

Kapecitabin – perorální fluoropyrimidin nahrazující 5-fluorouracil v léčbě nádorů kolorekta?

MUDr. Pavel Vitek, Ph.D.

Ústav radiační onkologie 1. LF UK
a FNB, Praha

1. Úvod

Fluorované pyrimidiny jsou základem chemoterapie nádorů gastrointestinálního traktu (GIT) včetně kolorekta od jejího samotného počátku. Po určitou dobu představovaly jedinou účinnou látku, resp. skupinu látek, s prokazatelným přínosem v adjuvantní terapii. Původní účinná látka, 5-fluorouracil (5-FU), byla syntetizována již v roce 1957. Později vznikají další modifikace nebo kombinace se záměrem umožnit perorální užití nebo ovlivnit metabolismus účinné látky, popřípadě potencovat účinek – tegafur, UFT, S1 a kapecitabin. Nejširšího klinického využití dosahuje perorálně podávaný kapecitabin, který prošel největším počtem klinických studií s největší průkazností. V současné době lze kapecitabin považovat za ekvivalent 5-FU u všech nádorů GIT, a může tak být zařazován do léčebných režimů. Navíc nejnovější výsledky studií nasvědčují tomu, že kapecitabin je možno využívat i s větší účinností než původní 5-FU.

Farmakologické údaje

Kapecitabin je prekurzor 5-FU. Po perorálním podání má téměř 100% biologickou dostupnost. Je bioaktivován v játrech na 5-deoxyfluorocytidin (5-DCFR) a 5-deoxyfluorouridin (5-DFUR), dále ve tkáních, včetně nádorových, na 5-FU. Bioaktivace je rychlá, koncentrace 5-FU v cirkulaci dosahuje maxima přibližně za 2 h 30 min. Plazmatické koncentrace 5-FU jsou pro účinnost kapecitabinu méně významným faktorem. Finální konverze 5-DFUR na 5-FU probíhá ve tkáních a je závislá na koncentraci konvertujícího enzymu thymidinfosforylázy (TP). Po aplikaci kapecitabinu proto převyšuje koncentrace 5-FU ve tkáních koncentraci plazmatickou, a to v poměru 8–10:1. Navíc řada prací prokazuje, že aktivita TP je vyšší v nádorových tkáních než v okolní tkáni zdravé, a to v průměrně 3,2krát. To zajišťuje určitou selektivitu působení a navýšení koncentrace 5-FU v nádoru proti koncentraci plazmatické v poměru až 20:1.

2. Účinky kapecitabinu u pokročilých nádorů GIT

Studie II. fáze, na jejímž základě bylo určeno nyní standardní dávkování kapecitabinu 1 250 mg/m² po dobu 2 týdnů s intervaly 3 týdnů, byla uzavřena již v roce 2000. Následovaly studie III. fáze, které jednoznačně pro-

kázaly přinejmenším stejnou účinnost monoterapie kapecitabinem a různých variací režimu leukovorin + 5-FU („FUFA“ nebo „LVFU“) při odlišném profilu toxicity. Hlavním nežádoucím účinkem kapecitabinu je „hand-foot syndrom“ (palmoplantární erytrodysestezie), s incidencí až 18%. Naproti tomu při léčbě kapecitabinem je menší riziko myelotoxicity a mukozitidy III. a IV. stupně. Ve významné studii byla navíc prokázána dobrá snášenlivost kapecitabinu u nemocných ve věku nad 70 let.

Studie III. fáze dále prokazují ekvivalenci režimů „FolFOX“ a „XelOX“. U kapecitabinu je menší riziko těžké neutropenie, naproti tomu je mírně vyšší riziko závažných průjmů. Ve studiích srovnávajících režim „FolFiri“ a „XelIri“^{11,12} je kapecitabin spojen s vysokou frekvencí průjmů a dehydratace, které jsou dávkou limitujícím nežádoucím účinkem. Kombinace kapecitabinu a irinotekanu zřejmě ještě vyžaduje další určení bezpečných účinných dávek.

