

# Fluorouracil in der Medizinischen Onkologie – alte Substanzen „revisited“

Online Pressekonferenz der DGHO zum Thema

*„Gentest zur Vorbeugung von Chemotherapie - Nebenwirkungen – Vorstellung eines Positionspapiers“*

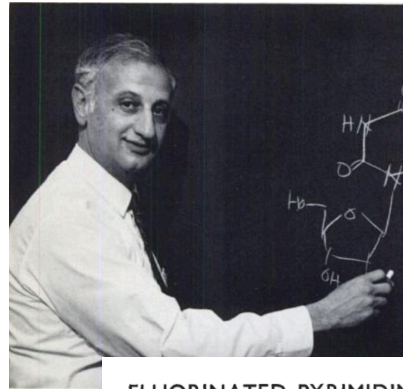
Anke Reinacher-Schick

Abteilung für Hämatologie, Onkologie und Palliativmedizin, Katholisches Klinikum,  
Klinikum der Ruhr-Universität Bochum

Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO) der Deutschen Krebsgesellschaft e.V.

# Fluoropyrimidine, z.B. **5-Fluorouracil** – vor > 60 Jahren entwickelt

- entwickelt von Charles Heidelberger  
(Chemiker, Wisconsin, USA)
- 1957 patentiert, seit 1962 auf dem Markt
- Topische und systemische Anwendung
- gelistet auf der „Model List of Essential Medicines“ der WHO



## FLUORINATED PYRIMIDINES, A NEW CLASS OF TUMOUR-INHIBITORY COMPOUNDS

By PROF. CHARLES HEIDELBERGER, DR. N. K. CHAUDHURI, DR. PETER DANNEBERG,  
MRS. DOROTHY MOOREN and MRS. LOIS GRIESBACH

McArdle Memorial Laboratory, The Medical School, University of Wisconsin, Madison, Wisconsin

AND

DR. ROBERT DUSCHINSKY, DR. R. J. SCHNITZER, E. PLEVEN and J. SCHEINER

Hoffmann-LaRoche, Inc., Nutley, New Jersey

IN view of the profound biological effects often obtained when fluorine is substituted for hydrogen in several classes of compounds<sup>1</sup> and because of the effectiveness, albeit limited, of various nucleic acid analogues in the treatment of human and animal cancer<sup>2</sup>, it was felt that a fluorine-substituted purine or pyrimidine might display tumour-inhibitory activity. Attention was focused on the pyrimidines because of suggestions that uracil may be utilized preferentially for nucleic acid biosynthesis in tumours<sup>3</sup>,

and from the demonstration by Welch and his colleagues<sup>4</sup> of tumour-inhibitory activity of 6-azauracil. Accordingly, we have synthesized a number of hitherto unknown 5-fluoropyrimidines and their 2-thio derivatives<sup>5</sup>. 5-Fluorouracil (I Ro 2-9757) and 5-fluoro-orotic acid (II Ro 2-9945) exert considerable anti-tumour activity against transplanted tumours in rats and mice, whereas 5-fluorocytosine (III Ro 2-9915) and various 2-thio derivatives have been inactive.

## World Health Organization Model List of Essential Medicines

21st List  
2019



# Fluoropyrimidine, z.B. **5-Fluorouracil** – seit > 60 Jahren eingesetzt

## Clinical Studies with 5-Fluorouracil\*

A. R. CURRERI, FRED J. ANSFIELD, FORDE A. McIVER,†  
HARRY A. WAISMAN, AND CHARLES HEIDELBERGER

*(Cancer Research Hospital and McArdle Memorial Laboratory, The Medical  
School, University of Wisconsin, Madison, Wis.)*

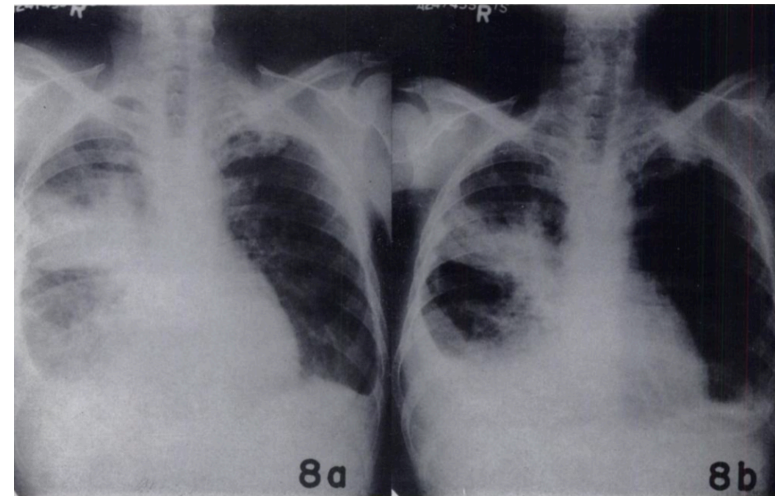
Erste Ergebnisse bei Patienten unter 5-FU

