

# Chemoterapia pokročilého karcinómu žalúdka – potrebujeme nový liek?

Tomáš Šálek

Onkologická klinika NOÚ, Bratislava

Karcinóm žalúdka je smrteľná choroba a je stále druhá najčastejšia príčina úmrtí na rakovinu na celom svete. Chirurgický zákrok s kompletnou resekciou tumoru, ktorá má kuratívny potenciál, zostáva hlavnou terapiou pre skoré štádiá. Bohužiaľ, väčšina pacientov s rakovinou žalúdka je diagnostikovaná v pokročilom štádiu, čím paliatívna systémová liečba zostáva jedinou liečebnou možnosťou. Najčastejšia kombinácia chemoterapie ako liečby prvej línie na liečbu pokročilého karcinómu žalúdka (PKŽ) zahŕňa zlúčeniny platiny a fluoropyrimidínov. Fluoropyrimidíny sú chrbtovou kosťou chemoterapeutických režimov pre liečbu karcinómu žalúdka. Taysuno® (S-1) je perorálny štvrtogeneračný fluoropyrimidín, v ktorom sa kombinuje tegafur, čo je prekursor 5-fluorouracilu (5-FU) a dva biochemické modulátory: (1) 5-chlór-2,4-dihydroxypyridín, čo je silný, ale reverzibilný inhibítor dihydropyrimidín-dehydrogenázy, ktorá bráni degradácii 5-FU, a (2), oxonát draselný, ktorý znižuje gastrointestinálnu (GI) toxicitu inhibíciou 5-FU fosforylácie v gastrointestinálnej sliznici. Taysuno® (S-1) ako monoterapia je štandard na adjuvantnú liečbu resektovaného karcinómu žalúdka v Japonsku a v kombinácii s cisplatinou v pokročilom ochorení na základe úrovne 1 dôkazu v klinických štúdiách fázy III. S-1 je teraz široko dostupný a bol schválený v európskych krajinách pod obchodným názvom Taysuno® ako liečba prvej línie pri PKŽ. S-1 je všeobecne dobre znášaný a vykazuje nízky toxický profil. Je to nový liek, ktorý poskytuje výhodu pohodlného a bezpečného perorálneho podávania proti intravenóznemu fluoropyrimidínu v PKŽ.

**Kľúčové slová:** rakovina žalúdka, S-1, fluoropyrimidíny, cisplatina.

## Chemotherapy of advanced gastric cancer – do we need a new drug?

Gastric cancer is a lethal disease and continues to be the second leading cause of cancer death worldwide. Surgical resection remains the main treatment for early stages with complete resection having the potential for a cure. Unfortunately, most patients with gastric cancer are diagnosed in advanced stages, rendering palliative systemic therapy as the only choice of treatment. The most common chemotherapy combination as a first-line treatment in advanced gastric cancer (AGC) includes a platinum compound and fluoropyrimidine. Fluoropyrimidines have been the backbone in the chemotherapy regimens for the treatment of gastric cancer. Taysuno® (S-1) is a peroral fourth-generation fluoropyrimidine that combines tegafur, which is a prodrug of 5-fluorouracil (5-FU), and two biochemical modulators: 5-chloro-2,4-dihydroxypyridine, a powerful but reversible inhibitor of dihydropyrimidine dehydrogenase that prevents 5-FU degradation, and potassium oxonate, which reduces gastrointestinal (GI) toxicity by inhibition of 5-FU phosphorylation in the GI mucosa. Taysuno® (S-1) is considered, as a single agent as the standard of care in Japan for the adjuvant treatment of resected gastric cancer and in combination with cisplatin in the advanced setting based on level 1 evidence in Phase III trials. S-1 is now widely available and has been approved in European countries with trade name Taysuno® as a first-line treatment for AGC. S-1 is generally well tolerated with a low toxicity profile. It is a novel agent that provides a convenient and safe peroral advantage over intravenous fluoropyrimidine in AGC.

