

УДК 616-006:615.277

Роль фторпиримидиновых препаратов в онкологической практике

Аналитический обзор

Р.Д. Сафаев, д.м.н., профессор; В.И. Бабский, д.м.н., профессор; В.А. Сукирко*, к.м.н.;

В.С. Хилько*

ГИУВ МО РФ, кафедра онкологии; ГВКГ им. Н.Н. Бурденко*, Госпитальная пл. 3,

Москва, 105229

Адрес для корреспонденции: alex-smolin@mtu-net.ru

Ключевые слова: химиотерапия, антиметаболиты, фторпиримидины, 5-фторурацил, урацил, фторафур®

Введение

Термин химиотерапия был предложен в начале 20 века П. Эрлихом (1854-1915 гг.) и определялся как «использование лекарственных средств, поражающих паразита и не причиняющих вреда хозяину». Эрлих считал, что лекарство исполняет роль «магической пули», избирательно поражающей мишень – уязвимое место болезнетворной клетки. Предсказания настолько не соответствовали уровню науки того времени, что не привлекли внимания ученых. В настоящее время ученые формулируют значение химиотерапии злокачественных опухолей как использование лекарственных средств, тормозящих пролиферацию или необратимо повреждающих опухолевые клетки. Термин «химиотерапия опухолей» в широком смысле отражает все виды лекарственного лечения злокачественных новообразований, связанного с влиянием фармакологических средств непосредственно на опухоль. Противоопухолевую терапию гормонами или их синтетическими аналогами и антигормонами обозначают термином «гормонотерапия». Однако наиболее полно все аспекты химиотерапии опухолей отражает термин «лекарственная терапия опухолей», подразумевающий применение синтетических препаратов, химических соединений природного происхождения, антибиотиков, гормонов и других противоопухолевых средств, в том числе препаратов фторпиримидинового ряда.

Состояние проблемы

Работы по созданию новых противоопухолевых средств направлены на получение таких препаратов, которые при максимальном ингибирующем воздействии на опухолевые клетки минимально повреждали бы нормальные клетки и ткани организма. Поиск противоопухолевых препаратов, преимущественно цитостатиков, в течение длительного времени проводился во многом эмпирически. В связи с этим большинство существующих противоопухолевых средств не обладало достаточно высокой избирательностью и

оказывало побочное влияние на нормальные, прежде всего, интенсивно пролиферирующие ткани. Повышение эффективности химиотерапии опухолей идет по разным направлениям.

Главными из них являются:

- создание новых избирательно действующих на опухолевые клетки препаратов,
- разработка комбинированного применения двух и более препаратов (полихимиотерапия),
- оптимизация методик применения препаратов (дозирование, режим применения),
- совершенствование химиотерапии как звена или этапа комплексного и комбинированного лечения опухолей,
- применение других лекарственных препаратов с целью уменьшения побочного действия противоопухолевых препаратов и др.

Особое внимание уделяется механизмам действия препаратов, их фармакокинетике (изучение путей поступления, распределения, метаболизма и выведения лекарств) и фармакодинамике (изучение эффектов, вызываемых лекарствами). На основе полученных данных разрабатываются рациональные методы использования известных препаратов и определяются пути создания новых эффективных противоопухолевых средств. Особую важность представляет преодоление естественной и приобретенной устойчивости опухолевых клеток к цитостатикам.

Противоопухолевые препараты все шире применяются в клинике. В процессе лечения каждого онкологического больного на том или ином этапе рассматривается вопрос о возможности и целесообразности химиотерапии. Однако использование этого метода всегда должно быть строго индивидуально, т.е. химиотерапию следует применять строго по показаниям, с учетом не только особенностей патологического процесса, но и общего состояния больного. В связи с этим различают два вида химиотерапии: адъювантную и неадъювантную химиотерапию.

При адъювантной терапии проводится вспомогательное, дополняющее хирургические и лучевые методы лекарственное лечение. Иногда такую терапию называют профилактической. Целью адъювантной терапии является эрадикация или длительное подавление микрометастазов рака после удаления или лучевого излечения первичной опухоли.

В 1980-х годах развилось представление о неадъювантной терапии. Неадъювантную химиотерапию назначают не после операции или облучения, а до них. При этом преследуют цели: уменьшить массу опухоли, снизить стадию заболевания, облегчить выполнение хирургических вмешательств (уменьшить их объем) или

облучения. При последующем патологоанатомическом исследовании удаленной опухоли можно оценить степень ее повреждения химиопрепаратами. При полном или частичном повреждении опухоли эти же лекарства используют и во время адъювантной химиотерапии, при низкой чувствительности опухоли к препаратам план терапии изменяют — назначают другие противоопухолевые лекарства.

История развития химиотерапии тесно связана с фторпиримидиновыми препаратами в онкологической практике – антиметаболитами. Антиметаболиты в клетке превращаются в дезоксирибозиды, конкурирующие с нормальными нуклеозидами. В опухолевой клетке действие отдельных ферментов изменено, часто происходит синтез изоферментов, поэтому включение антиметаболитов в нуклеиновые кислоты может быть интенсивнее, чем в нормальных клетках. При включении модифицированного пиримидина или пурина в ДНК возникает летальный синтез, вызывающий нарушение репликации или транскрипции и тем самым гибель раковых клеток. Например, модифицированный нуклеозид фторафур® объединяет в молекуле пиримидиновое кольцо и тетрагидрофурановый остаток, моделирующий рибозу и дезоксирибозу (рис. 1).

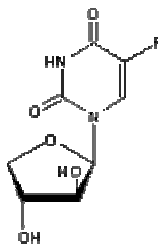


Рис. 1. Структурная форма модифицированного пиримидина фторафура®

Структурные аналоги пиримидина (фторурацил, тегафур, цитарабин и др.) являются антиметаболитами пиримидиновых оснований (цитозин, тимин, урацил), входящих в состав нуклеотидов на азотистых основаниях. Противоопухолевое действие аналогов-пиримидинов обусловлено их превращением в опухолевых клетках в активные ингибиторы ферментов - тимидилатсинтетазы (фторурацил и его аналоги, ралтитрексид и др.), ДНК-полимеразы (цитарабин), рибонуклеотидредуктазы (гидроксикарбамид и др.), участвующих синтезе нуклеиновых кислот.

Одним из первых антиметаболитов пиримидина, испытанным в качестве противоопухолевого средства, является тиюрацил, который в 1940-1950 годах применялся для лечения гипертиреозидизма. Основанием для исследования противоопухолевых свойств тиюрацила стали наблюдения развития агранулоцитоза при его применении у больных с заболеваниями щитовидной железы. В 1947 г L. Limarzi и соавторы впервые сообщили о применении тиюрацила у больных хроническим миелолейкозом и отметили некоторое уменьшение количества нейтрофилов в крови [44].

Однако при последующих испытаниях подобного эффекта исследователи не наблюдали, и использование тиоурацила как противоопухолевого агента было прекращено.

Еще один антиметаболит урацила — 6-азаурацил — был синтезирован в том же, 1947 г., однако о результатах экспериментального изучения его противоопухолевых свойств было сообщено только в 1956 г. Препарат тормозил рост нескольких штаммов перевиваемых опухолей мышей и крыс, тем не менее, клинические испытания его были неудачными. Противоопухолевого эффекта при применении 6-азаурацила у больных с различными опухолями не наблюдали, а токсичность оказалась весьма значительной, в том числе отмечалось поражение центральной нервной системы [9, 53].

