

Тегифур как альтернатива 5-фторурацилу в терапии онкологических заболеваний

В последние годы пероральные фторпиримидины вызывают повышенный интерес у онкологов как удобная и более безопасная альтернатива внутривенным инфузиям 5-фторурацила (5-ФУ) – цитостатика, широко применяющегося при целом ряде онкологических заболеваний. Благодаря особенностям применения, удобству коррекции дозы и сниженной токсичности пероральные фторпиримидины демонстрируют не только клинические, но и экономические преимущества по сравнению с 5-ФУ. Неслучайно на XIII Съезде онкологов и радиологов Украины применению этой группы препаратов уделялось значительное внимание. В частности, на разных секциях съезда обсуждались результаты исследований зарубежных и украинских ученых, посвященных использованию перорального фторпиримидина тегифура.



В рамках секции «Проблемы и достижения абдоминальной онкологии» о перспективах использования перорального фторпиримидина тегифура (Фторафур®, АС «Гриндекс», Латвия) в составе режима TegOX при метастатическом колоректальном раке (мКРР) рассказала профессор Gunta Purkalne, руководитель онкологической клиники Pauls Stradins Clinical University Hospital (г. Рига, Латвия). Она напомнила, что в странах Центральной и Восточной Европы заболеваемость колоректальным раком (КРР) относительно высока и при этом характеризуется высокой смертностью. Более чем в половине случаев выявляется метастатическая форма заболевания, причем большинство метастазов изначально нерезектабельны. В Латвии заболеваемость раком прямой и ободочной кишки имеет тенденцию к повышению: в стране ежегодно выявляется около 1 тыс. случаев первичного КРР. По данным 2014 г., уровни заболеваемости и смертности от КРР составляют соответственно 57,3 и 34,6 случая на 100 тыс. населения (www.vmnvd.gov.lv). Причем смертность от этого заболевания в Латвии не только не снижается на протяжении последних 10 лет, но даже, наоборот, показывает незначительный рост. В то же время несколько увеличился показатель 5-летней выживаемости больных раком ободочной кишки.

Очевидно, что смертность от КРР зависит не только от стадии заболевания, но и от назначения адекватного лечения. Согласно международным рекомендациям, в 1-й линии химиотерапии мКРР применяется режим FOLFOX (оксалиплатин + 5-ФУ + лейковорин) или CapeOX (оксалиплатин + капецитабин) по возможности в сочетании с бевацизумабом. В случае если клетки опухоли имеют дикий тип гена KRAS/NRAS, возможно сочетание режима FOLFOX с цетуксимабом или панитумумабом.

Профессор G. Purkalne сообщила, что возглавляемая ею клиника обладает опытом лечения мКРР комбинацией тегифура (Фторафур®, АС «Гриндекс», Латвия) с оксалиплатином (TegOX). Основанием для выбора данной комбинации препаратов послужили результаты двух многоцентровых рандомизированных исследований (816 и 380 пациентов с мКРР), в которых было показано, что тегифур/урацил (300 мг/м²/день) в сочетании с лейковорином (75 или 90 мг/день) на протяжении 28 дней каждые 35 дней превышает по эффективности режим Мауо (внутривенный 5-ФУ в дозе 425 мг/м²/день в 1-5-й дни каждые 28 или 35 дней). В ходе этих двух исследований не обнаружено достоверных отличий в уровнях общего ответа между исследуемым режимом (12 и 11% соответственно) и режимом Мауо (15 и 9% соответственно). Показатели выживаемости в сравниваемых группах не отличались. При этом пероральный прием тегифура обеспечивал достоверно лучший профиль переносимости по сравнению с внутривенным 5-ФУ (K. Wellington, K. Goa; Drugs Aging, 2002).

Тщательное исследование перспектив применения пероральных цитостатиков данной категории пациентов очень актуально. Приблизительно в 40% случаев пациенты с мКРР старше 75 лет имеют многочисленные сопутствующие заболевания, которые зачастую не позволяют в полном объеме реализовать внутривенные

режимы химиотерапии. Кроме того, сами пациенты отдают предпочтение пероральной терапии, которая не сопряжена с дополнительными расходами и неудобствами (такими как установка центральных катетеров, продолжительные инфузии и т.д.).