**Key words:** gastric cancer, S-1, fluoropyrimidines, cisplatin.

Onkologie 2013; 7(5): 242–244

## Úvod

Rakovina žalúdka je druhá najčastejšia príčina úmrtia na malignitu na svete (1). Kľúčovou terapeutickou modalitou zostáva stále chirurgický zákrok ako jediná modalita s kuratívnou intenciou, ale len v prípade lokalizovaného ochorenia. Rádioterapia a systémová terapia, chemoterapia sa používajú buď v kombinácii, alebo samostatne u pacienta s neresektabilným ochorením alebo v adjuvantnej podobe. Prognóza pacientov závisí od štádia ochorenia v čase stanovenia diagnózy a spôsobu terapie. Systémová terapia zostáva liečbou voľby v štádiu diseminácie ochorenia, preto vývoj efektívnej chemoterapie je stále veľmi dôležitý krok ovplyvnenia prognózy pacientov s karcinómom žalúdka (2). Problém efektivity systémovej chemoterapie sa diskutoval najmä v 80. – 90.

**Tabuľka 1.** Chemoterapia pokročilého karcinómu žalúdka – Liečba verzus BSC

| Režim        | počet pacientov | medián prežívania (mesiace) | prežívanie (%) |        |
|--------------|-----------------|-----------------------------|----------------|--------|
|              |                 |                             | 1 rok          | 2 roky |
| FAMTX vs BSC | 30              | 10                          | 40             | 6      |
| FEMTX vs BSC | 10              | 3                           | 10             | 0      |
| ELF vs BSC   | 17              | 12                          | -              | -      |
|              | 19              | 3                           | -              | -      |
|              | 10              | 10                          | -              | -      |
|              | 8               | 4                           | -              | -      |

FAMTX – 5-fluorouracil, doxorubicín, metotrexát  
FEMTX – 5-fluorouracil, epirubicín, metotrexát  
ELF – epirubicín, leukovorín, 5-fluorouracil

rokokoch minulého storočia, keď sa vzhľadom na malé percentá dosiahnutých liečených odpovedí a zlé prežívanie liečených pacientov

skúšala v rámci klinických štúdií chemoterapia proti najlepšej suportívnej starostlivosti (BSC) – výsledky štúdií sú uvedené v tabuľke 1 (2).

Aj v súčasnosti významnú úlohu v chemoterapii gastrointestinálnych malignít stále zohrávajú fluórované pyrimidíny. 5-fluorouracil, hlavný predstaviteľ tejto skupiny, bol pôvodne patentovaný v roku 1957 Heidelbergom a Dušinským (3). Odvtedy sa používanie uvedeného preparátu značne rozšírilo a jeho analógy zohrávajú čoraz väčšiu a väčšiu úlohu v systémovej terapii onkologických ochorení. V liečbe karcinómu žalúdka sú fluórované pyrimidíny a platinové deriváty základom chemoterapeutických režimov. Základnou požiadavkou klinickej praxe smerom k farmaceutickému výskumu je vývoj nových preparátov s vyššou efektívnosťou a nižšou toxicitou.

Nové preparáty, ktoré sú zavádzané do klinickej praxe, sú oproti pôvodným skorším výhodnejšie najmä z titulu redukovanej toxicity a veľakrát aj zlepšenej efektivity.

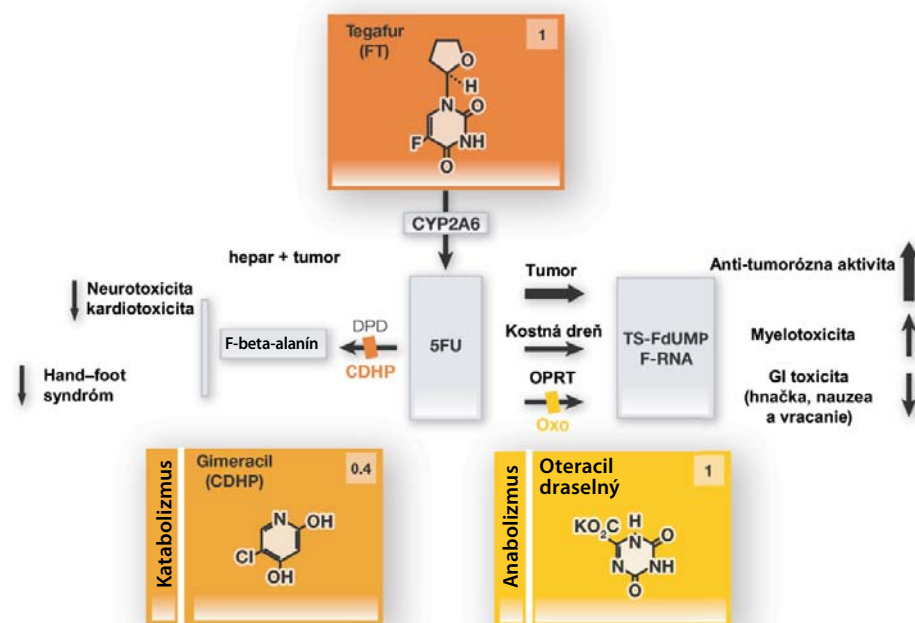
Na zlepšenie terapeutického indexu fluórovaných pyrimidínov sa v rámci výskumných aktivít skúmali štyri cesty:

