты режима TELVOX незначительны , возможно применение его в амбулаторных условиях

Тегафур (Фторафур)

Перспективы

Колоректальный рак	Оксалиплатин + ФФ/ЛВ
Рак желудка, поджелудочной железы, желчных путей	Иринотекан + ФФ/ЛВ Гемзар+ФФ/ЛВ
Рак прямой кишки (неoadьювантное лечение)	Лучевая терапия + Оксалиплатин + ФФ/ЛВ
Колоректальный рак	Иринотекан + ФФ/ЛВ Томудекс + ФФ Оксалиплатин+ФФ/ЛВ
Различные злокачественные опухоли (ДПД-, ТС-)	ФФ/ЛВ + другие лекарства
Рак молочной железы	Паклитаксел/Доцетаксел + ФФ/ЛВ
Колоректальный рак	Различные режимы с ФФ/ЛВ + ингибиторы EGFR, другие таргетные препараты

Перспективы

- метастазы в головной мозг
- рак головы и шеи
- рак пищевода и желудка
- рак поджелудочной железы
- рак толстой кишки
- рак прямой кишки
- рак шейки матки
- рак молочной желез