

ПРИМЕНЕНИЕ ФТОРАФУРА ПРИ ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ РАСПРОСТРАНЕННЫМ КРР



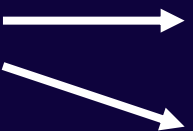
Доброва Н.В.

РОНЦ им. Н.Н.Блохина РАМН

Фторафур

пролекарство: *R,S*-1-1(tetrahydrofuran-2-yl)-5-FU
(транспортная форма 5-ФУ)

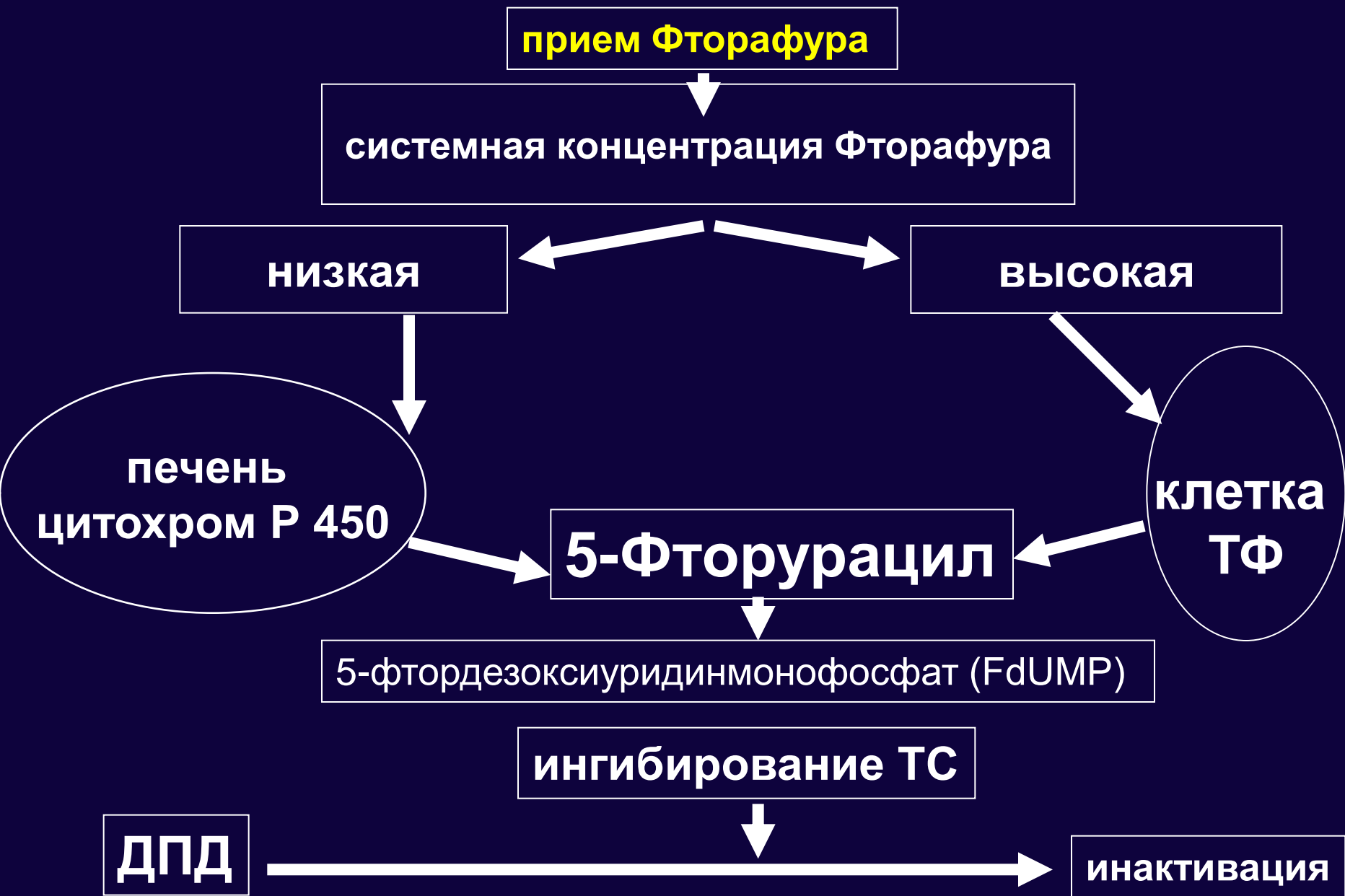
Высокая (100%) биодоступность после приема внутрь