1. biochemická modulácia pomocou modulatorov, napríklad: leukovorín, PALA, metotrexát
2. optimalizácia dávkovacieho režimu
3. vývoj perorálnych preparátov
4. cesta, ktorá sa zamerala na metabolizmus 5-fluorouracilu a kľúčové enzýmy jeho aktivácie a degradácie. Fluoropyrimidíny rozdeľujeme do dvoch hlavných skupín, na tie, ktoré majú zložku inhibujúcu degradáciu DPD, to sú DIF (tegafur – uracil, eniluracil a S-1) a tie, ktoré neobsahujú inhibítora (5-fluorouracil, kapecitabín).

**Teysuno® (S-1)** je nový preparát, ktorý je kombináciou troch zlúčenín – tegafuru (predliek), gimeracilu (5chloro-2,4-dihydrogén pyridínu – CDHAP) zložka, ktorá inhibuje dihydropyrimidindehydrogenázu (DPD) a tretou zložkou je oteracil (oxonát draselný OXO), ktorý inhibuje orotátfosforibosyltransferázu (OPRT) na začiatku dráhy aktivácie na 5-fluorouridín-5-monofosfát (FUMP). Mechanizmus pôsobenia S-1 zachytáva obrázok (3).

Uvedené zloženie preparátu spôsobuje zníženie hladiny fluoro-beta-alanínu (Yamada et al.), blokovanie katabolizmu 5-fluorouracilu. Zníženie hladiny fluoro-beta-alanínu spôsobuje výrazné zníženie výskytu syndrómu ruka a noha (H and F syndróm). Prítomnosť oteracilu blokuje účinky proti ribonukleovej kyseline (RNA) a tým sa chráni sliznica čreva. V štúdiu s 3 800 pacientmi s karcinómom žalúdka, ktorí sa liečili 5-fluorouracilom spolu s oteracilom, sa zaznamenala incidencia hnačky. G3-G4 len u 2 % liečených pacientov (4).

**Obrázok.** Mechanizmus pôsobenia Teysuna® (S-1)



**Tabuľka 2.** Dávka a schéma podávania Teysuna® (S-1) a cisplatiny

| Autor          | Krajina                | N   | S-1                                      | Cisplatina                 |
|----------------|------------------------|-----|------------------------------------------|----------------------------|
| Koizumi et al. | Japonsko               | 148 | 80 mg/m <sup>2</sup> na deň 1–21 (à 5 t) | 60 mg/m <sup>2</sup> deň 8 |
| Jin et al.     | Čína                   | 74  | 80 mg/m <sup>2</sup> na deň 1–21 (à 5 t) | 60 mg/m <sup>2</sup> deň 8 |
| Lee et al.     | Kórea                  | 43  | 80 mg/m <sup>2</sup> na deň 1–14 (à 5 t) | 60 mg/m <sup>2</sup> deň 1 |
| Ajani et al.   | Hlavné západné krajiny | 521 | 50 mg/m <sup>2</sup> na deň 1–21 (à 5 t) | 60 mg/m <sup>2</sup> deň 1 |

Vysvetlivky: N - počet pacientov; t - týždne

Karcinóm žalúdka je veľmi časté ochorenie najmä u ázijskej populácie, a keďže výsledky prežívania pacientov neboli v minulosti uspokojivé, hľadali sa najmä v Japonsku, kde táto malignita patrí medzi najčastejšie ochorenia, nové efektívne spôsoby liečby.