Первый по настоящему активный антиметаболит урацила — 5-фторурацил (5-ФУ) — был получен в 1957 г. R. Duschinsky и соавт. в процессе работ по синтезу различных фторпиримидинов [32]. В том же году С. Heidelberger и соавт. сообщили об обнаружении противоопухолевых свойств у 5-ФУ, заявив об открытии нового класса противоопухолевых препаратов [38]. О клинических испытаниях 5-ФУ впервые сообщили в 1959 г. F. Ansfield и A. Currey [20]. 5-ФУ является первым препаратом довольно большой группы — фторированных пиримидинов. Следует отметить, что среди всех антиметаболитов пиримидинов, синтезированных в 1950-х годах, лишь 5-ФУ стал одним из основных препаратов противоопухолевой химиотерапии, применяемым, несмотря на 50-летнюю историю, для лечения многих злокачественных новообразований до настоящего времени.

Более результативной оказалась идея создания транспортной формы 5-ФУ, применение которой должно было бы привести к более высокой концентрации 5-фторурацила и его метаболитов в клетках-мишенях. В 1967 г. в Институте органического синтеза АН Латвийской ССР А. С. Гиллером и соавт. был синтезирован нуклеозид 5-ФУ — препарат фторафур® [N¹-(2-тетрагидрофуранил-5-фторурацил)] [7].

Первоначальные экспериментальные исследования противоопухолевой активности фторафура®, проведенные в 1967—1968 гг., показали, что высокую чувствительность к препарату проявляют саркома 180, карциносаркома Уокера, альвеолярный слизистый рак печени, меланома Гардинга-Пасси и саркома АК, менее чувствительными были лимфосаркома Плисса и саркома Йенсена [8]. Полученные результаты позволили сразу же, в 1967 г., перейти к клиническим испытаниям, о которых впервые было сообщено уже в 1968 г. на 1 Всесоюзной конференции по химиотерапии злокачественных опухолей, состоявшейся в Риге [3, 4]. Была установлена эффективность препарата при тех же опухолях, при которых применяется 5-ФУ, в основном при раке желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Эти данные позже были подтверждены в более обширных

кооперированных исследованиях, результаты которых были сообщены Н. Г. Блохиной и соавт. в 1970 г.; в этих работах отмечалась эффективность фторафура® помимо опухолей ЖКТ также при раке молочной железы и опухолях головного мозга [28].

В 1975 г. клинические испытания препарата были проведены в США; полученные данные подтвердили эффективность препарата при опухолях ЖКТ и раке молочной железы [54].

После приема внутрь превращение неактивного фторафура® в активный метаболит 5-ФУ осуществляется двумя путями. Первый реализуется в печени за счет окисления при участии цитохрома Р-450, второй – за счет внутриклеточной активации гидролиза фторафура под действием тимидинфосфорилазы (ТФ) и уридинфосфорилазы [24, 25]. Наиболее активно метаболизм по второму пути происходит в печени, а по первому — в опухолевой ткани, что подтверждает функцию фторафура® как транспортной формы 5-ФУ. Механизм образования 5-ФУ под действием ключевого фермента ТФ представляет наибольший интерес. Схематично эти пути представлены на рис. 2.

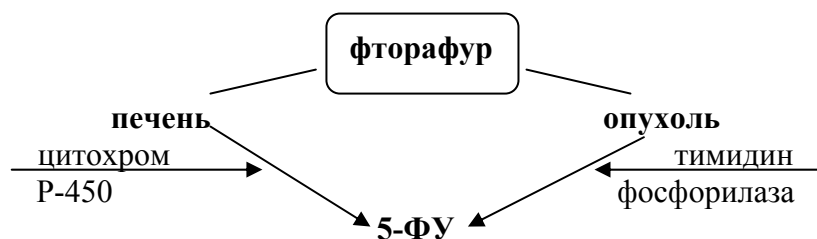


Рис. 2. Схема метаболизма фторафура® до 5-ФУ

Важной особенностью фторафура® по сравнению с 5-ФУ является хорошая всасываемость в ЖКТ, что позволило разработать весьма популярную лекарственную форму для перорального применения – мягкие желатиновые капсулы, содержащие фторафура® в порошкообразном состоянии.

Синтез антиметаболитов осуществляется рационально, исходя из теоретических представлений, в то время как алкилирующие агенты, растительные алкалоиды и противоопухолевые антибиотики попадают в онкологический арсенал благодаря эмпирическому скринингу. Как известно, основная идея создания антиметаболитов заключается в небольших химических изменениях в молекулах физиологических метаболитов, которые не «распознаются опухолевыми клетками», утилизируются как нормальные метаболиты, что ведет к блокированию важнейших биохимических процессов в клетках. Опухолевые клетки должны непрерывно синтезировать для нормальной жизнедеятельности большие количества нуклеиновых кислот, белков, липидов. Большинство антиметаболитов тормозят синтез пуриновых и пиримидиновых нуклеотидов, необходимых для построения дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК),

угнетают энзимы, отвечающие за репликацию ДНК. Таким образом,— ДНК основная мишень действия антиметаболитов. Препараты этой группы могут также мешать и извращать синтез рибонуклеотидов и РНК, нарушать метаболизм аминокислот и синтез белков.

Весьма интересна дальнейшая история фторафура®. Возможность перорального применения фторафура® привлекла внимание одной из фармацевтических компаний Японии, поскольку в этой стране в то время рак желудка был наиболее распространенной злокачественной опухолью, и начала реализовываться программа длительного применения 5-ФУ в дополнение хирургическому лечению. Естественно, пероральная форма для такого лечения была наиболее удобной, и поэтому компанией была закуплена лицензия производство фторафура®, который со второй половины 1970-х годов стал выпускаться в Японии под названием тегафур [55].

В крупномасштабных экспериментальных сравнительных исследованиях 5-фторурацила и фторафура учеными из Техасского университета было показано, что на штаммах *E.Coli* малые дозы фторафура вызывали выраженный ингибирующий эффект фактора роста и обладали меньшей токсичностью по сравнению с 5-ФУ [52].

Японские исследователи внесли большой вклад в изучение фторафура как в эксперименте, так и в рандомизированных клинических исследованиях. В странах Юго-Восточной Азии широко применяют тегафур (фторафур) и значительно чаще – UFT; интенсивно изучается препарат S1 (комбинация фторафура с блокатором дигидродипиридимин-дегидрогеназы (ДПД) и оксонатом калия) [6].

Применяемые в настоящее время противоопухолевые антиметаболиты и их классификация [5] представлена в таблице 1.

Таблица 1

Классификация современных антиметаболитов

I. Антагонисты фолатов	1. Метотрексат 2. Эдатрексат 3. Триметрексат
II. Фторпиримидины	4. Фторурацил 5. FUDR 6. Фторафур® 7. UFT 8. Капцитабин
III. Прочие ингибиторы тимидилат-синтетазы	9. Томудекс
IV. Аналоги диоксицитидина	10. Цитозар 11. 5-азациитидин

	12. Флударабин 13. Гемцитабин
V. Пуриновые антагонисты	14. 6-меркаптопурин 15. 6-тиогуанин 16. Кладрибин 17. Пентостатин

Краткая характеристика новых препаратов фторпиримидинового ряда.

UFT

Этот препарат представляет собой смесь тегафура (фторафура) и урацила в молярном соотношении 1:4. Как известно, фторафур является неактивной формой, превращающейся в фторурацил в процессе метаболизма (пролекарство). В печени происходит распад фторурацила благодаря ферменту дигидропиримидиндегидрогеназы. Но этот энзим утилизируется и для распада урацила, которого в несколько раз после введения UFT больше, чем фторурацила. Таким образом, создается конкурирующая борьба за фермент. В результате концентрация фторурацила в плазме выше, и дальнейший его метаболизм идет вместо деградационного по пути фосфорилирования и образования активных в противоопухолевом отношении метаболитов.

