

Донецкий областной  
противоопухолевый центр,  
Донецк, Украина

**Ключевые слова:** рак  
молочной железы, метастазы,  
полихимиотерапия, Фторафур,  
эффективность, токсичность.

## ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ФТОРАФУРА В КОМБИНИРОВАННЫХ СХЕМАХ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

**Резюме.** Проанализированы эффективность и токсичность применения препарата Фторафур в полихимиотерапии (схемы CMF и CAF, комбинация с паклитакселом) больных с диссеминированным раком молочной железы. Показано, что пероральное применение капсулированного Фторафура является результативным, низкотоксичным и позволяет избежать неудобств, связанных с длительной инфузией флуороурацила.

В последние годы достигнут прогресс в лечении больных раком молочной железы (РМЖ). Это касается не только увеличения продолжительности жизни больных, но и улучшения ее качества. Прогресс в лечении при РМЖ связывают с широким использованием комплексного метода лечения, которое включает наряду с локальным воздействием (хирургия, лучевая терапия (ЛТ)) и общее — химио- и гормонотерапию (ХТ, ГТ) [2, 3, 6, 7, 15].

Основная цель работы, проведенной в Донецком областном противоопухолевом центре, заключалась в изучении эффективности и токсического профиля препарата Фторафур® (Тегафур, «Grindeks») в комбинации с циклофосамидом (Цф), метотрексатом (Мт) (схема CMF), в комбинации с доксорубицином (Докс) и Цф (схема CAF), а также в комбинации с паклитакселом.

Фторафур [R,S-1-(tetrahydrofuran-2-yl)-5-FU] представляет собой транспортную форму флуороурацила (ФУ). После приема внутрь превращение неактивного Фторафура в активный метаболит (ФУ) осуществляется двумя путями. Первый реализуется в печени за счет окисления при участии цитохрома P450, второй — за счет внутриклеточной активации гидролиза Фторафура под действием тимидинфосфорилазы (ТФ) и уридинфосфорилазы [11]. Механизм образования ФУ под действием ключевого фермента — ТФ представляет наибольший интерес. Известно, что концентрация ТФ в опухоли (РМЖ, рак толстой кишки, почки, области головы и шеи, поджелудочной железы и др.) существенно выше, чем в неизменной ткани. Поэтому образование активного метаболита — ФУ происходит в более высоких концентрациях именно в опухолевых клетках [1, 8, 16]. Это обстоятельство должно определять низкую системную токсичность и высокую противоопухолевую активность Фторафура. Образовавшийся ФУ превращается в 5-фтордезоксинуридинмонофосфат, который ингибирует тимидилатсинтетазу, что лежит в основе противоопухолевого эффекта. Фармакокинетика Фторафура обеспечивает наличие постоянной невысокой концентрации ФУ подобно таковой

при длительной инфузии ФУ [9, 10, 13]. Преимуществом Фторафура по сравнению с ФУ является хорошая всасываемость в желудочно-кишечном тракте, что позволило разработать весьма популярную лекарственную форму для перорального применения — мягкие желатиновые капсулы, содержащий Фторафур в порошкообразном состоянии [4, 12, 14, 17].

В соответствии с целью и задачами исследования были сформированы 3 рандомизированные группы: группа 1 — больные, которые принимали Цф, Мт и Фторафур; группа 2 — больные, которые принимали Докс, Цф и Фторафур; группа 3 — больные, которые принимали паклитаксел и Фторафур (табл. 1).

Таблица 1  
Характеристика больных с диссеминированным РМЖ,  
подвергшихся комплексному лечению (n = 46)

Клинические данные	Группа 1 (n = 21), n (%)	Группа 2 (n = 11), n (%)	Группа 3 (n = 14), n (%)
Общее состояние (по шкале ВОЗ):			
0	0 (0)	0 (0)	0 (0)
1	11 (52)	5 (46)	8 (57)
2	9 (43)	4 (36)	5 (36)
3	1 (5)	2 (18)	1 (7)
4	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Преимущественная локализация метастазов (М):			
кости	11 (57)	3 (27)	6 (43)
печень	6 (27)	4 (36)	4 (29)
легкие	4 (25)	3 (27)	5 (36)
кожа	6 (29)	3 (27)	2 (14)
лимфоузлы	17 (65)	6 (55)	7 (50)
Количество метастатических очагов до начала лечения:			
1–2	3 (15)	1 (9)	2 (14)
3–4	11 (52)	4 (36)	5 (36)
≥ 5	7 (33)	6 (55)	7 (50)

Комплексное лечение проведено у 46 больных с верифицированным диссеминированным РМЖ. До начала лечения диагноз подтвержден цитологическим исследованием тонкоигольного пункционного биоптата из первичной опухоли и регионарных лимфатических узлов. Для определения распространенности опухолевого процесса выполняли маммографию, УЗИ молочной железы, печени и органов малого таза, радионуклидное исследование костей скелета, рентгенографию органов грудной клетки. Гистологический тип опухоли оценивали по Международной гистологической классификации

ции опухолей молочной железы (ВОЗ, 2003). Средний возраст пациенток в группах составил: группа 1 — 56 лет (от 39 до 73), группа 2 — 53 года (от 38 до 68), группа 3 — 55 лет (от 37 до 73).