Patientin mit mBC unter 5-FU

**TABLE 4**

**RESULTS IN 35 PATIENTS TREATED AT DOSAGES  
THAT PRODUCED TOXICITY**

Type of neoplastic malignancy	Improved	Unimproved	Too early to evaluate
Adenocarcinoma of breast	3	1	1
Adenocarcinoma of stomach			2
Scirrhus carcinoma of stomach			1
Carcinoma of colon	1	1	3



# 5-Fluorouracil – erste Wirksamkeit bei gastrointestinalen Tumoren

Canad. Med. Ass. J.  
May 30, 1964, vol. 90

GENERAL PRACTICE: GASTROINTESTINAL CANCER

## Palliative Management of Gastrointestinal Cancer

### CHEMOTHERAPY FOR GASTROINTESTINAL MALIGNANCY

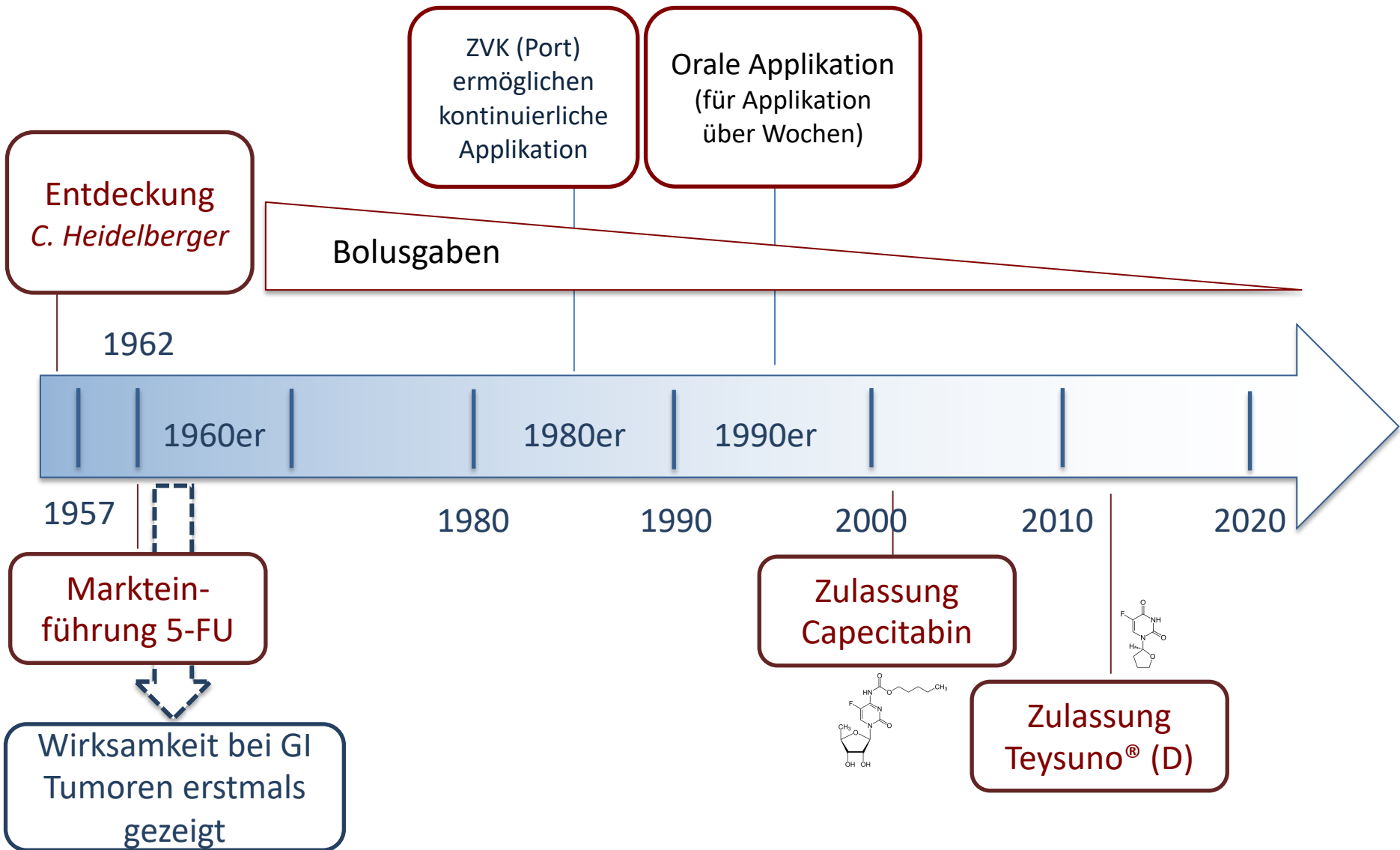
The antimetabolite 5-fluorouracil (5 FU) is the first chemotherapeutic agent to have an effect against advanced adenocarcinoma of gastrointestinal origin. In carcinoma of the stomach, objective