Известны результаты одного адъювантного исследования в Японии. После оперативного лечения больные раком желудка получали либо фторафур по 600 мг в течение 2 лет, либо UFT в той же дозе и тот же период. Кроме того, больные каждой из групп получили по 20 мг митомицина С в день операции и 10 мг на следующий день после операции. По данным исследования 5 лет прожило 69% больных, леченных UFT, и 52%, получавших фторафур [11].

Японские исследователи располагают большим опытом применения фторафура и UFT при раке поджелудочной железы, раке желчного пузыря и раке печени (438 пациентов). Отмечен клинический эффект у 25% пациентов с панкреатическим раком, их выживаемость значительно выше, чем в контрольной группе. При раке желчного пузыря эффект наблюдали также в 25%, при первичном раке печени в 19% (фиксируются и полные эффекты) [12].

При двойном слепом исследовании эффективности фторафура и UFT она оказалась у больных раком молочной железы достоверно выше для UFT (39%), чем для фторафура (21%). Средняя выживаемость больных, получавших фторафур — 34 месяца, UFT — 47 месяцев [14]. Но, учитывая особенности метаболизма фторпиримидиновых препаратов можно утверждать, что речь идет о конкурентности препаратов на рынке.

Не удалось доказать преимуществ UFT при монотерапии распространенных опухолей головы и шеи в сравнении с фторафуром и фторурацилом. Оба препарата были эффективны в диапазоне 27-30% [15].

Идея создания или достижения постоянной максимально высокой концентрации 5-ФУ в клетках опухоли привела к клинической разработке метода его длительных инфузий. В настоящее время доказано, что, по сравнению с болюсным, инфузионное введение 5-ФУ сопровождается снижением частоты и тяжести гематологической и гастроинтестинальной токсичности и, по данным ряда исследований, увеличением эффективности лечения [47, 48].

К недостаткам метода следует отнести необходимость катетеризации центральной вены, использование оборудования для инфузий, повышенный риск развития инфекционных осложнений. Как было показано в ряде исследований, прием внутрь производных 5-ФУ является адекватной альтернативой его длительным инфузиям. Использование таблетированных форм более перспективно, так как при сохранении лечебной активности в этом случае существенно снижается частота побочных реакций, экономится время медицинского персонала, появляется возможность безопасно проводить химиотерапию в амбулаторных условиях и, при прочих равных условиях, таблетированную форму наиболее предпочитают больные. В настоящее время в режимах химиотерапии применяют капецитабин (кселода), фторафур (тегафур), его комбинацию с урацилом – UFT и др.

Из обзора литературных и справочных данных можно сделать некоторые выводы о перспективах применения фторафура® (тегафура) в клинической практике.

Тевафур

Тевафур (Tegafur) – применяется при следующих нозологиях по классификации МКБ-10:

- C00-C14 Злокачественные новообразования губы, полости рта и глотки;
- C16 Злокачественное новообразование желудка;
- C18 Злокачественное новообразование ободочной кишки;
- C19 Злокачественное новообразование ректосигмоидного соединения;
- C20 Злокачественное новообразование прямой кишки;
- C22 Злокачественное новообразование печени и внутрипеченочных желчных протоков;
- C44 Другие злокачественные новообразования кожи;
- C50 Злокачественные новообразования молочной железы;
- C55 Злокачественное новообразование матки неуточненной локализации;
- C56 Злокачественное новообразование яичника;

- С61 Злокачественное новообразование предстательной железы;
- С67 Злокачественное новообразование мочевого пузыря;
- С76.0 Головы, лица и шеи;
- С84 Периферические и кожные Т-клеточные лимфомы;
- L20.8 Другие атопические дерматиты.

Тегафур оказывает также противовоспалительное и анальгезирующее действие, он менее токсичен и лучше переносится больными, чем фторурацил [60]. При добавлении к тегафуру кальция фолината его метаболит стабилизирует связывание FdUMP с тимидилатсинтетазой, увеличивая длительность подавления синтеза ДНК.

В рандомизированных исследованиях показана более высокая эффективность тегафура в комбинации с кальция фолинатом (24,2%) у больных диссеминированным колоректальным раком по сравнению с монорежимом (12,1%). В исследование было включено 66 больных в возрасте от 31 до 75 лет. При монотерапии тегафур применяли внутрь по 1600 мг/сут ежедневно в течение 21 дня (по 800 мг 2 раза в сутки). При комбинированной терапии тегафур применяли внутрь по 1600 мг/сут (в 3 приема) + кальция фолинат в капсулах по 500 мг/сут (в 5 приемов) ежедневно в течение 21 дня. Интервалы между курсами составляли 3–4 нед, лечение проводили до прогрессирования заболевания. Частота клинического улучшения, включающего полные регрессии, частичные регрессии и длительные стабилизации, составила 27,3% при монорежиме и 48,5% при комбинированном лечении.

Фторафур® хорошо всасывается из ЖКТ, обладает высокой липофильностью, быстро проходит через биологические мембраны через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ). Препарат также интенсивно проникает в большинство тканей и жидкостей, включая центральную нервную систему (ЦНС), и спинномозговую жидкость. Метаболизируется в печени с образованием, в основном, 5-ФУ.

Гиперчувствительность, терминальная стадия заболевания, угнетение костномозгового кроветворения, выраженные изменения состава крови, анемия, лейкопения (меньше $3 \times 10^9/\text{л}$), тромбоцитопения (меньше $100 \times 10^9/\text{л}$), геморрагия, тяжелое инфекционное заболевание, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, риск кровотечений в ЖКТ, дисфункция печени и почек – являются противопоказаниями к применению фторафура.

Фторафур® усиливает действие других противоопухолевых средств. Совместим с циклофосфаном, метотрексатом, доксорубицином, митомицином и другими противоопухолевыми препаратами, не проявляющими перекрестную резистентность к нему [53]. Ингибиторы микросомального окисления в печени повышают токсичность.

Антибактериальные (метронидазол) и противоязвенные (циметидин) средства ингибируют метаболизм и увеличивают плазменную концентрацию, длительность действия и токсичность. Фторафур® реагирует со слабокислыми лекарственными средствами (является слабым основанием) с непрогнозируемыми последствиями.

В процессе длительного лечения фторафуром® следует регулярно контролировать картину периферической крови. Применение его допустимо не ранее чем через 1 мес. после предшествующего лучевого или химиотерапевтического лечения. При развитии глубокой анемии проводят переливание крови (100–125 мл) 2–3 раза в неделю. Прием препарата немедленно прекращают при резко выраженной рвоте, появлении стоматита, диареи, фарингита, эзофагита, кровотечения, лейкопении (меньше $3 \times 10^9/\text{л}$), тромбоцитопении (меньше $100 \times 10^9/\text{л}$). Во время лечения необходим тщательный уход за полостью рта, прием витаминов.