На основании имеющихся научных данных под руководством профессора G. Purkalne латвийскими учеными было проведено собственное исследование по изучению эффективности, безопасности и переносимости режима TegOX. В исследование были включены 27 пациентов преимущественно пожилого возраста (60-70 лет) с цитологически подтвержденным диагнозом мКРР. Никто из пациентов ранее не получал ни хирургического лечения, ни химиотерапии, их состояние было достаточно хорошим (статус по ECOG 0 или 1). У 52% пациентов на момент включения в исследование диагностирована IV стадия заболевания. Более половины (n=14) пациентов имели первично-метастатический КРР, метастазы локализовались в основном в печени (32%), перитонеально (13%), абдоминально (4%), в легких (7%); также были включены пациенты с костными метастазами и с множественным метастатическим поражением, охватывающим два или более сайтов.

В рамках данного исследования пациенты получали внутривенно оксалиплатин в дозе 130 мг/м² в 1-й день каждого курса и перорально тегифур (Фторафур®, АС «Гриндекс», Латвия) 10 мг/кг дважды в сутки с 1-го по 14-й день с последующим перерывом на 1 неделю. Оценка токсичности проводилась после завершения каждого курса по международной шкале NCI CTC V2.0. Исследование подтвердило, что режим TegOX является эффективным и хорошо переносится пожилыми больными с мКРР. Наблюдавшиеся побочные эффекты были слабыми или средней выраженности и легко поддавались коррекции. Снижение дозы в связи с развитием побочных явлений позволило провести все запланированные курсы лечения в полном объеме без серьезных проблем. Кроме того, режим TegOX показал удобство в применении и экономическую эффективность.

Профессор G. Purkalne отметила, что, в соответствии с рекомендациями Национального института здоровья и качества медицинской помощи Великобритании (NICE), выбор режима терапии мКРР – внутривенный 5-ФУ либо пероральный фторпиримидин – должен осуществляться совместно пациентом и врачом, ответственным за лечение. Подчеркивается, что решение должно быть принято после информативной дискуссии между клиницистом и пациентом с учетом противопоказаний и профиля побочных эффектов, функционального состояния больного и его личных предпочтений.

На секции «Лучевая диагностика, лучевая терапия и ядерная медицина в онкологии» президент Украинского общества радиационных онкологов, руководитель научно-исследовательского отделения радиационной онкологии Национального института рака, доктор медицинских наук, профессор Валентина Степановна Иванкова рассказала о современных возможностях химиорадиотерапии рака шейки матки (РШМ). Она напомнила, что РШМ представляет собой одну из наиболее острых проблем онкогинекологии. В Украине РШМ занимает 5-е место в структуре онкологической заболеваемости среди



женщин, ежегодно регистрируется около 5 тыс. первичных случаев этого заболевания, заболеваемость колеблется от 18,7 до 20 случаев на 100 тыс. населения. Более чем в 70% случаев диагностируются инвазивные формы рака, из них свыше 20% – запущенные. При этом 46,7% всех заболевших – молодые женщины в возрасте от 15 до 49 лет. Все эти дан-

ные говорят об актуальности проблемы и необходимости поиска оптимальных путей терапии местнораспространенных форм заболевания.

В качестве основных методов лечения нерезектабельных, метастатических и диссеминированных форм РШМ используются лучевая и химиолучевая терапия. Лучевая терапия (ЛТ) в большинстве случаев является единственным возможным методом лечения пациенток с местнораспространенным заболеванием. Под руководством профессора В.С. Иванковой в течение многих лет исследуются возможности повышения эффективности ЛТ путем применения химиорадиомодификаторов при разных онкологических заболеваниях, в том числе при РШМ. Важное место среди радиомодификаторов занимают препараты фторпиримидинового ряда: 5-ФУ, капецитабин, а в последние годы – тегифур. В экспериментальных и клинических исследованиях установлено увеличение темпа и объема регрессии опухоли при использовании пролонгированных форм внутривенных инфузий 5-ФУ в процессе ЛТ. В то же время существенными недостатками пролонгированных инфузий 5-ФУ являются необходимость использования портативных внутривенных дозаторов и установки центрального венозного катетера, потребность пациента в постоянном наблюдении медицинского персонала, нарушение режима лечения в результате токсических проявлений, а при развитии серьезных осложнений – ухудшение качества жизни больных.