TABLE III.—ACCUMULATED PUBLISHED RESULTS OF 5 FU  
THERAPY FOR ADVANCED MALIGNANCY<sup>4</sup>

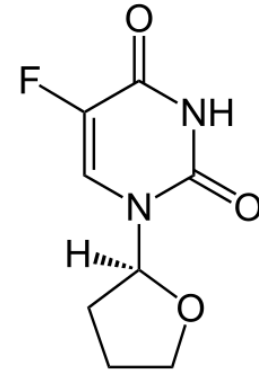
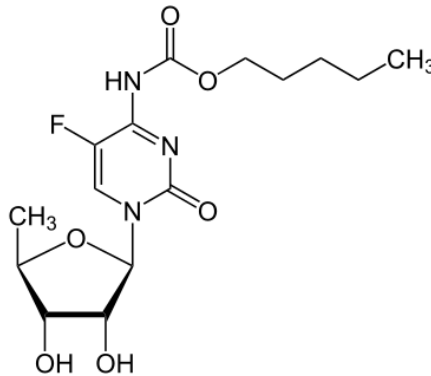
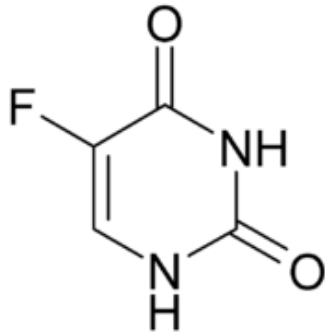
<i>Site of original disease</i>	<i>Total cases treated</i>	<i>Objective remissions</i>	
		<i>Number</i>	<i>Per cent</i>
Large bowel . . . . .	543	152	28
Stomach . . . . .	169	41	24
Pancreas . . . . .	71	21	30



