

ПЕРСПЕКТИВИ ЗАСТОСУВАННЯ ФТОРАФУРУ ПРИ КОМБІНОВАНОМУ ЛІКУВАННІ ЛОР-ОНКОЛОГІЧНИХ ХВОРИХ

*Від. онкопатології ЛОР-органів (кер. – проф. Е.В. Лукач)
ДУ “ Інститут отоларингології ім. проф. О.С. Коломійченка АМН України”
(дир. – чл.-кор. АМНУ, проф. Д.І. Заболотний)*

Протипухлинні препарати все ширше застосовуються в клініці. В процесі лікування онкологічних хворих на тому чи іншому етапі розглядається питання про доцільність хіміотерапії. У зв'язку з цим розрізняють два види хіміотерапії: ад'ювантна та неоад'ювантна. При ад'ювантній хіміотерапії проводиться допоміжне лікування, що доповнює хірургічне та променеве. Метою ад'ювантної терапії є ерадикація або тривале пригнічення мікрометастазів раку після видалення первинної пухлини чи променевого виліковування. В 80-х роках виникло уявлення про неоад'ювантну хіміотерапію, яка призначається до операції або опромінювання. При цьому ставиться мета – зменшити масу новоутворення і тим самим обсяг хірургічного втручання. При наступному гістологічному дослідженні видаленої пухлини можливо оцінити ступінь лікувального патоморфозу, спричиненого хіміопрепаратом, і таким чином визначити чутливість новоутворення до протипухлинного засобу.

В лікуванні онкологічних хворих аналог піримідину – 5-фторурацил (5-ФУ) показав хорошу лікувальну ефективність, тому його залучають майже у всі схеми терапії при раку протягом 50 років. 5-ФУ метаболізується в печінці, причому 20% препарату виводиться у незмінному вигляді через нирки. Через 10-20 хв після внутрішньовенного введення концентрація його зменшується в 2 рази, а через 3 год препарат практично не визначається в крові. Доведено, що, порівняно з болюсним введенням, інфузія фторурацилу супроводжується знижен-

ням частоти і тяжкості гематологічних та гастроінтестинальних ускладнень і, за даними деяких авторів, сприяє підвищенню ефективності лікування (7-8).

Сучасні режими хіміотерапії вимагають проведення інфузій протягом багатьох годин з використанням підключичних катетерів або порт-систем, інфузоматів і т.д. Але недоліки інфузійного методу полягають в необхідності повторних сеансів внутрішньовенного введення препарату і у виникненні побічних ускладнень у вигляді флебітів та тромбозів.

Альтернативою цього є призначення хіміопрепаратів у вигляді таблеток або капсул. Застосування таких форм ліків більш перспективно, тому що при збереженні лікувальної активності існує менший ризик розвитку побічних ускладнень і є можливість проводити терапію амбулаторно, економити час медичного персоналу. Тому більш результативною була ідея створення транспортної форми 5-ФУ. Використання цієї форми повинно було привести до створення більш високої концентрації 5-ФУ і його метаболітів в клітинах-мішенях. Такою транспортною формою 5-фторурацилу став фторафур (ФТ) (тегафур, компанії «Grindex», Латвія).

У 1967 р. фторафур синтезовано в Латвії і впроваджено в клінічну практику у 1980 р. Фторафур добре всмоктується в шлунково-кишковому тракті (ШКТ), містить ліпофільну тетрафуранову групу, тому проникає через мембрану клітин, а також гематоенцефалічний бар'єр. Завдяки всмоктуванню в ШКТ фторафур можна приймати

всередину у вигляді капсул. Ліцензію на препарат придбали японські дослідники. В Японії та південно-східній Азії препарат широко застосовується під назвою тегафур. Японські дослідники внесли великий вклад у вивчення фторафуру як в експерименті, так і в рандомізованих дослідженнях. Вони активно використовують препарат, на основі тегафуру було створено ряд інших лікарських засобів (UFT і S1).

