

# Kazuistika pacienta se značně pokročilým a diseminovaným karcinomem žaludku léčeným preparátem S-1

## Case Report of a Patient with Advanced and Disseminated Gastric Carcinoma Treated by S-1

Katolická J.<sup>1</sup>, Rotnáglová S.<sup>1</sup>, Vaníček J.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Onkologicko-chirurgické oddělení, FN u sv. Anny v Brně

<sup>2</sup> Klinika zobrazovacích metod LF MU a FN u sv. Anny v Brně

### Souhrn

**Východiska:** Prognóza pacientů s metastatickým karcinomem žaludku je velmi nepříznivá a řádově se pohybuje v měsících života. S-1 je perorální fluoropyrimidinový protinádorový přípravek. Jde o fixní kombinaci tří účinných látek – tegafuru, gimeracilu a oteracilu draselného.

**Popis případu:** Prezentujeme případ 71letého muže léčeného pro lokálně značně pokročilý a současně metastatický karcinom žaludku v první linii pomocí kombinovaného režimu S-1 a cisplatinu. Léčebná odpověď dosáhla parciální remise a trvala šest měsíců. Vlastní léčba byla velmi dobře tolerována, bez toxicity stupně 3 a 4 (grade 3 a 4). Po progresi tak pacient mohl podstoupit další linii protinádorové léčby. **Závěr:** Zkušenosti s přípravkem S-1 jsou v populaci českých pacientů dosud velmi limitované. Naše kazuistika poukazuje na dobrou léčebnou odpověď a minimální toxicitu zvolené léčby a je tak v souladu s výsledky studie FLAGS.

### Klíčová slova

kazuistika – metastatický karcinom žaludku – chemoterapie – S-1 – cisplatin

### Summary

**Background:** Prognosis of patients with metastatic gastric cancer is abysmal, usually just a few months. S-1 is a peroral fluoropyrimidine antitumor drug. It is a fixed combination of three effective drugs – tegafur, gimeracil and oteracil potassium. **Case:** This is a case report of a 71-year-old man treated for local advanced and metastatic gastric carcinoma treated with combination of S-1 and cisplatin as a first line of therapy. Treatment response reached partial remission and lasted for six months. Treatment was very well tolerated, with no grade 3 and 4 toxicity. After progression, the patient was treated with further lines of therapy. **Conclusion:** In the Czech Republic, experience with S-1 drug is very limited. Our case report showed a good treatment response and minimal toxicity of this treatment, in concordance with results of the study FLAGS.

### Key words

case report – metastatic gastric cancer – chemotherapy – S-1 – cisplatin

Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádné komerční zájmy.

The authors declare they have no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů.

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE "uniform requirements" for biomedical papers.



MUDr. Jana Katolická, Ph.D.  
Onkologicko-chirurgické oddělení  
FN u sv. Anny  
Pekařská 53  
656 91 Brno  
e-mail: jana.katolicka@fnusa.cz

Obdrženo/Submitted: 12. 2. 2014

Přijato/Accepted: 5. 5. 2014

## Úvod

S-1 (Teysuno®) je perorální fluoropyrimidinový protinádorový přípravek. Jde o fixní kombinaci tří účinných látek – tegafuru (proléčivo), který je po absorpci konvertován na protinádorovou látku 5-fluorouracil (5-FU), gimeracilu, inhibitoru dihydropyrimidindehydrogenázy (DPD), určeného k prevenci degradace 5-FU v těle, a oteracilu draselného, inhibitoru orotátfosforibosyltransferázy (OPRT), který snižuje účinnost 5-FU v normální gastrointestinální sliznici [1].

Karcinom žaludku je u více než 50 % nemocných diagnostikován ve stadiu metastatického onemocnění. Příčinou pozdní diagnostiky jsou často nespecifické příznaky onemocnění. Radikální chirurgická léčba je jedinou kurativní metodou pro časně onemocnění. Podle lokalizace, rozsahu a histologie nádoru je volena parciální nebo totální gastrektomie s lymfadenektomií. V léčbě lokálně pokročilých nádorů žaludku byl prokázán přínos perioperační chemoterapie, kdy jejím podáním bylo dosaženo regrese nádoru bez zvýšení pooperačních komplikací. Perioperační chemoterapií bylo dosaženo signifikantně delšího přežití. Prognóza pacientů s metastatickým karcinodem žaludku se řádově pohybuje v měsících života [2].