# Fluoropyrimidine - Entwicklung

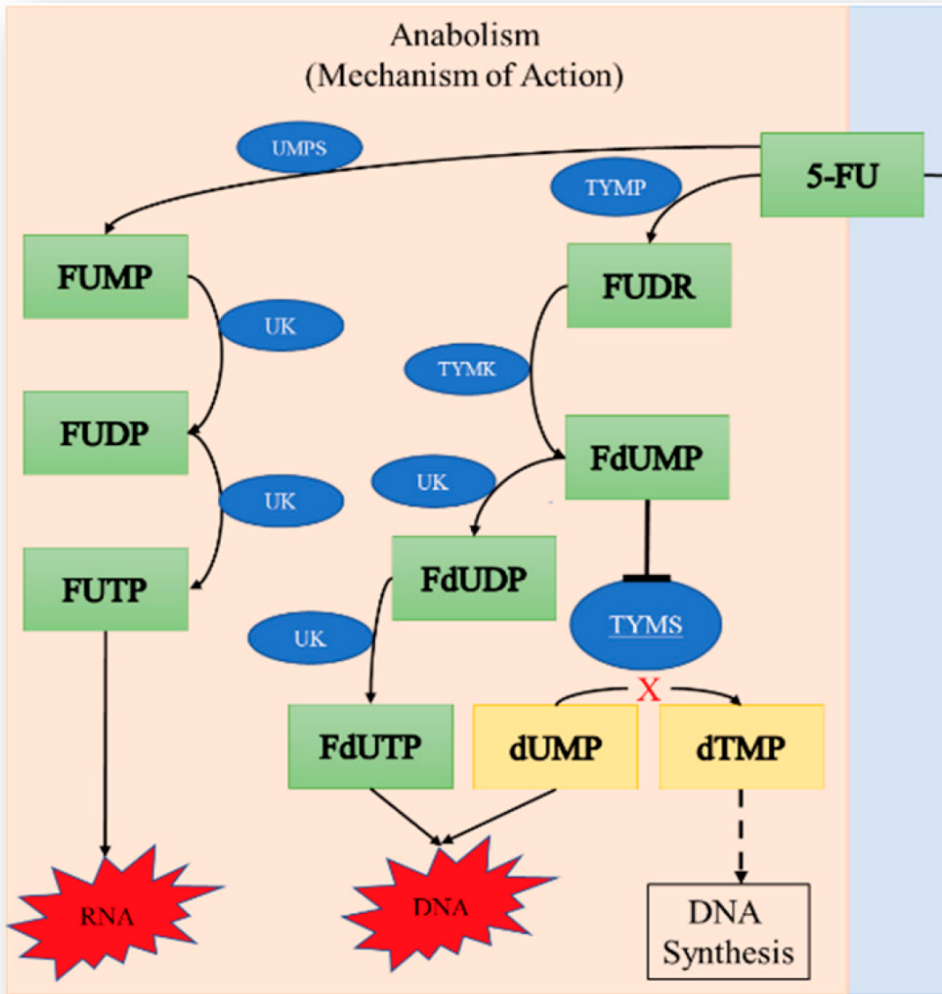


# Fluoropyrimidine (5-FU und Prodrugs, mit Zulassung in D)



5-Fluorouracil	Capecitabine	Tegafur/Gimeracil/ Oteracil (S-1, Taysuno®)
1957 entwickelt (USA), seit 1962 auf dem Markt	2/2001 (D)	7/2012 (D)

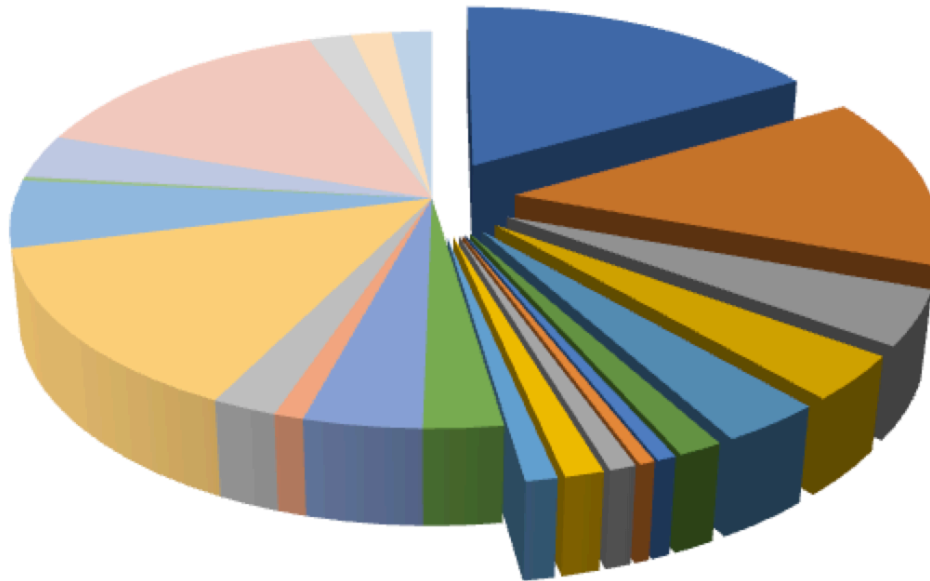
# Fluoropyrimidine – Wirkmechanismus



- Antimetabolite
- Ähnlichkeit mit Pyrimidinbasen
- Konversion in mod. Nukleotide
- hemmt Thymidilatsynthetase
- Einbau in die RNA/DNA
- Zellschaden und Zelltod

# Fluoropyrimidine - Einsatz in der Therapie nach Entitäten

## 5-FU/Capecitabin-Einsatz bei soliden Tumoren



Tumoren mit  
Stellenwert von  
5-FU in der  
Therapie

■ Brustkrebs	■ Darmkrebs	■ Pankreaskarzinom	■ Magenkarzinom	■ Kopf-Halstumore
■ Ösophaguskarzinom	■ Dünndarmkrebs	■ Analkarzinom	■ Larynxkarzinom	■ Gallenwege
■ Zervixkarzinom	■ Uteruskarzinom	■ Harnblasenkarzinom	■ Hodenkarzinom	■ HCC
■ Lungenkarzinom	■ Melanom	■ Mesotheliom	■ Nierenzellkarzinom	■ Prostata
■ Schilddrüse	■ ZNS-Tumore	■ Ovarialkarzinom		