Результаты клинических исследований

Известно, что концентрация ТФ в опухоли (рак молочной железы, толстой кишки, почки, области головы и шеи, поджелудочной железы и др.) существенно выше, чем в неизменной ткани. Поэтому образование активного метаболита – 5-ФУ происходит в больших концентрациях именно в опухолевых клетках. Это обстоятельство, как и при применении капецитабина, должно определять низкую системную токсичность и высокую противоопухолевую активность фторафура. Образовавшийся 5-ФУ превращается в 5-фтордезоксинуридинмонофосфат (FdUMP), который ингибирует тимидилатсинтетазу, что лежит в основе противоопухолевого эффекта. Фармакокинетика фторафура обеспечивает наличие постоянной невысокой концентрации 5-ФУ подобно таковой при длительной инфузии 5-ФУ [22].

Результаты нескольких исследований позволяют предположить, что при низкой системной концентрации фторафура образование 5-ФУ происходит в печени (влияние цитохрома P450), а при высоких концентрациях – за счет внутриклеточной активации (действие ТФ) [42]. При этом оба механизма теоретически могут осуществляться последовательно, обеспечивая длительное сохранение концентраций 5-ФУ. Препарат инактивируется под действием фермента ДПД. Дефицит последнего может лежать в основе развития ДПД-синдрома.

Период полувыведения фторафура составляет от 5 до 12 ч [22]. Эта трудно прогнозируемая вариабельность концентрации определяет нелинейность фармакокинетики, что можно отнести к существенным негативным свойствам препарата.

Была установлена высокая липофильность фторафура®, обусловленная наличием в молекуле липофильной тетрагидрофурановой группы, способствующей проникновению

препарата через клеточные мембраны и гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) [2]. Было показано, что после приема внутрь препарат в высоких концентрациях накапливается в тканях различных опухолей головного мозга [1]. Это свойство изучено мало, хотя возможно его успешное влияние (особенно в сочетании с лучевой терапией) в случаях метастазов в головной мозг, при раке молочной железы, желудка, толстой кишки, почки и др.

Наиболее значимые побочные эффекты фторафура® – неврологическая и гастроинтестинальная токсичность. Частота развития всех степеней диареи составляет 17–24%, тошноты – 6–30%, рвоты – 6–28%, мукозита – 6–10%, болей в животе – 11%; головокружения – 8–24%, головной боли – 6–9%. Описаны единичные случаи развития специфической неврологической токсичности, манифестирующей изменением ментального статуса, церебральной атаксией, вплоть до комы. Эти изменения являются результатом аккумуляции психоактивных продуктов деградации 5-фторурацила- γ -гидроксипурилата в головном мозге [36]. Развитие этого дозолимитирующего осложнения в свое время повлияло на американских исследователей, ранее рекомендовавших фторафур к широкому применению [20].

Угнетение кроветворения встречается редко: лейкопения всех степеней развивается в 9–10%, из них III степени – в 3%; тромбоцитопения – в 2% случаев. Как правило, миелосупрессия сочетается с мукозитом и диареей и, возможно, является следствием ДПД-синдрома. В целом при применении стандартных доз фторафура® частота развития побочных эффектов III–IV степени не превышает 8–9%.

Лейковорин не улучшает лечебную эффективность фторафура® в отличие от 5-ФУ, где их совместное применение имеет явные преимущества [16, 41, 59]. Тем не менее, при одновременном применении с фторафуром считаются оптимальными дозы лейковорина порядка 45–60 мг/сут [49]. Результаты ряда проведенных клинических исследований показали, что лечебная эффективность фторафура при ряде злокачественных новообразований как минимум эквивалентна таковой 5-ФУ [17, 27, 51].

Учитывая синергизм производных 5-ФУ и лучевой терапии, фторафур был исследован при опухолях области головы и шеи. В I линии лечения 36 из 39 больных получали фторафур 1000 мг/м^2 1–21-й дни и цисплатин 100 мг/м^2 в 1-й день каждого 4-недельного курса. После двух курсов выполняли оперативное лечение и/или лучевую терапию. Общий объективный эффект составил 94%, включая достижение полной регрессии опухоли у 22% больных. Побочные явления режима были умеренными [34].

Проведено сравнение режимов UFT (тегафур и урацил в сочетании 1:4) 300 мг/м^2 , ежедневно, дни 2–20-й и цисплатин 100 мг/м^2 , день 1-й против классической комбинации

5-ФУ (1000 мг/м^2 , длительные инфузии, дни 2–6-й) + цисплатин в I линии лечения. Циклы повторяли каждые 3 нед, всего – 4 курса. В случаях достижения эффекта проводили стандартную лучевую терапию в дозе 50–70 Гр. При медиане наблюдения, достигшей 84 мес., частота достижения объективного эффекта была сопоставимой 79 и 73% соответственно при равных медианах безрецидивной выживаемости [35]. Сходные лечебные результаты были получены при применении комбинации капецитабина и лучевой терапии. Таким образом, лечение опухолей области головы и шеи с включением фторпроизводных (как фторафура, так и UFT) не имело принципиальных отличий ни по частоте достижения лечебного эффекта, ни по развитию осложнений.

Заслуживают пристального внимания результаты небольшого исследования, свидетельствующие о высокой активности комбинации лучевой терапии и фторафура в предоперационном лечении рака поджелудочной железы. При потенциально резектабельной опухоли больные перед операцией в качестве радиосенсибилизатора получали фторафур 1200 мг/сут внутрь одновременно с лучевой терапией РОД 1,8 Гр, СОД 45–50 Гр и дополнительное интраоперационное усиление электронами (10–15 Гр). Осложнения лечения были минимальными: наблюдалось кратковременное снижение числа нейтрофилов и тромбоцитов к моменту завершения лечения. После химиолучевой терапии хирургическое лечение было выполнено 9 из 15 больных, при этом в 7 случаях в объеме радикальной резекции, в 3 из них была установлена полная патоморфологическая ремиссия. Средний период наблюдения во всей группе достиг 21 мес., медиана общей выживаемости составила 17 мес., годовая выживаемость – 45% и трехлетняя – 24%. Медиана выживаемости у оперированных больных была 23 мес., у неоперированных – только 8 мес., разница была статистически достоверна ($p=0,02$). После выполнения радикальных операций медиана выживаемости достигла 28 мес. Полученные результаты соответствовали эффективности стандартной химиотерапии в комбинации с облучением при значительно меньшей частоте возникновения побочных эффектов [30]. Сопоставимые данные были получены при исследовании лучевой терапии в комбинации с UFT или капецитабином при проведении неoadъювантной терапии.

Как активный и удобный для применения препарат фторафур изучали в составе химиотерапии рака желудка. При диссеминированной форме 20 больным в I линии было проведено лечение, включающее идарубицин 25 мг (в 1, 8 и 15-й дни), лейковорин 90 мг/сут и фторафур 600 мг/сут. , оба препарата с 14 по 21-й дни. Лечение повторяли каждые 4–5 нед. Частичный эффект был достигнут у одного больного, стабилизация болезни – у 7, у 12 – наблюдалось прогрессирование на фоне лечения. Медиана времени до прогрессирования составила 2,5 мес., (1,5–8,5 мес.), медиана общей выживаемости – 5,5

мес. Умеренная тошнота и/или рвота имели место в 55%, алопеция – в 45% случаев. Гематологическая токсичность II–III степени была зарегистрирована только у 3 больных [58].

При проведении прямого сравнения результатов лечения 169 больных, которые получали либо фторафур (500 мг/м² ежедневно в течение 28 дней) и митомицин С (5 мг/м² в неделю) или UFT (375 мг/м²) и митомицин С в аналогичном режиме, была показана большая частота достижения объективного эффекта (25% против 8%) и лучшая выживаемость при терапии UFT. При этом не было отмечено разницы в частоте развития побочных явлений [43].