Benefit paliativní protinádorové léčby proti symptomatice léčbě byl prokázán několika randomizovanými studiemi. Paliativní chemoterapie prodlužuje medián celkového přežití (overall survival – OS) na 7–10 měsíců. Přínosná je jen pro pacienty v dobrém výkonnostním stavu. K nejvíce používaným režimům patří kombinace cisplatinu a 5-FU. Fluoropyrimidiny v injekční nebo tabletové formě jsou nejčastěji předepisovanými cytostatiky pro léčbu metastatického karcinomu žaludku [3]. Režimy s oxaliplatinou a kapecitabinem mají jednodušší aplikaci a jsou velmi vhodné pro ambulantní podání. Požíváním tripeltů, zejména přidáním taxanu nebo antracyklinu k cisplatině a 5-FU dochází k navýšení nežádoucích účinků. Docetaxel v kombinaci s cisplatinou a 5-FU mírně zvyšuje OS (9,2 vs 8,6 měsíce;  $p = 0,020$ ), ale za cenu významného vzestupu toxicity léčby [4].

Data z multicentrické mezinárodní, mimo Asii probíhající, randomizované kontrolované nezaslepené klinické studie fáze III FLAGS (Fluorouracil in advanced gastric or gastroesophageal adenocarcinoma study), podporují použití přípravku S-1 v kombinaci s cisplatinou k léčbě pacientů s pokročilým karcinodem žaludku. V této studii bylo 521 pacientů randomizováno k léčbě přípravkem S-1 25 mg/m<sup>2</sup> perorálně 2krát denně po dobu 21 dnů následované 7denním obdobím bez léčby a cisplatinou 75 mg/m<sup>2</sup> jako intravenózní infuze 1krát za 4 týdny a 508 pacientů bylo randomizováno k léčbě 5-FU 1 000 mg/m<sup>2</sup>/24 hodin jako kontinuální intravenózní infuze ve dnech 1–5 opakovaných každé 4 týdny a cisplatinou 100 mg/m<sup>2</sup> jako intravenózní infuze v den 1 opakovaná každé 4 týdny. Primárním cílem studie FLAGS bylo hodnocení OS. S-1 v kombinaci s cisplatinou neprokázalo inferioritu proti 5-FU v kombinaci s cisplatinou. Léčba S-1 a cisplatinou měla také signifikantně lepší bezpečnostní profil. V následné subanalýze tato kombinace statisticky signifikantně prodloužila OS u nemocných s difúzním typem karcinomu [1].

## Popis případu

Představujeme kazuistiku 71letého muže, který byl vyšetřován pro bolest v epigastriu. Váhový úbytek negoval, měl dobrou chuť k jídlu. Matka nemocného zemřela v 86 letech stářím, otec na infarkt myokardu v 72 letech. Pacient je léčen asi dva roky pro hyperurikemii. Z operačních výkonů byla před 20 lety provedena operace menisku vpravo. Je nekuřák. Občas pije pivo, tvrdý alkohol a víno nepožívá. Alergie neguje. Na ambulanci gastroenterologie v místě bydliště byla v březnu 2013 provedena gastrofibroskopie, která makroskopicky verifikuje rozsáhlou kontaktně krvácející navážitou sliznici v oblasti fundu a malé kurvatury. Následné histologické vyšetření potvrzuje středně až nízké diferencovaný adenokarcinom žaludku. Vyšetření na HER2 pozitivitu provedeno nebylo. Sérové hladiny nádorových markerů zvýšené nebyly. CT vyšetření břicha a malé pánve popisuje nepravidelně zesílenou stěnu žaludku v oblasti fundu

a malé kurvatury, stěna je širší až 22 mm, v oblasti malé kurvatury je stěna výrazně dekonturovaná, nepravidelně promínuje do okolí mediálně a kaudálně. V okolí zvětšené lymfatické uzliny velikosti 15 mm, v játrech jsou vícečetná metastatická ložiska (obr. 1).