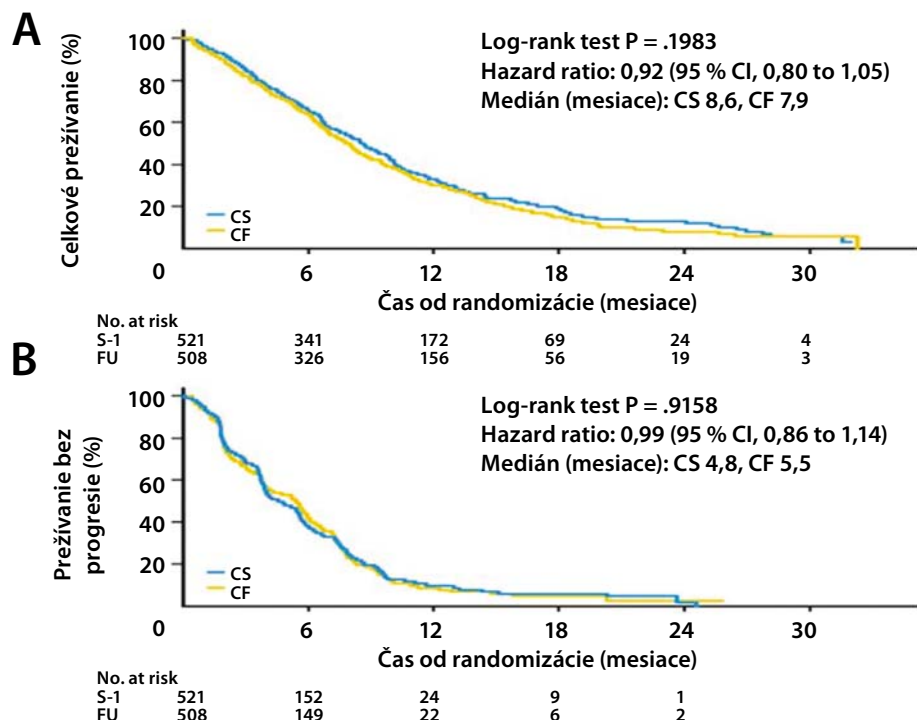
V tomto období prebehli s preparátom S-1 viaceré klinické štúdie, najmä fázy II s výsledkami približne 45 % celkových odpovedí, s dvojročným prežívaním 17 %, pri G3-4 toxicite menej ako 5 % (5, 6).

V Japonsku bol do roku 2008 štandardom terapie pokročilého karcinómu žalúdka 5-fluorouracil v monoterapii, po roku 2008 na základe štúdie SPIRITS sa stáva kombinácia preparátu S-1 a cisplatiny novým štandardom terapie pokročilého karcinómu žalúdka (7). Kombinácia irinotekanu s S-1 porovnaná v štúdiu fázy III proti S-1 nepotvrdila superioritu kombinácie. Medián prežívania kombinácie bol 12,8 mesiaca verzus 10,5 mesiaca s HR 0,86, ale diarhoe bolo v ramene s kombináciou 16 % proti 6 % v ramene s monoterapiou (8). Bežná dávková schéma v kombinácii v japonskej populácii (S-1 80 mg/m<sup>2</sup>/d 3 týždne/2 týždne pauza) bola použitá aj v ostatných ázijských projektoch. Čínska

štúdia fázy II porovnávala S-1 monoterapiu verzus kombináciu S-1 + cisplatina verzus kombináciu cisplatina + 5-fluorouracil prebehla na identických dávkach S-1, ako to bolo pri japonských projektoch, s efektom mediánu prežívania 8,8 mesiaca, verzus 14,2 mesiaca verzus 10,2 mesiaca a celkovými odpoveďami 25 % verzus 38 %, verzus 19 % (9).

V Kórei publikované údaje zo štúdií fázy I/II s použitím odlišnej dávkovacej schémy S-1 + cisplatina (S1 80 mg/m<sup>2</sup>/d 2 týždne s následnou 7-dňovou pauzou – cisplatina 60 mg/m<sup>2</sup> deň 1, nový cyklus deň 22. ukázali, že 59 % pacientov potrebovalo redukcii dávky (10). Metabolizmus S-1 sa pre ázijskú a európsku populáciu podstatne líši, preto u európskej, respektíve západnej populácie je potrebné zníženie dávky (tabuľka 2).