Установлена лечебная активность фторафура в адъювантной терапии рака желудка. В исследовании, включившем 148 больных III степени, 76 пациентам через 28 дней после хирургического лечения проводили химиотерапию митомицином С 20 мг/м² в 1-й день, затем, через 30 дней назначали фторафур 400 мг 2 раза в день внутрь в течение 3 мес.; за 72 больными велось только наблюдение. Авторы отметили минимальную токсичность режима. Медиана наблюдения в общей группе составила 37 мес. У больных, получавших химиотерапию, медиана безрецидивного периода (63 против 22 мес., $p=0,01$) и общей выживаемости (74 против 29 мес., $p=0,04$) была достоверно выше, чем в группе наблюдения. Общая 5-летняя выживаемость и 5-летняя безрецидивная выживаемость составили 56 и 51% соответственно у больных, получивших адъювантное лечение, и 36 и 31% – в контрольной группе [31]. Таким образом, фторафур может быть позиционирован как препарат выбора для удобного, безопасного и, главное, эффективного адъювантного лечения рака желудка.

В Японии эстафету подхватил UFT, обладавший, на первый взгляд, рядом преимуществ при лечении рака желудка. Статистически достоверная разница в 5-летней выживаемости была получена в одной работе при прямом сравнении результатов адъювантной терапии фторафуrom или UFT в комбинации с митомицином С: 52,1 и 68,7% ($p=0,04$) [23]. Но в целом следует отметить, что вопрос о замене одного препарата другим скорее зависит от предпочтений клинициста.

В ранних исследованиях была продемонстрирована равная 5-ФУ активность фторафура при колоректальном раке. Выполнено сравнение режимов химиотерапии фторафуrom 1000 мг/м², дни 1–21 и 5-ФУ 500 мг/м², дни 1–5 каждого 6-недельного курса. Лейкопения развивалась чаще после введения 5-ФУ на 15-й день; при лечении фторафуrom минимальные значения были зарегистрированы на 28-й день. Достоверно чаще у больных, получавших 5-ФУ, возникал стоматит. С равной частотой встречалась

тошнота, рвота и диарея. Медианы выживаемости и непосредственная эффективность лечения были одинаковы при обоих режимах [18].

В другом исследовании больные колоректальным раком в I-ой линии лечения получали фторафур 1000 мг/м^2 , дни 1–21-й (35 больных), или 5-ФУ 500 мг/м^2 , дни 1–4-й, затем 250 мг/м^2 , дни 6, 8, 10 и 12-й (32 больных). Курсы повторяли каждые 4 нед. При отсутствии лечебного эффекта больным, получавшим 5-ФУ, во II-ой линии назначали фторафур. Частичный эффект при лечении 5-ФУ зафиксирован у 19% (6/32) больных, фторафуром – у 20% (7/35). При этом у 1 из 20 пациентов, получавших 5-ФУ в I линии, был получен частичный эффект. Нейтропения чаще встречалась при лечении 5-ФУ (32 против 1%), тошнота наблюдалась у 50% больных и рвота – у 22% в обеих группах. Мукозит и диарея чаще осложняли введение 5-ФУ. Неврологические нарушения наблюдались при 10% курсов и только на фоне приема фторафура. Таким образом, было показано, что при метастатическом колоректальном раке фторафур и 5-ФУ являются одинаково эффективными препаратами, но при лечении фторафуром существенно реже развивается миелосупрессия [26]. Это преимущество особенно важно при планировании комбинаций с препаратами, вызывающими миелосупрессию.

Представлены финальные результаты IV фазы мультицентрового сравнительного анализа эффективности химиотерапии I линии в режиме Клиники Мейо и приема фторафура и лейковорина внутрь. В 1-й группе 123 больных получали 5-ФУ (450 мг/м^2 , дни 1–5-й) и лейковорин (20 мг/м^2 внутривенно, дни 1–5-й) каждые 4 нед – 3 курса, затем лечение повторяли каждые 5 нед. Во 2-й группе 114 пациентов принимали фторафур (750 мг/м^2 внутрь, дни 1–21-й) и лейковорин (15 мг/м^2 внутрь каждые 8 ч) каждого 4-недельного цикла. Частота достижения объективного эффекта и стабилизации болезни была достоверно ($p=0,001$) выше у больных, принимавших фторафур: 33,7 против 16% и 42,7 против 39% соответственно. Общая выживаемость была одинаковой: 12,5 и 12,6 мес. в 1-й и 2-й группе соответственно. Медиана времени до прогрессирования составила 6,3 и 6 мес. в 1-й и 2-й группе. Побочные эффекты III/IV степени: нейтропения – 4,1% против 0, астения – 5 против 10,5%, диарея – 14 против 18%, стоматит – 7,4 против 6,1%, тошнота – 0,8 против 3,5%, рвота – 2,5 против 4,4% у больных 1-й и 2-й группы соответственно. Таким образом, было показано, что прием фторафура внутрь является эффективной альтернативой внутривенным введениям 5-ФУ и лейковорина [45].

Таким образом, не прямое сравнение свидетельствует о равной эффективности комбинаций с включением фторафура или UFT при колоректальном раке.

Для определения режима, которому отдают предпочтение пациенты, было выполнено перекрестное исследование. Больные были разделены на 2 группы: в 1-й

группе сначала получали UFT/ЛВ (оба препарата для приема внутрь), во 2-й – 5-ФУ/ЛВ (оба – внутривенно); при проведении второго курса вариант лечения меняли (методика «crossover»). При последующем опросе было установлено, что 31 из 34 больных предпочитал прием препаратов внутрь, так как в этом случае реже развивались стоматит и диарея, не требовалась венепункция и была возможность принимать лекарства дома [29].

Однако о лечебном потенциале фторафура в режимах современной химиотерапии можно судить по данным I/II фаз клинических исследований, в которых комбинации UFT и иринотекана индуцировали объективный эффект у 21–30% больных; UFT и оксалиплатина – у 23–35%; UFT и ралтитрекседа – у 21% [46].

Лечебная активность фторафура® (особенно в комбинации с лейковорином) при диссеминированном раке прямой и толстой кишки составляет 18–27%. Эти результаты вполне сопоставимы с частотой достижения объективного эффекта при приеме кселоды (20–30%), UFT (20–27%) или томудекса (14–22%). Последнее может служить основанием для изучения фторафура® в составе лекарственных комбинаций с элоксатином, иринотеканом, ралтитрекседом, препаратами «таргетной» группы.

В качестве адъювантной химиотерапии фторафур изучали и в составе комбинированного лечения немелкоклеточного рака легкого. Больные были разделены на две группы: 35 больных 1-й группы получали адъювантную химиотерапию циклофосфаном 300 мг/м² 1-й день, винкристином 1,4 мг/м² 1-й день, доксорубицином 50 мг/м², 1-й день, ломустинном 50 мг/м² 1-й день и цисплатин 20 мг/м² ежедневно (дни 1– 5-й, лечение повторяли каждые 4–6 нед, всего 4 курса), затем в течение года назначали ежедневный прием фторафура 600–900 мг/м². Больным 2-й группы было выполнено только хирургическое лечение. Общая 5-летняя выживаемость составила в 1-й группе 48,6%, во 2-й – 31,4%, разница была достоверной ($\chi^2=3,09$, $p>0,05$); при ранних стадиях – 60 и 54,5% соответственно (разница недостоверна). Данное исследование показало скорее не эффективность, а безопасность приема фторафура в течение года, хотя возможно и позитивное влияние адъювантной химиотерапии на выживаемость больных немелкоклеточным раком легких [37].