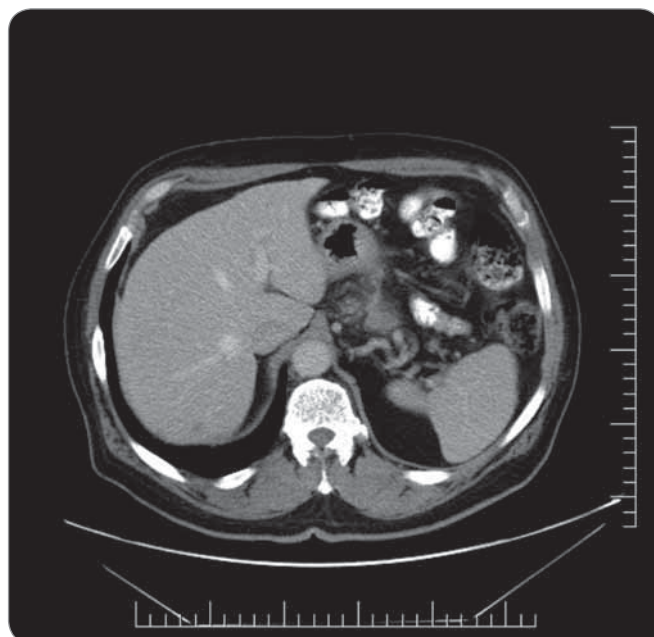
Velmi zajímavý byl výsledek laboratorních vyšetření, kde i přes rozsáhlý lokálně pokročilý nález v oblasti žaludku nebyl zaznamenán pokles hemoglobinu. Biochemický rozbor zaznamenal pouze minimální elevaci GMT, jinak byly všechny sledované parametry v normě. U pacienta s performans statusem (PS) 0, bez limitujících interkurencí, jsme zahájili léčbu první linie pro metastatický karcinom žaludku v kombinaci S-1 25 mg/m<sup>2</sup> perorálně 2krát denně po dobu 21 dnů následovanou 7denním obdobím bez léčby a cisplatinou 75 mg/m<sup>2</sup> jako intravenózní infuze jednou za 4 týdny. Po třech cyklech bylo provedeno kontrolní CT vyšetření břicha a malé pánve, kde byla popisovaná regrese nepravidelně zesílené stěny žaludku v oblasti fundu a malé kurvatury z 22 mm na 16 mm, dále zmenšení zvětšených lymfatických uzlin z velikosti 15 mm na 8 mm, v játrech došlo jak ke zmenšení velikosti, tak počtu metastatických ložisek (obr. 2).

Efekt léčby po třech cyklech jsme zhodnotili jako parciální remisi, pacient absolvoval celkem šest cyklů kombinované terapie. Následné CT vyšetření břicha a malé pánve neprokázalo progresi onemocnění. Celková odpověď na léčbu trvala šest měsíců, co přibližně odpovídá výsledkům studie FLAGS, poté došlo k progresi metastatického postižení jater. V současné době je nemocný léčen druhou linií chemoterapie pro metastatický karcinom žaludku.

Léčba nebyla provázena žádnými závažnými nežádoucími účinky. I přes poměrně rozsáhlou lokální nádorovou infiltraci v oblasti žaludku nebyla během celé doby terapie pozorována nevolnost vyšší než stupeň 1. Po čtvrté sérii byl zaznamenán pokles hemoglobinu stupně 1. Za celou dobu terapie jsme nezaznamenali toxicitu stupně 3 a 4. Po čtvrtém cyklu chemoterapie byl pacient na klinice infekčních nemocí přeléčen antibiotikem azitromycin pro sé-



Obr. 1. CT břicha a malé pánve, ložiska jaterní před zahájením léčby.