# Fluoropyrimidine - Zulassung und Einsatz in der Onkologie

Entität	Inzidenz (Neuerkrankungen/ Jahr)	Einsatz Fluoropyrimidine (Anteil der Pat, die FP erhalten)	Zulassung	Empfehlung Leitlinie/Standardt herapie
Darmkrebs	58 290	ca. 75%		
Magenkarzinom	15 140	ca. 75%		
Pankreaskarzinom	18 370	ca. 60%		
Mammakarzinom	69 660	ca. 20% * Adjuvant ↓ (GIM) ** in fortgeschr. Linie (UICC IV) Capecitabine		
Analkarzinom	2120	ca. 60%		
Kopf-Hals-Tumoren	18710	ca. 10%		
NET	1600-3200	pNET/G2=18%		
Ösophaguskarzinom	7280	ca. 50%		

ca. 80-110 000 Patienten erhalten in Deutschland/Jahr 5-FU



# TOP 10 Onkologika mit den meisten verordneten Tagesdosen ambulant

Rang	ATC-Kode	Wirkstoff				Veränderung 2011 zu 2015 (Prozent)		
			Tagesdosen insgesamt	Tagesdosen pro Empfänger	Kosten je DDD*	Tagesdosen insgesamt	Tagesdosen pro Empfänger	Kosten je DDD*
1	L02BA01	Tamoxifen	6.685.630	286	0,21	30,1	6	1,0
2	L02AE02	Leuprorelin	3.280.291	259	5,32	-12,6	-12	12,3
3	L02BG04	Letrozol	3.202.948	273	0,76	8,1	0	-84,7
4	L02BG03	Anastrozol	3.030.132	282	0,87	-20,6	4	-72,9
5	L01BC02	Fluorouracil	1.709.802	307	0,63	0,8	30	-9,1
6	L02BG06	Exemestan	1.411.984	259	1,27	2,2	6	-76,7
7	L02BB03	Bicalutamid	1.353.870	203	3,18	-1,1	-4	-14,2
8	L01XC03	Trastuzumab	638.559	197	116,22	4,8	2	0,6
9	L01CD01	Paclitaxel	554.125	81	64,81	101,7	3	1,0
10	L02AE01	Buserelin	549.218	252	5,89	-7,8	1	-2,1

# Fluoropyrimidine – Rolle in der gastrointestinalen Onkologie

## 5-FU beim frühen Kolonkarzinom

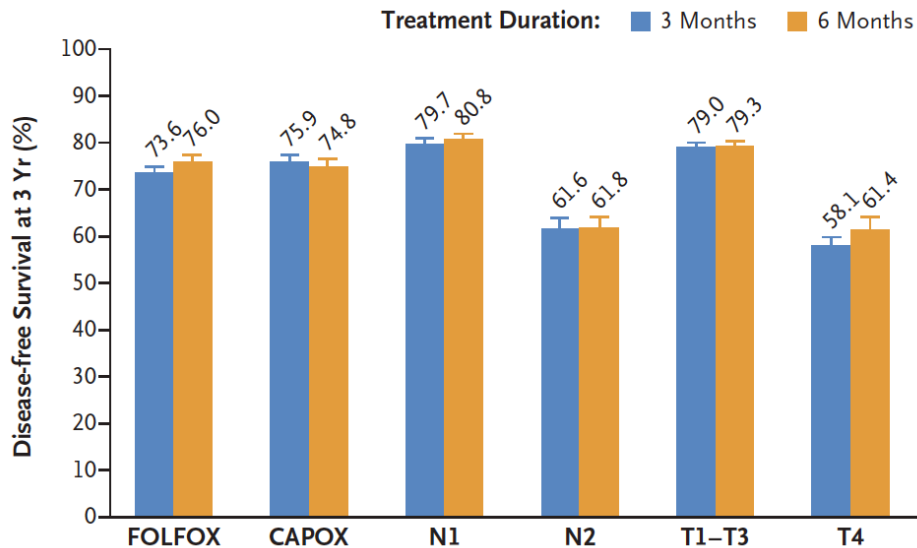
*The* NEW ENGLAND  
JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