Т.А. Апініс, Д.В. Мейрена, А.П. Гілев та співавтори ще в 1977 р. довели, що після приймання всередину фторафур, проникаючи через гематоенцефалічний бар'єр, накопичується у великих концентраціях в тканинах різних пухлин головного мозку. Тому за допомогою фторафуру можна лікувати пацієнтів як з метастазами новоутворень в мозок, так і з пухлинами мозку.

Після перорального введення фторафур перетворюється в активний метаболіт двома шляхами. Перший шлях – це окислення фторафуру в печінці під дією цитохрому P450, інший шлях – гідроліз фторафуру за рахунок внутрішньоклітинної активації під дією тимідинфосфорилази (ТФ) і уридинфосфорилази (Au et al., 1979), що свідчить про тумораактивований механізм дії препарату. Концентрація ТФ в новоутворенні (рак області голови і шиї, молочної залози, нирок та ін.) суттєво вища, ніж у нормальній тканині. Тому утворення активного метаболіту 5-ФУ відбувається в значно більших концентраціях саме в пухлині. Ця обставина визначає низьку системну токсичність і високу протипухлинну активність фторафуру. 5-ФУ, що утворився, перетворюється в 5-фтордезоксиринидинмонофосфат (FdUMP), який пригнічує тимідилатсинтезазу, що викликає протипухлинний ефект. Фармакокінетика фторафуру забезпечує наявність постійної концентрації 5-ФУ подібно тій, яка спостерігається і при тривалій інфузії 5-ФУ.

Дослідження деяких авторів дозволяють припустити, що при низькій концентрації фторафуру утворення 5-ФУ відбувається в печінці (вплив цитохрому P450), а при високих концентраціях – за рахунок внутрішньоклітинної активації (вплив ТФ). При цьому обидва механізми можуть працювати послідовно, забезпечуючи трива-

ле збереження концентрації 5-ФУ. Препарат інактивується під впливом фермента дигідродіпіримідин-дегідрогенази (ДПД). Фторафур має 100% біодоступність.

В рандомізованих міжнародних дослідженнях отримано позитивні результати застосування фторафуру в різних протоколах хіміотерапії хворих на рак. Враховуючи механізм протипухлинної дії, можна вважати, що цей антиметаболіт з групи фторпохідних для перорального прийому здатний замінити тривалі інфузії 5-ФУ.

С.Л. Гуторив у 2007 р. опублікував літературний огляд про використання фторафуру в клінічній практиці. Базуючись на даних літератури щодо ефективності фторафуру при різних злоякісних захворюваннях, автор приводить результати лікування хворих на рак області голови та шиї. Згідно з цим оглядом, за даними Gonzales-Baron (1990), у 36 з 39 осіб із злоякісними новоутвореннями області голови та шиї проведено два курси неоад'ювантної хіміотерапії за схемою: фторафур по 1000 мг/м² в 1-21-й дні та цисплатин по 100 мг/м² в перший день кожного 4-тижневого циклу. Після двох циклів виконували операцію і/або променевою терапією. Загальний об'єктивний ефект лікування складав 94%, включаючи повну регресію пухлини у 22% пацієнтів. Побічні реакції терапії були помірними.

Цікаві дані наводить Л.В. Платинський (2008) з ДУ РОНЦ ім. М.М. Блохіна, використовуючи комбінацію фторафуру в дозі 1200 мг/добу протягом 14 днів, цисплатини на 2-й день лікування – 70 мг/м² в/в і паклітакселу в 1-й день лікування – 125-140 мг/м² в/в при новоутвореннях голови і шиї. Загальний об'єктивний ефект складав 63,6%, стабілізація процесу відмічалася у 9,1% хворих, прогресування – у 27,3%.