превращение в 5-ФУ  окисление (цитохром Р 450)
гидролиз (ТФ и УФ)

- постепенное высвобождение 5-ФУ
- максимальный уровень концентрации через 3 часа
- период полувыведения - 5 часов

Липофильность Фторафура

- липофильная тетрагидрофурановая группа способствует проникновению препарата через клеточные мембраны включая ГЭБ
- через 1 час в равной концентрации Фторафур определяется в головном мозге, селезенке, тонкой кишке, почках, печени
- Фторафур накапливается в высоких концентрациях в опухолях головного мозга



Роль Фторафура в развитии фторпиримидинов

Метаболизм:

превращение в FDUMP (фтордезоксифуридин монофосфат)

5-фторуридин трифосфат (FUTR)

5-фтордезоксифуридин трифосфат (FdUTP)

Ключевые ферменты:

- Тимидилат синтетаза (ТС). Образование комплекса метаболита
 $FDUMP + TC \pm LB$ ведет к противоопухолевому эффекту
- Дигидропиримидиндегидрогеназа (ДПД) - разрушает 5-ФУ и препятствует противоопухолевому эффекту.

Зачем нужен Лейковорин (ЛВ)?

ЛВ создает стабильный комплекс с FDUMP и ТС, что усиливает противоопухолевый эффект

Фторпиримидины в клинической практике

- 5-Фторурацил
- Фторафур (Тегафур)
- UFT™ (Фторафур + Урацил)
- Orzel™ (UFT + фолинат кальция)
- S1 (Фторафур + ингибитор дигидропиримидин дегидрогеназы + ингибитор пиримидин фосфорибозил трансферазы)
- 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 фосфорилирование ФУ в кишечной стенке, препятствуя токсичности

Преимущества пероральных фторпиримидинов в онкологической практике

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

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.