Для устранения перечисленных недостатков были созданы препараты фторпиримидинового ряда, обладающие принципиально новым механизмом действия. По своему эффекту они имитируют пролонгированные инфузии 5-ФУ, но обладают сниженным уровнем токсичности и применяются перорально. После приема они постепенно метаболизируются в 5-ФУ двумя различными механизмами: первый реализуется в печени за счет окисления при участии цитохрома р450, второй метаболический путь потенцируется растворимыми ферментами тимидин- и уридинфосфорилазой. Концентрация этих ферментов в тканях некоторых опухолей намного выше, чем в здоровых тканях организма, в результате преобразование препарата в 5-ФУ происходит преимущественно в опухоли. Более высокая концентрация 5-ФУ в опухолевой ткани снижает токсические эффекты лечения.

Известно, что ЛТ повышает содержание тимидин- и уридинфосфорилазы в опухоли, но не в здоровых тканях. По данным J. Shuller и соавт. (2000), облучение повышает концентрацию этих ферментов в опухоли более чем в 20 раз, тогда как в здоровой облученной ткани – примерно в 3 раза. Это явление служит основанием для применения пероральных фторпиримидинов в качестве радиомодификаторов.

Профессор В.С. Иванкова представила результаты собственного исследования эффективности перорального фторпиримидина тегифура (Фторафур®, АС «Гриндекс», Латвия) в качестве радиомодификатора у пациенток с РШМ. Участницы исследования были разделены на 4 группы, из них в 3 исследуемые группы вошли 220 и в контрольную – 78 пациенток. Всем больным проводили облучение до суммарной очаговой дозы 77-86 Гр и 54-60 Гр. Пациентки 1-й группы (n=70) получали ЛТ на фоне радиомодификатора цисплатина (30 мг/м² 1 раз в неделю в/в капельно). Пациенткам 2-й группы (n=82) ЛТ проводилась на фоне тегифура (250 мг/м² каждые 12 ч перорально). Пациенткам 3-й группы (n=68) ЛТ проводилась в сочетании с гидроксимочевинной в радиомодифицирующей дозе (40 мг/м² внутрь 1 раз в 3 сут). Контрольная группа (n=78) получала ЛТ по радикальной программе в стандартном режиме без использования радиомодификаторов. Всем больным выполняли комплексное обследование до начала и на различных этапах лечения с оценкой функциональной способности мочеточников и почек и эффективности лечения. В качестве дополнительного метода оценки эффективности консервативного лечения РШМ использовали динамику молекулярно-генетических

Таблица. Схема TegOX химиотерапии метастатического колоректального рака

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21
Оксалиплатин 130 мг/м² в/в	✓																				
Тегифур (Фторафур®) 10 мг/кг* 2 р/день перорально	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓							

Перерыв 7 дней

* Г. Пуркальне, В. Козировскис, А. Гериня-Берзиня, Л. Юргинауска, С. Хаснере.

Tegafura un Oxaliplatin kombinācijai terapija (TegOX) pacientiem ar metastātisku kolorektālu vēzi. Latvijas Arsts, 2016, 1:46-47 lpp.

параметров опухоли, полученных с помощью проточной цитофлуориметрии, сопоставляя полученные данные с клиническими и морфологическими. Несбалансированный состав ДНК в ядрах опухолевых клеток и степень их плоидности характеризуют пролиферативную активность и агрессивность злокачественного новообразования. Реакцию опухоли на цитостатическую терапию определяли с помощью ПЦР по данным биопсийного материала отдельно для анеуплоидных и диплоидных клеток. Все обследования проводили до лечения, после 1-го этапа химиолучевой терапии и после полного курса лечения.