Фторафур посилює дію інших протипухлинних препаратів, він сумісний з циклофосфаном, метотрексатом, доксорубіцином, мітоміцином. В процесі тривалого лікування фторафуром необхідно контролювати показники крові. Застосування препарату допускається не раніш, ніж через 1 місяць після попереднього променевого та хіміотерапевтичного лікування.

В нашій клініці є значний досвід проведення різних видів хіміотерапії. Почина-

ючи з 1975 р., на базі відділу онкопатології ЛОР-органів Інституту отоларингології ми призначаємо хіміотерапію ЛОР-онкохворим, котрі страждають на ракові і неепітеліальні новоутворення області голови та шиї.

Для визначення ефективності фторафуру в неoad'ювантному режимі виконано динамічне спостереження при комбінованому лікуванні за 39 ЛОР-онкологічними первинними хворими у віці від 39 до 72 років з раковими пухлинами ЛОР-локалізації. Серед них було 27 чоловіків та 12 жінок (2,25:1). На мал. 1 представлено розподіл онкологічних хворих за локалізацією пухлини.

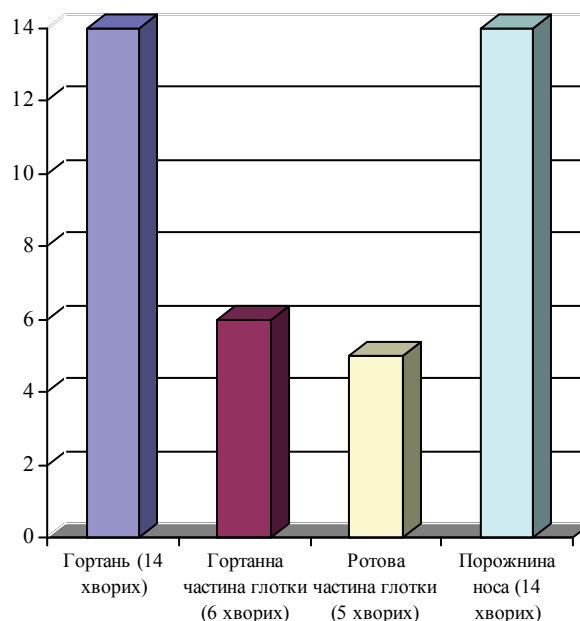
В таблиці приведено розподіл обстежуваних пацієнтів за класифікацією TNM.

Схема лікування. У хворих проведено 2 курси неoad'ювантної хіміотерапії з інтервалом між ними – 3 тижні за схемою: 1200 мг фторафуру з 1 по 21-й дні, 350 мг/м² карбоплатини в 1-й день. Після зазначеної хіміотерапії призначалось опромінювання і/або операція. Під час променевої терапії по розщепленому сценарію 45 Гр пацієнти приймали фторафур – 1200 мг на добу сумарною дозою 26,0 Гр. Результати комбінованого лікування оцінено у 39 хворих. Загальний об'єктивний ефект складав 87,4%, включаючи повний регрес пухлини у 30,8% обстежених, частковий – у 53,8%, стабілізацію – у 12,8 %, прогресування – у 2,6% (мал. 2).

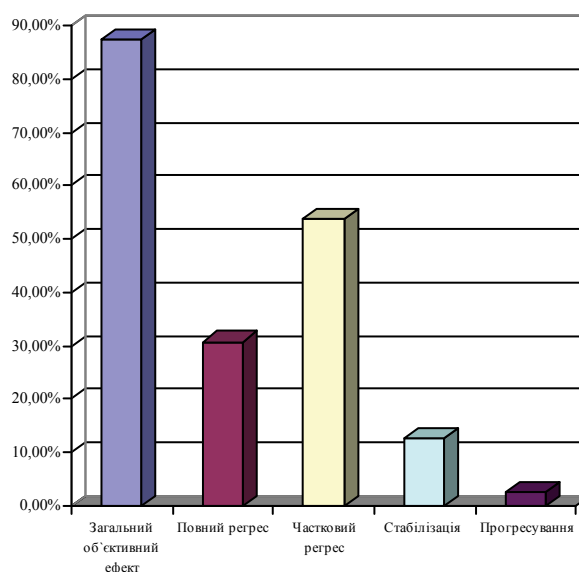
Стадії TNM	Число хворих
T ₂ N ₀ M ₀	6
T ₂ N ₁ M ₀	2
T ₂ N ₃ M ₀	2
T ₃ N ₀ M ₀	13
T ₃ N ₁ M ₀	3
T ₃ N ₂ M ₀	6
T ₄ N ₀ M ₀	4
T ₄ N ₂ M ₀	2
T ₃ N ₃ M ₀	1