Общее состояние больных во всех группах расценено как весьма отягощенное как минимум в половине случаев: 48% больных в группе 1, 54% — в группе 2 и 43% — в группе 3 имели общий статус по шкале ВОЗ «2 или 3». Весьма существенно, что значимое количество больных (33% в группе 1, 55% в группе 2 и 50% в группе 3) имели 5 метастатических очагов и более. Характеристика преимущественной локализации М и количества метастатических очагов до начала лечения показывает, что в группах отмечали значительную частоту М в лимфатических узлах (65% в группе 1, 55% в группе 2 и 50% в группе 3), костях (57, 27 и 43%), реже — в коже (29, 27 и 14%), легких (25, 27 и 36%) и печени (27, 36 и 29% соответственно) (см. табл. 1).

Данные табл. 2 дают представление о характере предшествующих методов лечения во всех группах. ЛТ в анамнезе отмечена у 81% больных в группе 1, 73% — в группе 2 и 57% — в группе 3. Были проведены операции у 95% больных в группе 1, 82% — в группе 2 и 100% — в группе 3. Адювантную ГТ антиэстрогенами ранее получали 29% больных в группе 1 и по 36% больных в группе 2 и 3; лечебную ГТ — 57, 54 и 50% пациенток соответственно. Адювантную ХТ проводили у 19% больных в группе 1, 18% в группе 2 и 21% в группе 3; лечебную ХТ — у 9, 18 и 7% соответственно.

**Таблица 2**  
Предшествующее лечение больных с прогрессированием диссеминированного РМЖ

Метод лечения	Группа 1 (n = 21)		Группа 2 (n = 11)		Группа 3 (n = 14)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
ЛТ	17	81	8	73	8	57
Операция	20	95	9	82	14	100
ГТ: адъювантная лечебная	6	29	4	36	5	36
ХТ: адъювантная лечебная	2	57	6	54	7	50
ХТ: адъювантная лечебная	4	19	2	18	3	21
ХТ: адъювантная лечебная	2	9	2	18	1	7

Лечение в сравниваемых группах проводили циклами в интермиттирующем режиме: **группа 1** — Цф 600 мг/м<sup>2</sup> внутривенно 1-, 8-й дни, Мт 40 мг/м<sup>2</sup> внутривенно 1-, 8-й дни, Фторафур 750 мг/м<sup>2</sup>/сут внутрь ежедневно 1–14-й дни; **группа 2** — Докс 50 мг/м<sup>2</sup> внутривенно 1-й день, Цф 500 мг/м<sup>2</sup> внутривенно 1-й день, Фторафур 750 мг/м<sup>2</sup>/сут внутрь ежедневно 1–14-й дни; **группа 3** — паклитаксел 175 мг/м<sup>2</sup> внутривенно 1-й день, Фторафур 750 мг/м<sup>2</sup>/сут внутрь ежедневно 1–14-й дни [5, 6]. Повторение курса каждые 3 нед.

Терапию во всех группах проводили минимум 2 курса. В случае прогрессирования больных исключали из исследования. При полном, частичном регрессе, стабилизации процесса лечение продолжали минимум до 6 курсов. Всего было проведено 120 курсов в группе 1, 60 — в группе 2 и 82 — в группе 3. Общее количество составило 262 курса.

Результаты применения исследуемых схем ХТ представлены в табл. 3, эффективность лечения и токсичность ХТ оценивали у всех больных.

**Таблица 3**  
Результаты комплексного лечения больных с диссеминированным РМЖ

Критерий эффективности	Группа 1 (n = 21)		Группа 2 (n = 11)		Группа 3 (n = 14)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Объективный ответ	7	33	4	36	5	36
Полный регресс	3	14	2	18	2	14
Частичный регресс	4	19	2	18	3	22
Стабилизация	10	48	5	46	7	50
Клинически значимый эффект	17	81	9	82	12	86
Прогрессирование	4	19	2	18	2	14

В нашем исследовании объективный ответ на лечение в группах оказался практически идентичным, несмотря на различие в предложенных схемах ХТ: в группе 1 — 33%, в группах 2 и 3 — по 36%. Полный регресс опухолевых очагов отмечен в группе 1 у 14% больных, в группе 2 — у 18%, в группе 3 — у 14%; частичный регресс — в 19, 18 и 22% случаев соответственно. Стабилизация процесса зарегистрирована в группе 1 в 48%, в группе 2 — в 46%, в группе 3 — в 50% случаев. Клинически значимый эффект (полный + частичный регресс + стабилизация процесса) составил таким образом 81, 82 и 86% соответственно, то есть фактически не отличался. Во всех группах отмечен регресс метастатических очагов в коже, лимфоузлах и висцеральных органах. М в плевре (экссудативный плеврит), брюшине (асцит) и костях оценивали как неизмеримые и поэтому не рассматривали. В группах не зарегистрированы летальные исходы, связанные с токсичностью препарата.

