

Poznámky k inovacím v cytostatické terapii 5-fluorouracilem

Jiřina Martínková¹, Miloš Hroch¹, Jiří Grim²

¹Ústav farmakologie, Karlova Univerzita v Praze, Lékařská fakulta v Hradci Králové

²Onkologická klinika, Fakultní nemocnice, Hradec Králové

Cytostatická léčba 5-fluorouracilem (5-FU) má využití jako adjuvantní (pooperační) nebo neoadjuvantní (předoperační) chemoterapie. Dávka se stanovuje podle povrchu těla (mg/m^2), ačkoliv se dosud nepodařilo prokázat, že existuje lineární vztah mezi takto určenou dávkou a celkovou clearance cytostatika. Pokrokem je kineticky řízená chemoterapie navržená pro adjuvantní léčbu, která je založená na monitorování farmakokinetiky 5-FU s cílem dávkovat cytostatikum individuálně. Tato strategie léčby byla prokázána jako efektivnější v zajištění léčebných cyklů s nižší toxicitou a poněkud vyšším účinkem. Byla definována pro léčbu 5-FU dlouhodobou i. v. infuzí a vychází z cílové expozice (AUC- plocha pod křivkou plazmatických koncentrací v čase od startu infuze) vymezující terapeutickou účinnost i přijatelné riziko chemoterapie léčebného cyklu. Odhad AUC uprostřed cyklu umožňuje úpravu dávkování v jeho pozdější fázi za cenu nízkého počtu krevních odběrů. Vysoká hodnota AUC uprostřed cyklu upozorní na subjekt v riziku vyšší toxicity pro nízkou systémovou clearance cytostatika. I když tato metoda byla získána převážně z klinických studií fáze II-III na limitovaném počtu selektovaných nemocných, pro rutinní praxi představuje soubor dat determinující terapeutické cílové parametry a relevantní dávkování. Pro neoadjuvantní léčbu 5-FU byl prokázán aditivní vliv 5-FU k účinku radioterapie (radiochemoterapie), dosud však chybí informace o vztahu mezi dávkou nebo kinetikou 5-FU a vlastním účinkem (terapeutickým/toxickým).

Klíčová slova: 5-fluorouracil, kineticky řízená individualizovaná terapie, adjuvantní léčba, neoadjuvantní léčba.

Comments on 5-fluorouracil – based anticancer chemotherapy innovations

5-fluorouracil (5-FU) is used for adjuvant (postoperative) and neoadjuvant (preoperative) cytostatic therapy. Dose is determined by body surface (mg/m^2) in spite of the fact that a linear relationship between the dose and systemic clearance has not been proven so far. A good message is kinetically guided approach for adjuvant therapy, which focuses on 5-FU pharmacokinetic monitoring followed by individual dose adjustment. This strategy confined to 5-FU i. v. infusion was proven to be more effective in ensuring an appropriate treatment course with minimized toxicity and optimized therapeutic outcome. The target exposure (AUC- area under the curve of plasma concentration obtained since the infusion has been started) is defined, determining therapeutic efficacy and acceptable risks of treatment – induced toxicity. 5-FU pharmacokinetic profiles from midcycle AUCs enable dose adjustment in later treatment cycles using a limited sampling strategy. Midcycle AUCs reveal subjects at high risk of toxicity caused by a low drug systemic clearance. This outcome was obtained from phase II-III studies with their selected patients but routine clinical use is made possible by the existing body of data, providing practical guidelines for target parameters and dose adjustment charts. Neoadjuvant therapy is based on 5-FU additive contribution to radiotherapy effects (radiochemotherapy), but there are no data informing about a relationship between the 5-FU dose/kinetics and its effects (therapeutic/toxicity).

Key words: 5-fluorouracil, kinetically guided individualized therapy, adjuvant therapy, neoadjuvant therapy.