За шкалою критеріїв токсичності CTC NCIS було відмічено низький ступінь побічної дії фторафуру. Таким чином, застосування фторафуру в комплексному лікуванні ЛОР-онкологічних хворих, за нашими да-

ними, мало значний терапевтичний ефект, аналогічний отриманому Gonzalez-Baron та співавторами (1990), що демонструє доцільність клінічного призначення цього препарату. Простота використання та відсутність тривалих інфузій, а також доступна вартість фторафуру сприятиме більш широкому його впровадженню в практику охорони здоров'я.



Мал. 1. Розподіл онкологічних хворих за локалізацією пухлини.



Мал. 2. Результати комбінованого лікування.

Висновки

1. Проведені дослідження в схемах терапії вказують на високу ефективність комбінованого лікування ЛОР-онкохворих із залученням фармакоекономічного препарату «Фторафур».

2. Пероральна форма фторафуру дозволяє ефективно використовувати препарат при комбінованому лікуванні ЛОР-онкологічних хворих як в стаціонарі, так і амбулаторно і таким чином покращувати якість життя пацієнтів.

1. Апинис Т.А., Мейрена Д.В., Гилев А.П. и соавт. Экспериментальная и клиническая фармакология. – Рига: Зинатне, 1977. – Вып. 7. – С. 93-99.
2. Гарин А.М. Современные противоопухолевые препараты // Лечение генерализованных форм опухолевых заболеваний / Под ред. Н.Н. Блохина. – М.: Медицина, 1976. – С. 51-63.
3. Гуторов С.Л. Фторафур. Перспективы применения в современной онкологии // Современная онкология. – 2007. – Т. 9, №1.
4. Платинский Л.В. Применение фторафура в химиотерапии злокачественных опухолей // Современная онкология. – 2008. – Т.10, №2. – С. 85-88.
5. Au J.L., Wu A.T. Pharmacokinetics and metabolism of fluorouracil in man // Cancer treat. Rep. – 1979; 63-343-350.
6. Gonzalez-Baron M., Vicente J. et al. Phase II trial of cisplatin and tegafur as initial therapy in squamous-cell carcinoma of the head and neck // Am. J. Clin. Oncol. – 1990, 13-(4): 312-314.
7. Meta-Analysis Group in Cancer. Efficacy of intravenous continuous infusion of fluorouracil compared with bolus administration in advanced colorectal cancer // J. Clin. Oncol. – 1998; 16: 301-308.
8. Meta-Analysis Group in Cancer. Toxicity of fluorouracil in patients with advanced colorectal cancer // J. Clin. Oncol. – 1998; 16:3537-3541.
9. Yanagi H., Kusunoki M., Yoshikawa R. et al. Dual antitumor effect of 5-fluorouracil on the cell cycle in colorectal carcinoma cells: a novel target mechanism concept for pharmacokinetic modulating chemotherapy // Cancer Res. – 2001; 61:1029-1037.
10. Yoshikawa R., Kusunoki M., Yanagi H. et al. New chemotherapeutic strategy for colorectal cancer by “pharmacokinetic modulating chemotherapy (PMC) @ // Proc. Am. Soc. Clin. Oncol. – 2001; 20:3085a.

Надійшла до редакції 05.12.08.

© Е.В. Лукач, 2008