MARCH 29, 2018

VOL. 378 NO. 13

Duration of Adjuvant Chemotherapy for Stage III Colon Cancer



Oxaliplatin und 5-FU/Capecitabin

## 5-FU beim Pankreaskarzinom

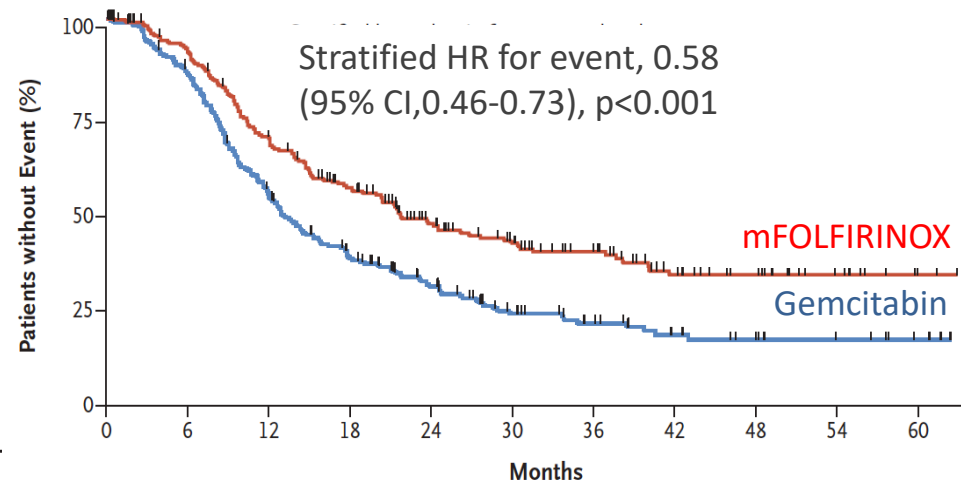
*The* NEW ENGLAND  
JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