Рак молочной железы (РМЖ) — другая нозологическая единица, имеющая перспективы для лечения фторпроизводными пиримидинового ряда. При диссеминированном раке молочной железы было выполнено двойное слепое сравнительное исследование эффективности UFT (400 мг тегафура + 896 мг урацила) или фторафура (800 мг/сут). В обе ветви исследования были включены по 28 больных. Объективный ответ составил 39% при UFT и 21% при фторафуре, разница была статистически недостоверной ($p=0,25$). Не установлена разница в медианах времени до

прогрессирования и общей выживаемости. Частота развития и характер побочных эффектов были одинаковы в обеих группах [56]. Полученные результаты свидетельствовали об отсутствии принципиальной разницы в клинической эффективности фторафура и UFT при диссеминированном раке молочной железы.

В пременопаузе 187 больным проводили адъювантную терапию UFT (400 мг/сут в течение 6 мес.) и преднимустин (60 мг/м², ежедневно 7 дней каждого 28-дневного цикла) или 6 курсов в режиме CMF. Медианы времени до прогрессирования и общей выживаемости были одинаковыми в обеих ветвях при большей токсичности режима CMF [40].

В Аргентине у 30 больных ранними стадиями рака молочной железы после оперативного лечения в качестве адъювантной химиотерапии назначали Фторафур 500 мг/м² ежедневно в 1–10-й дни и Тио-ТЭФ 20 мг/м² внутримышечно в 1 и 8-й день каждого 28-дневного курса. Всего было выполнено 259 курсов (в среднем 10 курсов каждой больной). Токсичность комбинации была низкой; обычно наблюдали лейкопению I–II степени (14%) и нейтропению I–II степени (6%) при минимальных проявлениях гастроинтестинальной токсичности. Пятилетняя безрецидивная выживаемость составила 55% и общая 84% соответственно. Таким образом, была продемонстрирована хорошая переносимость режима, который потенциально может стать альтернативой режимам адъювантной терапии, включающей препараты для внутривенного введения [33]. Остается непонятной причина назначения столь продолжительного лечения, т.к. к моменту публикации статьи было показано, что адъювантное лечение более 4–6 мес. не улучшает безрецидивную и общую выживаемость. В целом режим очень интересен, так как наряду с адекватными лечебными результатами и низкой токсичностью является полностью амбулаторным без регулярных пункций вен.

Для адъювантной химиотерапии наиболее перспективны (или крайне актуальны) режимы, включающие только препараты для приема внутрь, например: фторафур® в комбинации с навельбином, циклофосфамидом, вепезидом и др.

В целом, интерес к использованию фторафура® возрастает в связи с возможностью его применения в комбинации с препаратами последних генераций, включающих оксалиплатин, иринотекан, томудекс, таксаны, препараты таргетной группы; лучевой терапией при раке желудка, прямой и толстой кишки, раке молочной железы.

Фторафур® был подробно исследован в России (ГУ РОНЦ им. Н.Н.Блохина РАМН), в Японии, США, широко используется в Латвии, Венгрии, Чехии и странах СНГ.

Результаты исследований РОНЦ

В рандомизированное исследование включено 66 больных в возрасте от 31 до 75 лет с диссеминированным колоректальным раком [13]. У всех пациентов диагноз морфологически верифицирован. Использовано 2 режима химиотерапии.

Больные 1-й группы (33 человека) получали фторафур® по 1600 мг в день ежедневно в течение 21 дня (по 800 мг 2 раза в сутки). Всего в этой группе проведено 87 курсов химиотерапии.

Во 2-й группе 33 больных получали фторафур® по 1600 мг в день + лейковорин в капсулах по 500 мг в день ежедневно в течение 21 дня. Суточную дозу фторафура® делили на 3 приема: 9 ч – 800 мг, 15 ч – 400 мг, 21 ч – 400 мг. Суточную дозу лейковорина делили на 5 приемов: 7 ч – 100 мг, 8 ч – 100 мг, 9 ч – 100 мг, 15 ч – 100 мг, 21 ч – 100 мг. Всего в этой группе проведено 89 курсов химиотерапии.

Интервалы между курсами в обеих группах составляли 3–4 нед. Лечение проводили до прогрессирования болезни.

Лечебный эффект оценен у всех 66 пациентов согласно критериям ВОЗ. Эффективность фторафура® в монорежиме составила 12,1%, а в комбинации с лейковорином – 24,2% ($p < 0,05$). В 1-й группе полных регрессий не отмечено, во 2-й группе у 1 больного с солитарным метастазом рака сигмовидной кишки под капсулу печени достигнута полная регрессия продолжительностью 8 мес., подтвержденная при лапароскопии. Частичные регрессии наблюдались у 4 (12,1%) больных 1-й группы и у 7 (21,2%) больных 2-й группы при метастазах в печень и легкие. Стабилизация процесса достигнута у 8 (24,2%) больных 1-й группы и у 11 (33,3%) больных 2-й группы, различия статистически недостоверны. Прогрессирование болезни на фоне химиотерапии отмечено у 21 (63,7%) и 14 (42,5%) больных соответственно ($p < 0,05$).

Общая эффективность двух режимов химиотерапии по результатам лечения 66 больных диссеминированным колоректальным раком составила 18,1% (12/66). При этом полные регрессии наблюдались в 1,5% случаев (1/66), частичные – в 16,6% случаев (11/66). Еще у 28,8% больных (19/66) отмечена стабилизация процесса. Длительность ее у 5 пациентов 1-й группы и у 4 пациентов 2-й группы составила 6 мес. и более. При этом отмечалось улучшение общего состояния, уменьшение или исчезновение болевого синдрома, снижение уровня раковоэмбрионального антигена (РЭА). Лечение было не эффективно у 35 (53,0%) пациентов.

Время до прогрессирования болезни оценивали у больных с объективным эффектом и со стабилизацией процесса. В 1-й группе этот показатель составил $9,67 \pm 2,27$

мес. у больных, леченных с эффектом и $6,57 \pm 0,81$ мес. у больных со стабилизацией процесса ($p < 0,02$), во 2-й группе – $9,05 \pm 1,23$ мес. и $7,3 \pm 1,48$ мес. соответственно ($p < 0,05$).

В последнее время большое внимание химиотерапевтов привлекает возможность достижения в процессе лечения длительного «контроля роста опухоли», или стабилизации, формально не относящейся к эффекту химиотерапии. Действительно, если выживаемость больных с длительными стабилизациями существенно не отличается от выживаемости больных с частичными ремиссиями, то этот показатель можно рассматривать как один из критериев эффективности цитостатической терапии некоторых солидных злокачественных опухолей (в частности, в настоящее время такой подход используется при оценке результатов гормонотерапии рака молочной железы). В связи с вышесказанным была проанализирована 1-годовая выживаемость больных, леченных с эффектом и стабилизацией продолжительностью 6 мес. и более.

Одногодичная выживаемость больных с регрессией и со стабилизацией 6 мес. и более во всех группах существенно не отличалась и была достоверно больше, чем выживаемость пациентов с короткой (менее 6 мес.) стабилизацией и прогрессированием процесса. Результаты более продолжительного наблюдения (2- и 3-годовая выживаемость) в зависимости от длительности стабилизации изучаются.

Таким образом, клиническое улучшение, включающее полные регрессии, частичные регрессии и длительные стабилизации, отмечено у 37,9% (25/66) больных диссеминированным колоректальным раком. В 1-й группе (фторафур® в монорежиме) частота клинического улучшения составила 27,3%, во 2-й группе (фторафур® + лейковорин) достигала 48,5%.