Динамика общего состояния больных представлена в табл. 4.

**Таблица 4**  
Динамика общего состояния (по ECOG) больных с диссеминированным РМЖ

Общее состояние (по ECOG)	Группа 1 (n = 21)		Группа 2 (n = 11)		Группа 3 (n = 14)							
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения						
	абс.	%	абс.	%	абс.	%						
0	0	0	3	14	0	0	1	9	0	0	2	14
1	11	52	14	67	5	46	7	64	8	57	8	57
2	9	43	3	14	4	36	2	18	5	36	3	21
3	1	5	1	5	2	18	1	9	1	7	1	7
4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Анализ данных показывает, что если до лечения градация 2-й степени (по ECOG) имела место у 43% больных в группе 1, то после лечения — только у 14% (состояние больных улучшилось); в группе 2 — у 36% до и у 18% после лечения, а в группе 3 — у 36 и 21% соответственно. Больных с 4-й степенью общего состояния не было ни в одной группе ни до, ни после лечения. У больных, имевших исходно удовлетворительное состояние (1-я степень), изменений общего состояния не отмечено, что свидетельствовало в первую очередь об отсутствии сколько-нибудь значимого влияния токсического действия химиопрепаратов на самочувствие больных.

Переносимость комбинированной терапии с использованием Фторафура проанализирована на основе использования шкалы NCIC-CTC. Данные табл. 5 позволяют отметить, что те или иные побочные гематологические эффекты зарегистрированы во всех группах больных, но только в слабо выраженной (I–II) степени.

**Таблица 5**  
Побочные гематологические эффекты у больных с диссеминированным РМЖ

Побочные эффекты	Степень	Группа 1 (n = 21)		Группа 2 (n = 11)		Группа 3 (n = 14)	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%
Лейкопения	I–II	7	33	4	36	5	36
Нейтропения	I–II	6	29	4	36	4	29
Повышение уровня трансаминаз	I–II	3	14	2	18	2	14
Повышение содержания билирубина	I–II	3	14	1	9	1	7

Спектр таких эффектов был представлен лейкопенией — у 33% в группе 1 и у 36% в группах 2 и 3; нейтропенией — у 29% в группах 1 и 3, у 36% в группе 2; повышением уровня трансаминаз — у 14% в группах 1 и 3, у 18% в группе 2; билирубинемией — у 14, 9 и 7% в группах 1, 2, 3 соответственно. В случаях, когда гематологическая токсичность II степени повторялась при последующих циклах доза Цф была снижена на 25%. Следует подчеркнуть, что лейкопения IV степени с фебрильной нейтропенией не была зарегистрирована ни в одном случае. Таким образом, ни одна из исследованных комбинированных схем ХТ с использованием Фторафура не вызывала существенных побочных гематологических эффектов. Наиболее частыми негематологическими токсическими эффектами были астения, диарея, тошнота и рвота (табл. 6).

**Таблица 6**  
Побочные негематологические эффекты комбинированной ХТ у больных с диссеминированным РМЖ

Побочные эффекты	Степень	Группа 1 (n = 21)		Группа 2 (n = 11)		Группа 3 (n = 14)	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%
Астения	I–II	12	57	4	36	7	50
	III–IV	2	9	0	0	1	7
Диарея	I–II	4	19	2	18	2	14
	III–IV	1	5	0	0	0	0
Рвота	I–II	2	9	3	27	2	14
	III–IV	0	0	0	0	0	0
Тошнота	I–II	3	14	1	9	2	14
	III–IV	1	5	0	0	0	0
Стоматит	I–II	1	5	1	9	0	0
	III–IV	0	0	0	0	0	0

Астению III степени отмечали у 9% больных в группе 1 и у 7% — в группе 3. Рвота, диарея, тошнота и стоматит зарегистрированы в основном в I–II степени. Эти побочные эффекты лечения не требовали специальной коррекции и досрочного прекращения лечения.

## ВЫВОДЫ

1. При изучении эффективности и токсического профиля комбинаций препарата Фторафур с Цф и Мт (схема CMF), с Докс и Цф (схема CAF), с паклитакселом отмечено активное противоопухолевое действие и низкий токсический эффект.