DECEMBER 20, 2018

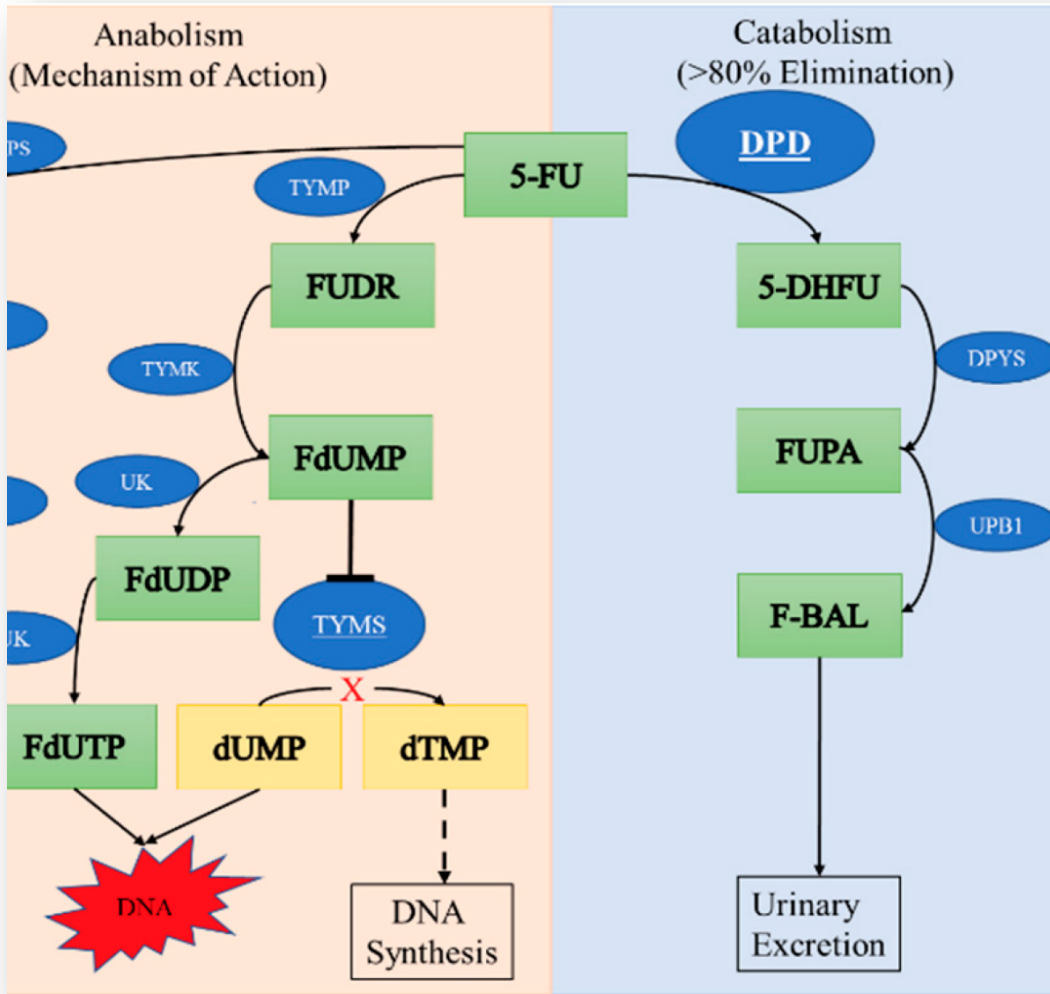
VOL. 379 NO. 25

FOLFIRINOX or Gemcitabine as Adjuvant Therapy for Pancreatic Cancer



5-FU, Irinotecan und Oxaliplatin

# Fluoropyrimidine – Elimination – Toxizität



- **Schlüsselenzym =**  
Dihydropyrimidin-  
dehydrogenase (DPD)
- Ausscheidung im Urin
- Defekt führt zu Toxizität

# Fluoropyrimidine – Toxizität – DPD als Schlüsselenzym

## Familial Pyrimidinemia and Pyrimidinuria Associated with Severe Fluorouracil Toxicity



The NEW ENGLAND  
JOURNAL of MEDICINE

1985; 313:245-249

Mendel Tuchman, M.D., Joel S. Stoeckeler, M.D., David T. Kiang, M.D., Ph.D.,

Robert F. O'Dea, M.D., Ph.D., et al.

- Erste Kasuistik zu 5-FU vermittelter Toxizität 1985 beschrieben
- Schlüsselenzym ist die DPD, kloniert 1994
  - Frequenz
    - Partielle Defizienz: 3-9%
    - Komplette Defizienz: 0.01-0.5%
  - Für 20-60% der Nebenwirkungen verantwortlich
  - Bei kompletter Defizienz: Multiorganversagen/Tod möglich

Tuchmann, et al., N Engl J Med 1985; Heggie et al., Cancer Res 1987  
Yokota, JBC 1994; van Kuilenburg, Cancer Treat Rev 2017; Henricks et al., Ann Oncol 2017

## Nebenwirkungen

- Häufig: Mukositis, Diarrhoe, Hand-Fuss-Syndrom und Myelosuppression, Anorexie, Übelkeit, Erbrechen  
Hyperurikämie
- Seltener: höhergradige Kardiotoxizität, Neuropathie, Alopezie und Hepatotoxizität
- Häufigkeiten (geschätzt)
  - 0.2-1% Todesfälle
  - 5% schwerwiegende Nebenwirkungen (Grad 4, stationäre Behandlung)
  - 15-30% schwere Nebenwirkungen (Grad  $\frac{3}{4}$ ), v.a. GI und hämatologisch