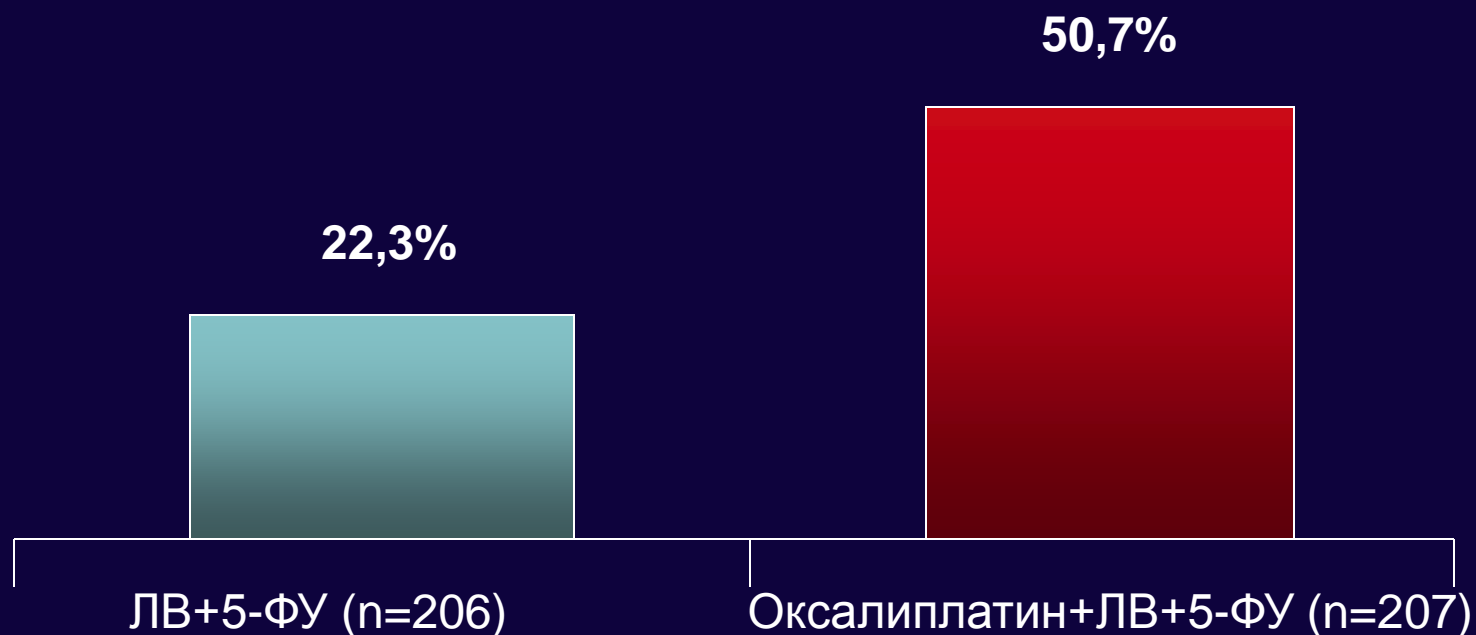
Препараты, применяемые при МКРР

- Непрямые ингибиторы ТС
 - 5-ФУ
 - Капецитабин
 - UFT
 - Тегафур
- Прямые ингибиторы ТС
 - Томудекс
- Ингибиторы топоизомеразы I
 - Иринотекан
- Препараты платины
 - Оксалиплатин
- Таргетные препараты
 - Бевацизумаб, афлиберцепт
 - Цетуксимаб, панитумумаб
 - Регорафениб

«фторпиримидиновый фенотип»
(thymidilate synthase, thymidine phosphorylase,
DPD)

Оптимальная ситуация:
ТС-, ДПД-

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



**Комбинации 5-ФУ с противоопухолевыми
препаратами, обладающими синергизмом и
модифицирующими ключевые ферменты**

ТС и ДПД

Оксалиплатин

Томудекс

Иринотекан

Цисплатин,

**Таргетные препараты
и другие**

Перспективы применения Фторафура в лечении диссеминированного колоректального рака

1. Модификация фторпиримидинового фенотипа с помощью современных противоопухолевых препаратов значительно усиливает противоопухолевую активность Фторафура
2. Комплексное воздействие на тимидилат синтетазу (комбинация Фторафура и Томудексом, Фторафура и Оксалиплатина)

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%

Диссеминированный колоректальный рак, I линия

**5-ФУ 500 мг/м², дни 1-4,
затем 250 мг/м², дни 6,8,10 и 12
(n=32)**

**Фторафур 1000 мг/м², дни 1-21
(n=35)**

каждые 4 недели

объективный эффект	19%	20%
нейтропения	32%	1%
тошнота	50%	50%
рвота	22%	22%
неврологические нарушения	0	10%
мукозит и диарея чаще осложняли введение 5-ФУ		