Obr. 2. CT vyšetření břicha a malé pánve, ložiska jaterní po třech cyklech léčby.

rologicky pozitivní IgM protilátky proti borelióze po předchozím přísátí klíštěte.

### Diskuze

Kombinací S-1/cisplatina jsme léčili 71letého nemocného bez závažných přidružených chorob, ve velmi dobrém klinickém stavu. Terapie probíhala bez výraznější toxicity. Porovnáme-li naši malou klinickou zkušenost s výsledky bezpečnosti u 71 pacientů ve věku  $\geq 70$  let a u 450 pacientů  $< 70$  let léčených přípravkem S-1 v kombinaci s cisplatinou ve studii FLAGS, které ukazují, že incidence všech nežádoucích reakcí stupně tři nebo vyšších (62 % vs 52 %), všech závažných nežádoucích reakcí (30 % vs 19 %) a počtu předčasného odstoupení v důsledku nežádoucích reakcí přípravku a počtu předčasného odstoupení v důsledku nežádoucích reakcí u přípravku S-1 i cisplatinu (21 % vs 12 %) se zdály být vyšší u pacientů ve věku  $\geq 70$  let, tak toxicita u námi léčeného pacienta byla pouze v rozmezí stupně jedna. Analýza populační farmakokinetiky v rámci studie FLAGS ukázala, že sice expozice 5-FU měla tendenci se

zvyšovat s věkem, ale rozsah byl v rámci individuální variability [5]. Naše malá klinická zkušenost tuto individuální variabilitu potvrdila.

Jaký je pohled na použití S-1 v českých a mezinárodních doporučeních? NCCN (National Comprehensive Cancer Network), doporučení verze 2.2013, zmiňuje výsledky studie FLAGS. Poukazuje ale na potřebu dalších studií pro potvrzení aktivity S-1 u západní a americké populace [6]. Modrá kniha, která zahrnuje doporučení pro racionální onkologickou léčbu lege artis v České republice, informuje o S-1 do první linie léčby metastatického karcinomu žaludku [7]. V doporučeních ESMO (European Society for Medical Oncology), publikovaných v časopise *Annals of Oncology* [8] pro léčbu karcinomu žaludku, informace o S-1 uvedeny nejsou.

### Závěr

Léčba metastatického karcinomu žaludku je léčbou s paliativním záměrem, se snahou o prodloužení přežití za dobré kvality života. S-1 podávané v tabletové formě umožňuje pacientovi absolvo-

vat terapii v domácím prostředí. Má přijatelnou toxicitu, což významně působí na zlepšení kvality života nemocných s předpokládanou několikaměsíční délkou přežití.

### Literatura

1. 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(9): 1547–1553. doi: 10.1200/JCO.2009.25.4706.
2. Tomášek J. Karcinom žaludku. *Acta Medicinæ* 2012; 1(2): 49–51.
3. Price TJ, Shapiro JD, Segelov E et al. Management of advanced gastric cancer. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2012; 6(2): 199–208. doi: 10.1586/egh.11.103.
4. Van Cutsem E, Moiseyenko VM, Tjulandin S et al. Phase III study of docetaxel and cisplatin plus fluorouracil compared with cisplatin and fluorouracil as first-line therapy for advanced gastric cancer: a report of the V325 Study Group. *J Clin Oncol* 2006; 24(31): 4991–4997.
5. Taiho. Comparison of results in subpopulations. Marketing Authorisation Application: S-1.2009.
6. Nccn.org [homepage on the Internet]. National Comprehensive Cancer Network. Washington: c2014. Available from: www.nccn.org.
7. Vyzula R et al (eds). *Modrá kniha České onkologické společnosti*, 18. vyd. Brno: Masarykův onkologický ústav 2014. Dostupné z: <http://www.linkos.cz/informace-pro-praxi/modra-kniha/>.
8. Waddell T, Verheij M, Allum W et al. Gastric cancer: ESMO-ESSO-ESTRO Clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2013; 24(6): 57–63.