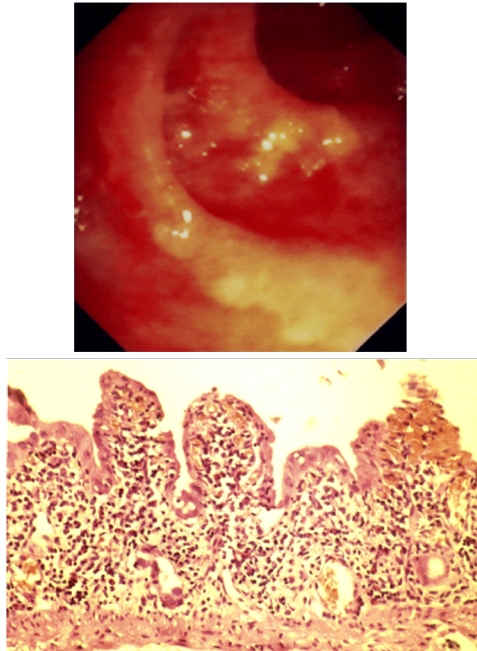


## Häufige Nebenwirkungen

### Orale Mukositis



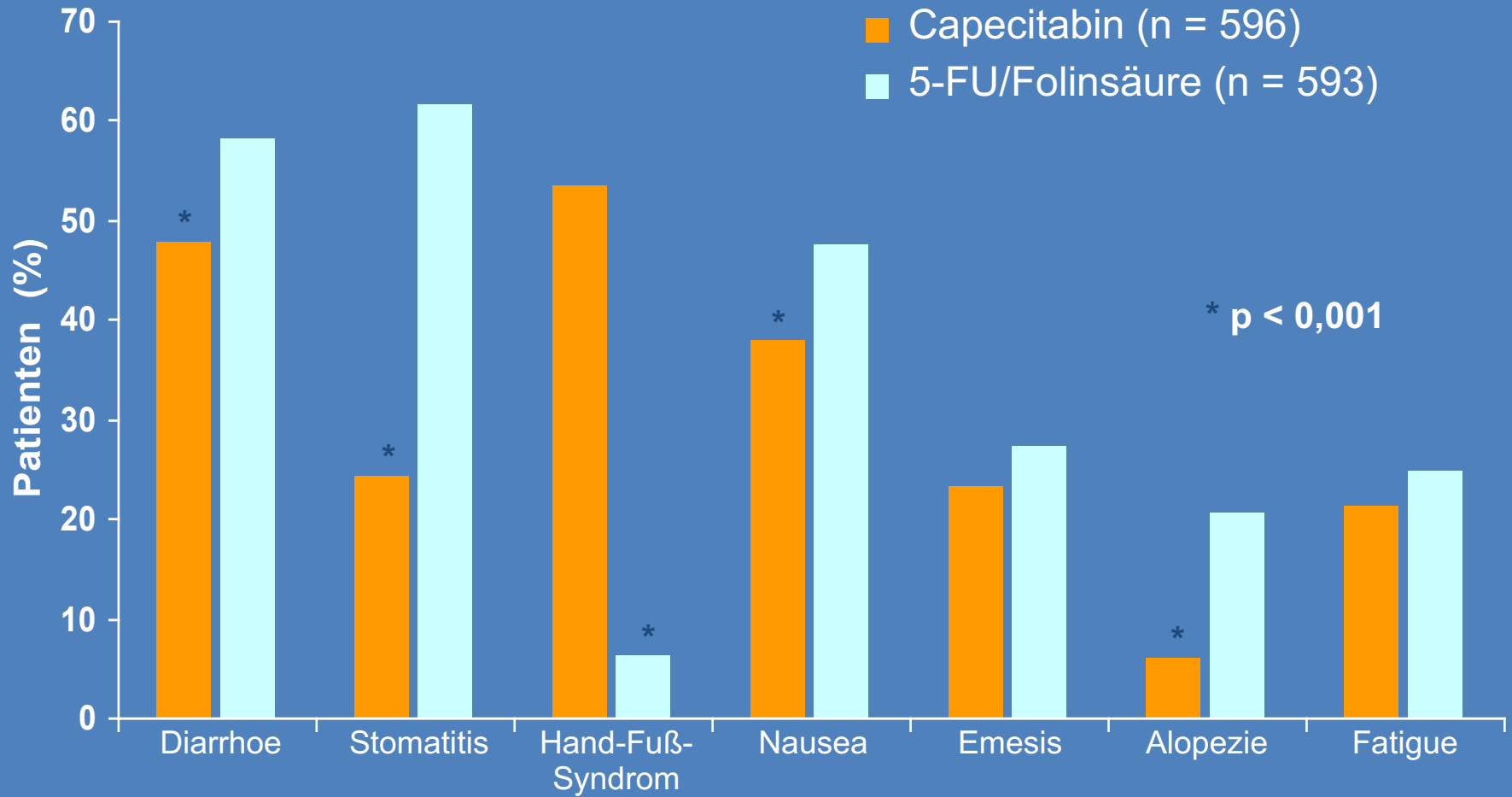
### Enteritis/Kolitis



### Hand-Fuß-Syndrom



## Nebenwirkungen 5-FU versus Capecitabin



## Nebenwirkungen 5-FU Bolus versus infusional

UE Grad 3-4 Häufigkeit (%)	FUFA (5-FU Bolus)	FUFA (5-FU Infusion)	p
Diarrhoe	9	22	0,015
Stomatitis	11	5	0,065
Hand-Fuß-Syndrom	4	12	0,014
Leukopenie	6,7	1,7	0,053

>> Bolusprotokolle beim Kolonkarzinom mittlerweile obsolet

## Fluoropyrimidine

- seit > 60 Jahren unter denen am häufigsten verordneten Medikamenten in der Behandlung von soliden Tumoren
- für einige schwere Nebenwirkungen und auch Todesfälle/Jahr in D verantwortlich

### Aber:

- DPD Testung kann ca. 30% dieser NW vermeiden
- DPD Testung obligat vor systemischer Fluoropyrimidin-Therapie
- Fluoropyrimidine bleiben die Basis zahlreicher moderner Kombinationstherapien und essentiell als Wirksubstanz in der Medizinischen Onkologie