Klin. farmakol. farm. 2011; 25(2): 87–91

5-fluorouracil (5-FU) byl syntetizován v polovině minulého století. Uplatňuje se jako základní léčivo v systémové cytostatické léčbě kolorektálního karcinomu (1), nádorového onemocnění horní části gastrointestinálního traktu, hlavy a krku i prsu. Ve vztahu k chirurgické léčbě se využívá jako součást chemoterapie adjuvantní (pooperační) či paliativní (inoperabilní nádory), nebo chemoterapie neoadjuvantní (předoperační). Uplatňuje se v monoterapii, v kombinované terapii s léčivými podpůrnými (leukovorin, levamizol) nebo pomocnými (cytostatika) a v kombinaci se zářením – radiochemoterapie.

Cílem tohoto textu je upozornit na možnosti, které moderní klinicko-farmakologické meto-

dy, zabývající se individuálním dávkováním 5-FU, nabízejí s cílem zvýšit terapeutický benefit.

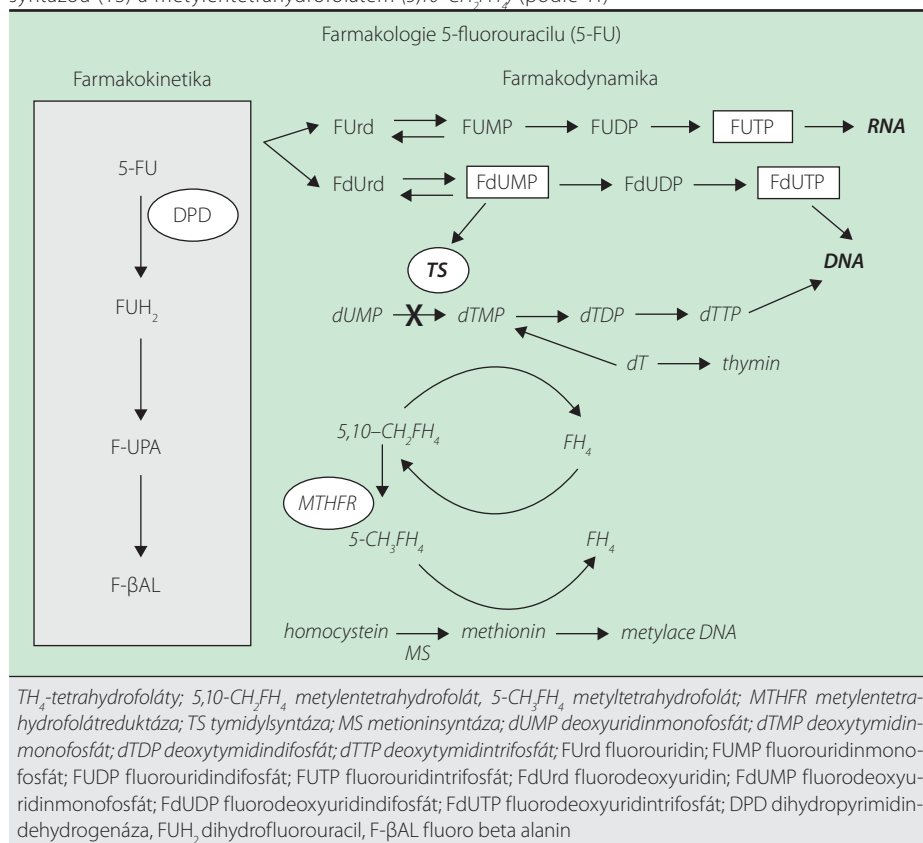
Úvodem se stručně zmíníme o principech dynamiky a kinetiky a 5-FU.

5-FU se intracelulárně aktivuje především na 5-fluoro-2-deoxyuridin 5' monofosfát (FdUMP) (obrázek 1). Aktivovaný meziprodukt konkuruje endogennímu deoxyuridin monofosfátu (dUMP) a spolu s metylenetetrahydrofolátem ($5,10\text{-CH}_2\text{FH}_4$) – produktem generovaným v cyklu kyseliny listové – a tymidylsyntázou vytváří ternární komplex (nevratný komplex z uvedených tří složek – obrázek 1). Tímto mechanismem je aktivita tymidylsyntázy blokována, následkem je inhibice tvorby deoxytymidin monofosfátu (dTMP) a *de novo* syntézy pyrimi-

dinových nukleotidů nezbytných pro syntézu DNA. Dalšími aktivními meziprodukty jsou fluorodeoxyuridin trifosfát (FdUTP) – falešný prekurzor DNA a fluorouridintrifosfát (FUTP) – inhibitor syntézy RNA.