Väčšina autorov sa prikláňa k názoru rozličnosti metabolizmu ázijskej a takzvanej západnej populácie, kde ázijskí pacienti sú schopní tolerovať vyššie dávky ako pacienti takzvanej západnej časti sveta. Uvedený fenomén sa vysvetľuje možnou genetickou odlišnosťou génu CYP2A6 alebo aj možnosťou menšieho povrchu tela ázijskej populácie (11). Klinické štúdie fázy I. a II. kombinácie S-1 a cisplatiny ustanovili za

**Graf.** FLAGS-celkové prežívání a prežívání bez progresie

štandard dávkovania pre západnú populáciu dávku 25 mg/m<sup>2</sup> 2-krát denne, počas obdobia 3 týždňov v prípade S-1 a 75 mg/m<sup>2</sup> deň 1 cisplatinu v 28-dňovej dávkovacej schéme s efektom jednoročného prežívania 42 % pacientov a 5-ročným prežívaním 21 % pacientov.

Okrem toho uvedená kombinácia vykazovala výhodný profil znášanlivosti (12, 13, 14). Na základe výsledkov štúdií fázy I a II s použitím kombinácie S-1 – cisplatina u západnej populácie s pokročilým karcinómom žalúdka Ajani a spolupracovníci realizovali klinickú štúdiu fázy III FLAGS. V štúdii so západnou populáciou s pokročilým karcinómom žalúdka bolo randomizovaných 1 053 pacientov na ramene S-1 v dávke 25 mg/m<sup>2</sup> 2-krát denne 3 týždne, 1 týždeň pauza a cisplatinu 75 mg/m<sup>2</sup> deň 1 oproti ramenu s cisplatinou 100 mg/m<sup>2</sup> deň 1 a 5-fluorouracilom v infúzii 1 000 mg/m<sup>2</sup> à 5 dní. Primárnym cieľom štúdie bolo celkové prežívanie. Plán štatistickej analýzy si stanovil cieľ zlepšiť prežívanie z 8,5 mesiaca v ramene s 5-FU s cisplatinou na 10,5 mesiaca v experimentálnom ramene s S-1 a cisplatinou s HR 0,81. Sekundárne ciele štúdie boli TTF (čas do zlyhania terapie), bezpečnosť, celkové odpovede (ORR), trvanie odpovede, čas do odpovede, čas do progresie, klinický prínos a kvalita života podľa stupnice FACT.

Populácia bola dobre vyvážená. Primárny cieľ štúdie nebol naplnený (HR 0,92), ale vypočítaná úroveň noninferiority bola splnená a ukázala, že kombinácia S-1 + cisplatina je proti kombinácii 5-FU + cisplatina noninferiorna (p 0,0068) graf. Celkové odpovede boli v kombinácii S-1 + cisplatina 29,1 % a kombinácii 5-FU + cisplatina 31,9 %, s tým, že trvanie odpovede v kombinácii S-1 + cisplatina bolo mierne lepšie. Incidencia závažnej neutropénie sa líšila medzi oboma skupinami: v skupine s S-1 35 % a v skupine s 5-FU 70 %. Takisto existoval významný rozdiel v incidencii hnačiek medzi jednotlivými skupinami. Kombinácia S-1 má v porovnaní s kombináciou s 5-FU jednoznačne superiorný profil. V ramene S-1 sa zlepšili aj parametre kvality života (čas do úbytku > 5 % hmotnosti, fyzická pohoda). Medzi jednotlivými ramenami sa odlišuje i počet hospitalizácií v prospech S-1 (15). Na základe uvedených výsledkov štúdie FLAGS, preparát S-1 dostal schválenie EMA na liečbu pokročilého, neresekabilného karcinómu žalúdka.