Токсичность лечения оценена согласно критериям ВОЗ у всех 66 больных. Частоту побочных реакций рассчитывали на общее количество курсов – 176. Основными проявлениями токсичности для фторафура® и комбинации фторафур® + лейковорин были стоматит (5,7 и 41,6% соответственно) и диарея (8,0 и 21,3%), причем реакции 3–4-й степени наблюдали только во 2-й группе. Реже отмечались тошнота (2,2 и 9%) и рвота (1,1 и 4,5%). Гематологическая токсичность комбинации фторафура® с лейковорином минимальна: лейко- и тромбоцитопения 1-й степени отмечены в 4,5 и 3,4% соответственно. Фторафур® практически не действует на кроветворение: только после 1 курса отмечена лейкопения 1 степени (1,1%).

Таким образом, по данным РОНЦ РАМН, фторафур® является достаточно активным препаратом для лечения больных диссеминированным колоректальным раком. Общая эффективность его комбинации с лейковорином достигает 24,2%, что сопоставимо с другими пероральными фторпроизводными пиримидина и томудексом (частота полных

и частичных регрессий при применении кселоды составляет 24,8% [11] и 26,6% [39]; при применении UFT в монорежиме – 25% [57], в комбинации с лейковорином – 12% [50]; при применении томудекса – 18,3%) [12]. Клиническое улучшение, включающее длительные стабилизации, отмечено нами у 37,9% пациентов, а при использовании комбинации фторафура® с лейковорином — у 48,5%. Лечение сопровождается улучшением общего состояния и качества жизни больных. Удобство применения оральной формы препарата и относительно невысокая токсичность позволяют более активно рекомендовать фторафура® для амбулаторного лечения больных диссеминированным колоректальным раком.

Заключение

Таким образом, применение оральных форм химиопрепаратов фторпиримидинового ряда и их относительно невысокая токсичность позволяют более активно рекомендовать фторафура® для амбулаторного лечения больных различными формами злокачественных новообразований (диссеминированный колоректальный рак, местно-распространенный метастатический рак молочной железы и т.д.). Однако, до сих пор остается открытым вопрос о конечной концентрации метаболита фторафура® – 5ФУ, в тканях, в связи с высокой биодоступностью фторафура, в настоящее время отсутствуют коэффициенты пересчета оптимальных доз препарата для лечения пациентов в амбулаторных условиях, также нет данных отечественных исследований об эффективности пероральных фторпиримидиновых препаратов в качестве радиосенсибилизаторов при лучевой терапии злокачественных опухолей.

Список литературы

1. Апинис Т.А., Мейрена Д.В., Гилев А.П. и др. Экспериментальная и клиническая фармакотерапия. Рига: Зинатне, 1977; Вып. 7: 93–9.
2. Блохин Н.Н., Переводчикова Н.И. Химиотерапия опухолевых заболеваний. М.: Медицина, 1984; 82.
3. Блохина Н. Г., Возный Э. К. Предварительные результаты кооперированного клинического изучения нового противоопухолевого препарата фторафура // Сб. I Всесоюзная конференция по химиотерапии злокачественных опухолей. - Рига: Зинатне, 1968. — С. 624.
4. Брамберга В. М., Кундзиня И. А., Берзня В. Ю. Действие антибластического препарата фторафура у больных со злокачественными опухолями // Сб. I Всесоюзная конференция по химиотерапии злокачественных опухолей. - Рига: Зинатне, 1968. - С. 625-626.
5. Гарин А. М. Новые антиметаболиты в онкологической практике. В кн.: Новые цитостатики в лечении злокачественных опухолей / Под ред. В. А. Горбуновой. - М., 1998. -С. 41-61.
6. Гарин А. М. Современные противоопухолевые препараты. В кн.: Лечение генерализованных форм опухолевых заболеваний / Под ред. Н. Н. Блохина, Ш. Экхарта. - М.: Медицина, 1976.-С. 51-63.
7. Гиллер С. А., Жук Р. А., Лидак М. Аналоги пиримидиновых нуклеозидов. 1. 1М-(а-фуранидил) производные природных пиримидиновых оснований и их антиметаболитов // ДАН СССР. - 1967. - Т. 176. - С. 332-335.
8. Кравченко И. М., Зидермане А. А. Противоопухолевая активность фторафура в эксперименте // Сб. I Всесоюзная конференция по химиотерапии злокачественных опухолей. - Рига: Зинатне, 1968. - С. 214-215.
9. Ларионов Л. Ф. Химиотерапия злокачественных опухолей. -М.: Медгиз, 1962.-С. 463.
10. Ларионов Л. Ф., Дегтева С. А., Лесная Н. А. Экспериментальные данные о противоопухолевом препарате фенестерин // Вопр. онкол. - 1962. - № 4. - С. 12-14.
11. Ларионов Л.Ф. Химиотерапия злокачественных опухолей – М.: Медгиз 1962. –С.463.
12. Личиницер М.Р., Доброва Н.В., Гарин А.М. и др. Изучение эффективности и безопасности томудекса в 1-й линии терапии у больных распространенным колоректальным раком //Совр. онкол. 2001; 3 (1): 32–3.
13. Манзюк Л.В., Переводчикова Н.И., Горбунова В.А. и др. Фторафур – первый пероральный фторпиримидин в терапии метастатического колоректального рака // Совр. онкол. 2001; 3 (4): 32-4
14. Матэ Ж. Досье рака. - М.: Мир, 1983. - С. 269.
15. Моисеенко В. М. Возможности моноклональных антител в лечении злокачественных опухолей // Практич. онкол. -2002.-№ 4.-С. 253-261.
16. Advanced Colorectal Cancer Meta-analysis Project. Modulation of fluorouracil by leucovorin in patients with advanced colorectal cancer: evidence in terms of response rate. J Clin Oncol 1992; 10: 896–903.
17. Andersen E, Pedersen H. Oral ftorafur versus intravenous 5-fluorouracil. Acta Oncol 1987; 26: 433–6.
18. Andersen E, Pedersen H. Oral ftorafur versus intravenous 5-fluorouracil. A comparative study in patients with colorectal cancer. Acta Oncol 1987; 26: 433–6.
19. Ansfield FJ, Kallas GJ, Singson JP. Phase I-II studies of oral tegafur (ftorafur). J Clin Oncol 1983; 1: 107–10.
20. Ansfield FJ, Curreri A. R. Further clinical studies with 5-fluorouracil //J. Nat. Cancer Inst. - 1959. -Vol. 22. - P. 497-502.
21. Anttila MI, Sotaniemi EA, Kairaluoma et al. Pharmacokinetics of ftorafur after intravenous and oral administration. Cancer Chemother Pharmacol 1983; 10: 150–3.