2. Пероральный прием Фторафура, обеспечивающий наличие постоянной концентрации ФУ подобно таковой при длительной его инфузии, позволяет избежать неудобств, связанных с внутривенным введением.

3. Лечение больных с диссеминированным РМЖ с использованием капсулированного Фторафура — удобный, альтернативный метод лечения, не уступающим по эффективности внутривенному введению ФУ.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Блохин НН, Переводчикова НИ. Химиотерапия опухолевых заболеваний. Москва: Медицина, 1984: 82–7.
2. Гарин АМ. Новые антиметаболиты в онкологической практике. Новые цитостатики в лечении злокачественных опухолей / Под ред ВА Горбуновой / Москва, 1998: 41–61.
3. Гарин АМ. Скромные успехи лекарственного лечения трех диссеминированных или местно-распространенных форм опухолей, считавшихся в начале 90-х годов химиорезистентными. Совр онкол 2000; 4 (2): 104–7.
4. Гуроров СЛ. Фторафур. Перспективы применения в современной клинической онкологии. Совр онкол 2007; 9 (1): 54–8.
5. Емельянов ДЕ, Фрейчко НВ. Опыт применения препарата митотакс (паклитаксел). Здравоохранение Урала 2002; 2 (14): 33–4.
6. Платинский ЛВ, Брюзгин ВВ, Блюменберг АГ. Применение комбинации препаратов паклитаксела, цисплатина и фторурацила в амбулаторной химиотерапии злокачественных опухолей. Рус мед журн 2002; 10 (24): 1116–8.
7. Сафаев РД, Бабский ВИ, Сукирко ВА, и др. Роль фторпиримидиновых препаратов в онкологической практике. Аналитический обзор. Oncology Ru 2007; 4 (1): 2–11.
8. Au JL, Sadee W. The pharmacology of ftorafur (R,S-1-(tetrahydro-2-furanyl)-5-fluorouracil). Recent Res Cancer Res 1981; 76: 100–14.
9. Au JL, Wu AT, Friedman MA, et al. Pharmacokinetics and metabolism of ftorafur in man. Cancer Treat Rep 1979; 63: 343–50.
10. Anttila MI, Sotaniemi EA, Kairaluoma MI, et al. Pharmacokinetics of ftorafur after intravenous and oral administration. Cancer Chemother Pharmacol 1983; 10: 150–3.
11. Komatsu T, Yamazaki H, Shimada N, et al. Involvement of microsomal cytochrome P450 and cytosolic thymidine phosphorylase in 5-fluorouracil formation from tegafur in human liver. Clin Cancer Res 2001; 7 (3): 675–81.
12. Kajanti MJ, Pyrhonen SO, Maiche AG. Oral tegafur in the treatment of metastatic breast cancer: a phase II study. Eur J Cancer 1993; 29A (6): 863–6.
13. Jones SE, Mennel RG, Brooks B, et al. Phase II study of mitoxantrone, leucovorin, and infusional fluorouracil for treatment of metastatic breast cancer. J Clin Oncol 1991; 9 (10): 1736–9.
14. Hug V, Clark J, Johnston D. The results of modified use of chemotherapy for patients with metastatic breast cancer. Eur J Cancer 1994; 30A (4): 423–4.
15. Smith IE, Walsh G, Jones A, et al. High complete remission rates with primary neoadjuvant infusional chemotherapy for large early breast cancer. J Clin Oncol 1995; 13 (2): 424–9.
16. Benvenuto JA, Lu K, Hall SW, et al. Disposition and metabolism of 1-(tetrahydro-2-furanyl)-5-fluorouracil (ftorafur) in humans. Cancer Res 1978; 38 (11 Pt 1): 3867–70.
17. Meropol NJ, Rustum YM, Petrelli NJ, et al. A phase I and pharmacokinetic study of oral uracil, ftorafur, and leucovorin in patients with advanced cancer. Cancer Chemother Pharmacol 1996; 37 (6): 581–6.

**USE OF FTORAFUR IN COMBINED  
TREATMENT OF BREAST CANCER***I.E. Sedakov*

**Summary.** *The paper presents findings on efficacy and toxicity of Ftorafur when used in polychemotherapy (CMF and CAF regimes, combination with Paclitaxel) of patients with disseminated breast cancer. Peroral use of capsulated Ftorafur is shown to be efficient and low-toxic and helps prevent inconveniences dealing with prolonged infusion of fluorouracil.*

**Key Words:** breast cancer, metastases, polychemotherapy, Ftorafur, efficacy, toxicity.

**Адрес представительства «АС «Гриндекс»  
в Украине:**

01042, Киев, ул. Чигорина, 18, офис 520  
Тел.: (044) 284-53-13, 390-33-91/-92/-93/-94,  
факс: (044) 285-80-28  
www.grindeks.lv  
E-mail: grindeks@ukr.net  
E-mail: lupachova@grindeks.kiev.ua