По завершении лечения частота достижения полных регрессий была выше во всех исследуемых группах (39,1% на фоне цисплатина, 38,5% на фоне тегафура, 30% на фоне гидроксимочевины) по сравнению с контрольной (22,2%). Динамика показателей ДНК-статуса опухолевых клонов, по данным проточной цитофлуориметрии, коррелировала с клиническими данными в ответ на цитотоксическую терапию. У больных из исследуемых групп химиолучевые проявления общей и местной токсичности, превышающие 2-ю степень по выраженности, не наблюдались. Учитывая вероятность увеличения местной и общей токсичности в ходе химиолучевой терапии у больных местнораспространенным РШМ, были разработаны технологии комплексной профилактики и лечения побочных эффектов цитостатической терапии.

Подводя итоги, профессор В.С. Иванкова подчеркнула, что применение радиомодификаторов у больных РШМ позволяет увеличивать темпы и объем регрессии карцином шейки матки в 2,7 раза при проведении ЛТ на фоне тегафура и в 2,5 раза – на фоне цисплатина. При печеночной, сердечной и особенно почечной недостаточности применение цисплатина приходится ограничивать. Применение пероральных фторпиримидинов в радиомодифицирующих дозах продлевает безрегрессивное течение заболевания, уменьшает возникновение регионарных метастазов и местных рецидивов, тем самым улучшая результаты лечения больных и значительно повышая качество жизни.



Результаты фундаментальных исследований в их взаимосвязи с практической медициной обсуждались на секции «Концептуальные вопросы экспериментальной и фундаментальной онкологии». Экспериментальная онкология в решении проблем трансляционной медицины». В частности, были озвучены результаты интересного исследования украинских ученых, демонстрирующие особенности воздействия пероральных фторпиримидинов на уровне опухолевой клетки. В докладе «Возможности коррекции уровней внутриклеточного генерирования NO при лечении больных раком прямой кишки» доцент кафедры онкологии Ивано-Франковского национального медицинского университета, кандидат медицинских наук Владимир Владимирович Голотюк отметил, что ЛТ как самостоятельный метод лечения или в сочетании с химиотерапией достоверно влияет на эффективность лечения рака прямой кишки. Наибольшую эффективность ЛТ проявляет в неoadjuвантном режиме, при этом у 18-47% больных опухоль малочувствительна к облучению. Повысить чувствительность опухоли к ЛТ позволяет полирадиомодификация. К настоящему времени накоплен положительный опыт проведения ЛТ в сочетании с локальной сверхвысоко-частотной гипертермией, гипергликемией, криодеструкцией, гипербарической оксигенацией, синглетно-кислородной терапией, местным использованием электроакцепторных соединений. Среди разнообразных методов, повышающих эффективность ЛТ, в качестве радиосенсибилизаторов авторами исследовался тегафур (Фторафур®, АС «Гриндекс», Латвия).

Докладчик напомнил, что при пероральном применении тегафура достигается концентрация действующего вещества в плазме крови, аналогичная таковой при внутривенных пролонгированных 24-часовых инфузиях 5-ФУ. Наличие липофильной тетрагидрофурановой группы в составе действующего вещества 5-фтор-1-(тетрагидро-2-фурил)урацила обеспечивает быстрое прохождение через биологические мембраны, распространение в тканях и проникновение через гематоэнцефалический барьер, поскольку липофильность тегафура в 250 раз превышает таковую у 5-ФУ. Тегифур может рассматриваться не только как транспортная форма флуороурацила. Благодаря влиянию тимидин- и уридинфосфорилазы образование активного метаболита 5-ФУ происходит в значительно больших концентрациях именно в опухолевой ткани; содержание этих ферментов дополнительно повышается под воздействием облучения. Механизм цитотоксического или противоопухолевого действия тегафура обусловлен нарушением

синтеза ДНК и РНК. Наиболее чувствительными к облучению являются опухолевые клетки в фазе митоза (М) и премитоза (G2), тогда как тегафур воздействует в фазах G1 и S – таким образом обеспечивается взаимодополняющее действие химио- и лучевой терапии.