### Záver

Treba konštatovať, že štúdia FLAGS demonštrovala noninferioritu kombinácie s Teysunom® (S-1) oproti kombinácii s 5-fluorouracilom v celkovom prežívaní a superioritu v bezpečnosti po-

užitia daného preparátu, čím jasne deklarovala vhodnosť jeho použitia v liečbe pokročilého karcinómu žalúdka a takto rozšírila naše terapeutické armamentárium o ďalší efektívny liek.

### Literatúra

1. Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2006; 56: 106–130.
2. Šálek T, Obertová J: Chemoterapia karcinómu žalúdka. In: Bolješiková E, Májek J, Makovník P, Mlkvy P, Šálek T. *Gastrointestinálna onkológia*. Informa: Bratislava 2008: 64–69.
3. Sobrero A, Yamada Y, Douillard JY, et al. The need for a new fluoropyrimidine in advanced gastric cancer treatment. *European Oncology & Haematology* 2012; 8(4): 232–240.
4. Nagashima F, Ohtsu A, Yoshida S, Ito K. Japanese nation widepost-marketing survey of S-1 in patients with advanced gastric cancer. *Gastric Cancer* 2005; 8: 6–11.
5. Sakata Y, Ohtsu A, Horikoshi N, et al. Late phase II study of novel oral fluoropyrimidine anti-cancer drug S-1 (1 M tegafur-0.4 M gimestat-1 M otastat potassium) in advanced gastric cancer patients. *Eur J Cancer* 1998; 34: 1715–1720.
6. Koizumi W, Kurihara M, Nakano S, et al. Phase II study of S-1, a novel oral derivative of 5-fluorouracil, in advanced gastric cancer. *Oncology* 2000; 58: 191–197.
7. Koizumi W, Narahara H, Hara T, et al. S-1 plus cisplatin versus S-1 alone for first-line treatment of advanced gastric cancer (SPIRITS trial): a phase III trial. *Lancet Oncol*. 2008; 9: 215–221.
8. Imamura H, Iishi H, Tsuburaya A, et al. Randomized phase III study of irinotecan plus S-1 (IRIS) versus S-1 alone as first-line treatment for advanced gastric cancer (GC0301/TOP-002). Presented at the 2008 ASCO Gastrointestinal Cancers Symposium; Orlando, FL, January 25–27, 2008; (abstr 5).
9. Jin M, Lu H, Li J, et al. Randomized 3-armed phase III study of S-1 monotherapy versus S-1/CDDP (SP) versus 5-FU/CDDP (FP) in patients (pts) with advanced gastric cancer (AGC): SC-101 study. *J Clin Oncol*. 2008; 26: 15s. (supple; abstr 4533).
10. Lee JL, Kang HJ, Kang YK, et al. Phase I/II study of 3-week combination of S-1 and cisplatin chemotherapy for metastatic or recurrent gastric cancer. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2008; 61: 837–845.
11. Comets E, Ikeda K, Hoff P, et al. Comparison of the pharmacokinetics of S-1, an oral anticancer agent, in Western and Japanese patients. *J Pharmacokinet Pharmacodyn*. 2003; 30: 257–283.
12. Ajani JA, Lee FC, Singh DA, et al. Multicenter phase II trial of S-1 plus cisplatin in patients with untreated advanced gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma. *J Clin Oncol*, 2006; 24: 663–667.
13. Lenz HJ, Lee FC, Haller DG, et al. Extended safety and efficacy data on S-1 plus cisplatin in patients with untreated, advanced gastric carcinoma in a multicenter phase II study. *Cancer* 2007; 109: 33–40.
14. Ajani JA, Faust J, Ikeda K, et al. Phase I pharmacokinetic study of S-1 plus cisplatin in patients with advanced gastric carcinoma. *J Clin Oncol*, 2005; 23: 6957–6965.
15. Ajani JA, Rodriguez W, Bodoky G, et al. Multicenter phase III comparison of cisplatin /S-1 with cisplatin/infusional fluorouracil in advanced gastric or gastroesophageal adenocarcinoma study: the FLAGS trial. *J Clin Oncol*, 2010; 28: 1547–1553.

Převzato z: *Onkológia (Bratisl.)*, 2013; 8(5): 332–334.

### MUDr. Tomáš Šálek

Onkologická klinika NOÚ  
Klenová 1, 833 10 Bratislava  
tomas.salek@nou.sk