Метастазы колоректального рака, I линия

Фторафур + Лейковорин

объективный эффект 24-30%

Andersen E, 1998

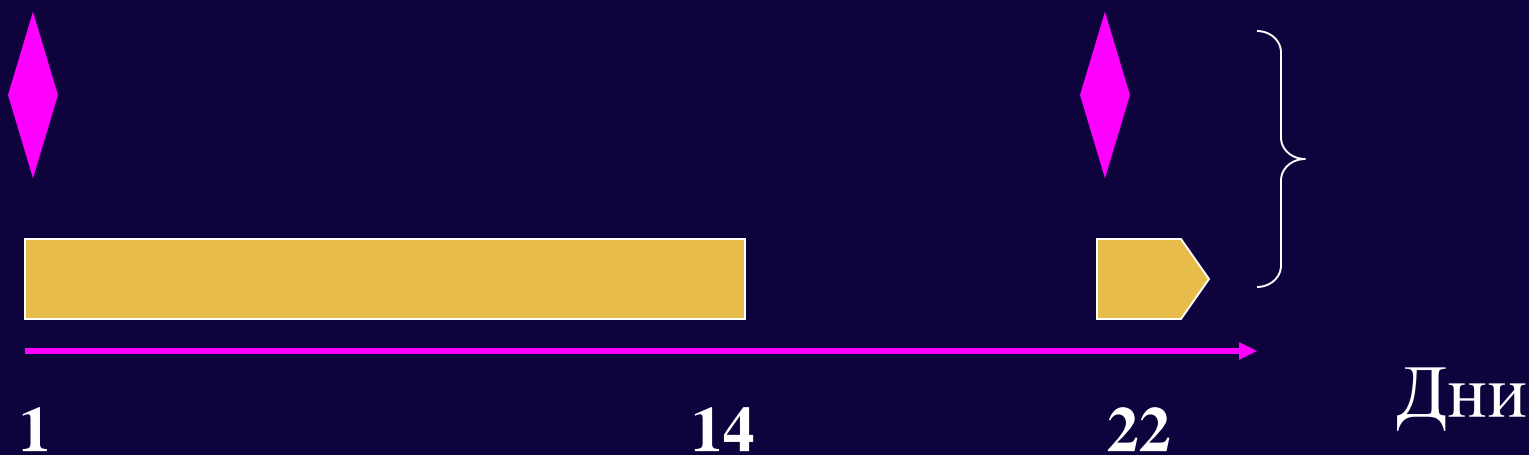
Диссеминированный колоректальный рак, I линия

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 $2,6 \text{ мг/м}^2$ 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 (25 больных, 130 курсов)

Характеристики	
Средний возраст	60 (32-81)
Мужчины	11
Женщины	14
Прямая кишка	8
Толстая кишка	17
Предшествующее хирургическое лечение	25
Адьювантная химиотерапия	20%

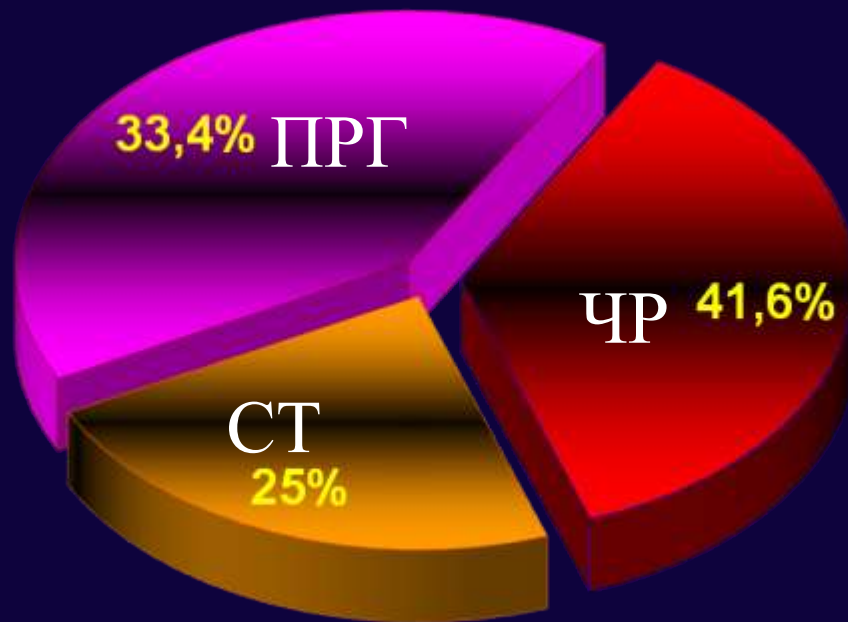
Характеристика больных

23 больных

Количество курсов - 112

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

эффективность комбинации Томудекс + Фторафур



■ Частичный эффект ■ Стабилизация ■ Прогрессирование

Контроль над болезнью – 66.6%

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 (Тегафур) + Томудекс –эффективный режим химиотерапии I линии при метастазах колоректального рака: частичная регрессия опухоли + длительная стабилизация (≥ 6 мес.) достигнута у 66,6% больных. При этом большинство больных до лечения имели множественные метастазы больших размеров.
- Режим лечения редко вызывает побочные эффекты и является полностью амбулаторным.