В настоящее время доказано, что оксид азота (NO) проявляет цитотоксическое действие за счет стимуляции некроза и апоптоза. Известна способность NO стимулировать образование активных форм азота и кислорода, усиливая оксидативный стресс. Кроме того, повышение концентрации NO приводит к усилению экспрессии p53, p21 и рецепторов TNF-α, активации митохондриального сигнального пути, апоптоза путем блокирования цитохром-С-оксидазы митохондрий и окисления тиолов митохондриальных мембран. Под воздействием NO снижается экспрессия белков семейства Bcl-2, ингибирование NFκB, активация каспаз, а также происходит прямое повреждение молекул ДНК. Стимуляция продукции NO в опухолевых клетках создает условия для радиосенсибилизации.

Докладчик представил результаты исследования, в котором 45 мужчин и женщин с раком прямой кишки (возраст 62±1,8 года) были разделены на три группы и соответственно получали предоперационный курс ЛТ в дозе 40 Гр как самостоятельный метод лечения, в сочетании с тегафуром (Фторафур®, АС «Гриндекс», Латвия) либо комбинацией тегафура с L-аргинина гидрохлоридом. Через 4-5 недель после завершения терапии пациентам с аденокарциномой прямой кишки II-III стадий

проводилось хирургическое лечение. При внутривенном введении L-аргинин обеспечивает непосредственное повреждение макромолекулярных структур опухоли пероксинитритом и путем индукции апоптоза в опухолевых клетках, а также увеличивает радиочувствительность гипоксических участков опухоли за счет вазодилатирующего свойства NO, повышая оксигенацию в зоне облучения. В итоге показано, что под воздействием комбинации тегафура с L-аргинина гидрохлоридом повышалась продукция NO нейтрофилами крови, более эффективно по сравнению с другими группами в опухолевой ткани усиливалась экспрессия проапоптотического маркера Вах, уменьшались уровни экспрессии маркера неоплазии и маркера пролиферации Ki-67. В целом результаты лечения в группе больных, получавших ЛТ в сочетании с полирадиомодификацией тегафуром и L-аргинина гидрохлоридом, были наиболее многообещающими.

Таким образом, зарубежные и украинские исследования демонстрируют, что тегафур (Фторафур®, АС «Гриндекс», Латвия) может быть удобной, эффективной и экономически выгодной альтернативой внутривенному 5-ФУ, а также с успехом использоваться в качестве радиомодификатора при проведении ЛТ онкологическим больным с опухолями разной локализации.

Подготовила Катерина Котенко



Информация для профессионалов охраны здоровья

ФТОРАФУР®

Tegafur 400 mg

Тегифур в комбинации с оксалиплатином является эффективной, хорошо переносимой, удобной и фармакоэкономически выгодной терапией при лечении метастатического колоректального рака*

* Терапия тегифуром в комбинации с оксалиплатином (ТегОХ) для пациентов с метастатическим колоректальным раком. Г. Пуркале, В. Коларовски, А. Геринг-Берзин, Л. Юргинска, С. Хаснере Университетская клиника больницы им. П. Страдыня



Оригинальный препарат

Регистрационное свидетельство UA/3583/01/01 от 19.05.2015 до 19.05.2020. Информация о лекарственных средствах Фторафур®. Состав: 1 капсула твердая содержит 400 мг тегифура. Показания: Рак толстой и прямой кишки, желудка, молочной железы, рак шейки матки, кожные лимфомы. Категория отпуска: По рецепту. Изготовитель: АС «Гриндекс», Латвия. Полная информация содержится в Инструкции для медицинского применения Фторафур®. Информация предназначена для распространения на специализированных конгрессах, конференциях, симпозиумах и семинарах для профессионалов охраны здоровья.

Проверено временем Доказано жизнью



©Grindex, 2016

Представительство АС «Гриндекс» в Украине
03150, г. Киев, ул. Тверская, 2, офис 261
Телефон/факс: +38 (044) 498-42-30
E-mail: grindex@ukr.net



Здоровье. Традиции. Качество