3. Kapecitabin v adjuvantní terapii nádorů kolorekta

Výsledky studií III. fáze u pokročilých nádorů umožnily zařazení kapecitabinu do studií v adjuvantní terapii. Zatím první výsledky poskytla multicentrická studie X-ACT,¹³ která srovnává v adjuvantní terapii bolusový režim FUFA Mayo a kapecitabin v monoterapii ve standardním dávkování 2 × 1 250 mg/m² u nádorů colon po radikální resekcii. Recentně publikované údaje u 1 987 nemocných po mediánu sledování 7 let prokazují podobnou účinnost – podíl pacientů bez příznaků onemocnění v 5 letech 56,7% vs 60,8% a celkové přežití v 5 letech 68,4% vs 71,4% ($p = 0,068$, resp. 0,060). Profil toxicity potvrzuje signifikantně nižší rizika pro kapecitabin. Jeho nejčastěji se vyskytujícím nežádoucím účinkem je hand-foot syndrom (stupeň 1–3 v 61%). Studie jednoznačně prokazuje přinejmenším ekvivalenci režimu FUFA Mayo a kapecitabinu. Rozdíly v účinnosti jsou těsně pod hranici statistické významnosti, nicméně v obou sledovaných parametrech – v přežití bez onemocnění a celkovém přežití – jsou ve prospěch kapecitabinu. Signifikantní rozdíly v parametru přežívání bez nemoci i celkového přežívání prokazuje Coxa multivariální analýza. Kapecitabin je účinnější než režim FUFA. Toto zjištění přispělo i ke změně SPC přípravku Xeloda.

Navíc režim FUFA Mayo není nyní možno považovat za standardní vzhledem k vyšší toxi-

citě ve srovnání s dalšími režimy FUFA, např. Režimem „de Gramont“.

Průkopnická studie X-ACT opravňuje k zařazení kapecitabinu do standardní adjuvantní chemoterapie nádorů colon stadia III.

4. Kapecitabin v chemoradioterapii nádorů rekta

Vstup kapecitabinu do chemoradioterapie nádorů rekta vychází stejně jako u chemoterapie samotné z principu náhrady původní látky, 5-FU, perorálním přípravkem.

Řada studií II. fáze, které byly publikovány v letech 2003–2006, přinesla poměrně shodné výsledky: kapecitabin je v chemoradioterapii karcinomu rekta dobře snášen. Nejčastějšími nežádoucími účinky jsou průjmy, radiační dermatitidy a leukopenie. „Hand-foot“ syndrom nepřesahuje obvykle stupeň II. Další nežádoucí účinky jsou méně významné. Dosahuje se přitom vysoké účinnosti – kompletní regrese, pCR, 10–24%. Účinnost lze hodnotit jako podobnou a „zřejmě identickou“ jako u kontinuální infuze 5-FU.

5. Závěry

Kapecitabin jako perorálně aplikovaný prekurzor 5-FU prošel řadou klinických studií, jejichž cílem bylo ověřit, zda jím lze dosáhnout stejných léčebných výsledků jako původní látkou. Při rozdílech, které jsou převážně v kinetice účinné látky, nebyly zjištěny významné rozdíly v účinnosti. Navíc se však projevují příznivé změny v profilu nežádoucích účinků, které na rozdíl od nezměněné protinádorové účinnosti významné jsou.

Je mimo pochybnost, že nemocný dává přednost perorální terapii před parenterální, zvláště pokud parenterální podání má být formou kontinuální infuze. Preferenci podporuje i minimum nežádoucích účinků typu nevolnosti a dyspepsie.

Kapecitabin je v současné době účinným nástupcem 5-FU v chemoterapii nádorů kolorekta. Současně evidovaný profil toxicity, větší pohodlí pro nemocného a pravděpodobná farmakoeconomická výhodnost perorálního režimu podporují postupné zařazování kapecitabinu do monoterapie i kombinovaných režimů v léčbě nádorů kolorekta, včetně terapie adjuvantní.

Literatura u autora