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

Тегифур + 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 ($p < 0,001$)

Режим лечения (TELVOX)

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

Характеристика больных (30 больных, 220 курсов)

Показатели	
Средний возраст	57,8 (34-73)
Мужчины	8
Женщины	22
Прямая кишка	11
Толстая кишка	18
Прямая+толстая кишка	1
Предшествующее хирургическое лечение	30
Адъювантная химиотерапия	23,3%

Характеристика болезни

Локализация метастазов	Число случаев (%)
Печень± другие органы	26 (86,7)
Легкие± другие органы	10 (33,3%)

Метастазы в печени (до 6 метастазов-5, 6-9 метастазов - 15, более 10 метастазов - 6). Размер метастазов > 4 см – 19 (63,3%) больных.

Множественные метастазы в легкие- 5 больных

Результаты лечения (RECIST критерии) (30 больных)

Частичная регрессия	10	33,3%
Стабилизация болезни (≥ 6 мес)	9	30%
Общий ответ (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%)

- Комбинация Фторафур + Лейковорин + Оксалиплатин демонстрирует при метастазах колоректального рака значительную лечебную активность при неблагоприятных прогностических характеристиках
(множественные метастазы больших размеров)

- Побочные эффекты лечебного режима незначительны

Неoadъювантная химиолучевая терапия местнораспространенного рака прямой кишки (68 больных, клиническая стадия T2-T4)

Лучевая терапия
46-56 Гр , 4-6 нед.

Тевафур

300 мг/м²/день

5 дней в нед. 4-6 нед.

Лейковорин

30 мг/день

5 дней в нед. 4-6 нед.

(группа I)

5ФУ/ЛВ

(режим Мейо)

неделя 1, 5

(группа II)

Операция +
адъювантная ХТ

Результаты

- Тегафур + лейковорин + лучевая терапия – высокоэффективный низкотоксичный режим
- Нет различий в частоте клинической и морфологической регрессии в 2-х группах
- 2-летняя выживаемость без признаков болезни – 69%
- Ни в одном случае не отмечено местного рецидива болезни

МАРКЕРЫ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ ОПУХОЛИ К ХИМИОТЕРАПИИ

УРОВЕНЬ ДИГИДРОПИРИМИДИН-ДЕГИДРОГЕНАЗЫ (DPD) В ОПУХОЛИ (ФТОРПИРИМИДИНЫ)

УРОВЕНЬ ТИМИДИН-СИНТАЗЫ (TS) В ОПУХОЛИ (ФТОРПИРИМИДИНЫ И РАЛТИТРЕКСЕД)

ERCC1 (ПРОИЗВОДНЫЕ ПЛАТИНЫ)

Маркеры токсичности химиотерапии:

Дефицит ДПД для фторпиримидинов

Генотип UGT1A128 – для иринотекана

Перспективы

- ❑ Рациональный отбор больных для лечения Тегафуром (Фторафуром)

разработка микрочипов для определения тимидилат синтазы (ТС) и дигидропириимидин дегидрогеназы (ДПД) в ткани опухоли

Перспективы

Изучение комбинации Тегафур + Лейковорин при
других опухолях

- рак головы и шеи
- рак желудка
- рак поджелудочной железы
- метастазы рака в головной мозг
- аденокарцинома легкого

±

цисплатин (карбоплатин), оксалиплатин, иринотекан,
антрациклины, гемцитабин, таргетные препараты