22. Anttila MI, Sotaniemi EA, Kairaluoma MI et al. Pharmacokinetics of ftorafur after intravenous and oral administration. *Cancer Chemother Pharmacol* 1983; 10: 150–3.
23. Arima S, Ohsato K, Hisatsugu T et al. Multicentre randomized study of adjuvant chemotherapy with mitomycin C and tegafur or tegafur-uracil in gastric cancer. *Eur J Surg* 1994; 160: 227–32.
24. Au JL, Sadee W. The pharmacology of ftorafur (R,S-1-(tetrahydro-2-furanyl)-5-fluorouracil). *Recent Res Cancer Res* 1981; 76: 100–14.
25. Au JL, Wu AT, Friedman MA, Sadee W. Pharmacokinetics and metabolism of ftorafur in man. *Cancer Treat Rep* 1979; 63: 343–50.
26. Bedikian AY, Stroehlein J, Korinek J et al. A comparative study of oral tegafur and intravenous 5-fluorouracil in patients with metastatic colorectal cancer. *Am J Clin Oncol* 1983; 6: 181–6.
27. Bjerkeset T, Fjosne HE. Comparison of oral ftorafur and intravenous 5-fluorouracil in patients with advanced cancer of the stomach, colon, or rectum. *Oncology (Basel)* 1986; 43: 212–215 Kajanti MJ, Pyrhonen S, Maiche A. Oral tegafur in the treatment of metastatic breast cancer: Phase II study. *Eur J Cancer* 1993; 29A: 863–6.
28. Bodey G., Freireich E. J. Initial clinical studies of vindesine (desacetyl vinblastine amide sulfate) // *Proc. Amer. Assoc. Cancer Res.* - 1976.-Vol. 17.-P. 128-131.
29. Borner MM, Schoffski P, de Wit R et al. Patient preference and pharmacokinetic of oral modulated UFT versus intravenous fluorouracil and leucovorin: a randomised crossover trial in advanced colorectal cancer. *Eur J Cancer* 2002; 38: 349–58.
30. Calvo FA, Matute R, Garcia-Sabrido JL et al. Neoadjuvant Chemoradiation With Tegafur in Cancer of the Pancreas: Initial Analysis of Clinical Tolerance and Outcome. *American Journal of Clinical Oncology*. August 2004; 27 (4): 343–9.
31. Cirera L, Balil A, Batiste-Alentorn E et al. Randomized clinical trial of adjuvant mitomycin plus tegafur in patients with resected stage III gastric cancer. *J Clin Oncol* 1999; 17 (12): 3810–5.
32. Duschinsky R., Plevin £, Heidelberger C. The synthesis of 5-f luoropyrimidines // *J. Amer. Chem. Soc.* — 1957. - Vol. 79. - P. 4559-4564.
33. Galmarini CM, Garbovesky C, Galmarini D et al. Oral ftorafur plus intramuscular thiotepa as adjuvant chemotherapy in patients with breast cancer. *Med Oncol* 2002; 19 (4): 227–32.
34. Gonzalez-Baron M, Vicente J, Tomas M 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): 312–4.
35. Gonzalez-Larriba JL, Garcia Carbonero I, Sastre Valera J et al. Neoadjuvant therapy with cisplatin/fluorouracil vs cisplatin/UFT in locally advanced squamous cell head and neck cancer. *Oncology (Huntingt)* 1997; 11 (suppl. 10): 90–7.
36. Grem JL. 5-Fluoropyrimidines. *Cancer Chemotherapy and Biotherapy*. B.A.Chabner, D.L.Longo (eds.). 2nd ed, Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers, 1996; 149–211.
37. Guangchuan XU, Tiehua RONG, Peng LIN et al. Adjuvant chemotherapy following radical surgery for non-small-cell lung cancer: a randomized study on 70 patients. *Chinese Medical Journal* 2000; 113 (7): 617–20.
38. HeidelbergerC, Chaudhari N. K., DouglasH. I. etal. Fluorinat-ed perimidines. A new class of tumor inhibiting compounds // *Nature.* - 1957. - Vol. 179. - P. 663-666.
39. Hoff PM, Ansari R, Batist G et al. *J Clin Oncol* 2001; 19 (8): 2282 – 92.
40. Iglesias L, Moreno JA, Torrija E et al. UFT in combination as adjuvant therapy for breast cancer. Grupo Oncologico de Sevilla, Seville, Spain. *Oncology (Huntingt)* 1997; 11 (suppl. 10): 74–81.

41. International Multicenter Pooled Analysis of Colon Cancer Trials (IMPACT) Investigators. Efficacy of adjuvant fluorouracil and folinic acid in colon cancer. *Lancet* 1995; 345: 939–44.
42. 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. *Clinical Cancer Research*, March 2001; 7: 675–81.
43. Kurihara M, Izumi T, Yoshida S et al. A cooperative randomized study on tegafur plus mitomycin C versus combined tegafur and uracil plus mitomycin C in the treatment of advanced gastric cancer. *Jpn J Cancer Res* 1991; 82: 613–20.
44. Limarzi L.R., Kulasavage R.L., Pirani C.L. The effect of thiouracil on leukemia // *Blood*.- 1947. – Vol.1 – P.426-433.
45. Losa AF, Cirera L, Mendez M et al. Randomized phase IV trial of oral tegafur and low dose leucovorin versus intravenous 5-fluorouracil and leucovorin in the treatment of advanced colorectal cancer (ACC): Final results. *ASCO* 2004, *J Clin Oncol* 2004; 23: ab 3547.
46. Malet-Martino M, Martino R. Clinical Studies of Three Oral Prodrugs of 5-Fluorouracil (Capecitabine, UFT, S-1): A Review. *Oncologist* 2002; 7: 288–323.
47. 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: 301–8.
48. Meta-Analysis Group in Cancer. Toxicity of fluorouracil in patients with advanced colorectal cancer: effect of administration schedule and prognostic factors. *J Clin Oncol* 1998; 16: 3537–41.
49. Nogue M, Saigi E, Segui MA. Clinical experience with tegafur and low dose oral leucovorin: a dose-finding study. *Oncology* 1995; 52: 167–9.
50. Ota K, Taguchi I, Kimura K. *Cancer Chem Pharmacol* 1988; 22: 335 – 8.
51. Palmeri S, Gebbia V, Russo A et al. Oral tegafur in the treatment of gastrointestinal tract cancers: a Phase II study. *Br J Cancer* 1990; 61: 475–8.
52. Saunders P.P, Chao L.Y. Comparison of action of 5-Fluorouracil and Ftorafur in *Escherichia coli* // *Antimicrob.Agents and Chemotherapy* – 1977/ - Vol.11 – N3. – P451-454.
53. Shnidler B.L.Clinical studies of 6-azauracil // *Cancer Res.* – 1960. – Vol.20 – P.28-33
54. Smar C R., Townsend L B., Rusho. W. J. et al. Phase I study of ftorafur, an analogue of 5-fluorouracil // *Cancer.* - 1975. -Vol. 36.-P. 103-108.
55. Taguchi T., Nakano Y., Fujita M. et al. Clinical studies of anticancer activity of FT-207 [N'-(2'-tetrahydrofuryl)-5-fluorouracil]// *Jap. J. Cancer Clin.* - 1972. - Vol. 18. - P. 550-553.
56. Tashiro H, Nomura Y, Ohsaki A. A double blind comparative study of tegafur (FT) and UFT (a combination of tegafur and uracil) in advanced breast cancer. *Jpn J Clin Oncol* 1994; 24: 212–7.
57. Twelve C, Boyer M, Findlag M. et al. *European J Cancer* 2001; 37: 597 – 604.
58. Ulrich-Pur H, Raderer M, Kornek GV et al. Treatment of Advanced Gastric Cancer with Oral Idarubicin, Leucovorin, and Tegafur. *Onkologie* 1999; 22: 292–4.
59. Wolmark N, Rockette H, Fisher B et al. The benefit of leucovorin-modulated fluorouracil as postoperative adjuvant therapy for primary colon cancer: results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol C-03. *J Clin Oncol* 1993; 11: 1879–87.
60. Yamashita, K.; Sutou, H.; Maruden, A.; Takenouchi, T.; Morita, K.; Ariyoshi, T. 1988 *Journal of Toxicological Sciences* 13(2): 97-132.