Kinetické vlastnosti 5-FU vyžadují pro systémový účinek i. v. podání. Cytostatikum se distribuuje intracelulárně saturabilním transportem prostřednictvím přenašeče. 20% dávky je přímo vyloučeno močí, zbývající frakce je biodegradována játry a také cestou extrahepatální. Finálním metabolitem vylučovaným močí (95%) je fluorobeta alanin (obrázek 1). Za biodegradaci parentní účinné látky na neúčinný metabolit (80–85%) odpovídá aktivita enzymu dihydropyrimidin dehydrogenázy – DPD (obrázek 1). Při nedosta-

Schéma 1. Obrázek znázorňuje mechanismy cytostatického účinku 5-FU, které úzce souvisí s cyklem kyseliny listové. Hlavním mechanismem účinku cytostatika je tvorba ternárního komplexu s tymidylsyntázou (TS) a metylenetetrahydrofolátem ($5,10\text{-CH}_2\text{FH}_4$) (podle 11)



tečné enzymatické aktivitě je $t_{1/2}$ cytostatika prodloužen z 10–20 min na 159 min (2, 3) a nemocný je ohrožen vyšším rizikem toxicity 3. a 4. stupně (myelosuprese, průjem a mukozitida, neurotoxicita). Částečný deficit v aktivitě byl pozorován v 3–5 %, úplný deficit v 0,1 % populace (3, 4) a je hodnocen jako projev genetického polymorfizmu DPD (5, 6). Aktivita DPD probíhá v denních cirkadiálních rytmech, které se promítají do projevů toxicity. Častost mukozitidy 3. a 4. stupně byla přibližně ve 4 hod. ranní hodnocena jako významně nižší (3, 7). Nicméně, autoři, kteří sledovali tuto závislost v podmínkách kontinuální i. v. infuze, podobnou závislost neshledali (8, 9). Navíc se ukázalo, že nízká hodnota celkové clearance 5-FU, spolehlivého biomarkeru pro predikci toxicity, nemusí odpovídat nízké aktivitě DPD, aktivita enzymu může být v mezích normy (10). To by znamenalo, že určení fenotypu, nikoliv genotypu, má širší uplatnění pro řízení chemoterapie 5-FU. Pro stanovení fenotypu je doporučeno stanovení poměru neúčinných metabolitů – dihydrofluorouracilu (FUH₂) a uracilu (3).

O tom, že význam aktivity DPD není pro praxi zásadní, svědčí také fakt, že interindividuální variabilita systémové clearance cytostatika je častá, rozdíly v hodnotách dosahují až 100 násobku, zatímco úplný deficit v aktivitě DPD

se odhaduje na 0,1 %. Dosud pojmenované příčiny variability se přisuzují vlastnostem organismu, které rozhodují o kinetických procesech (11). Uplatňuje vliv věku (12), pohlaví, pokročilost onemocnění a tělesná hmotnost (13). Mezi faktory závislými na léčivu se uplatňuje cesta podání a dávkování (intermitentní ve srovnání s dlouhodobou i. v. infuzí), interakce s potravou a se současně podávanými léčivy (viz dále).

Dávkování 5-FU se tradičně určuje podle tělesného povrchu (mg/m^2), i když dvě studie prokázaly absenci korelace mezi tělesným povrchem a hodnotou clearance 5-FU (14, 15).

Pokrokem je kineticky řízená léčba, která se začala prosazovat v **adjuvantní terapii 5-FU**. Protože se podle dosavadních poznatků soudí, že cílové kinetické parametry 5-FU, jimiž se taková léčba řídí, nezáleží na lokalizaci nádoru, bude se text odkazovat na výstupy studií získaných jak od nemocných s kolorektálním karcinomem, tak karcinomem hlavy a krku.

Základním podnětem pro kineticky řízenou terapii 5-FU byl lineární vztah rozpoznáný mezi plazmatickými koncentracemi a klinickou účinností (16, 17, 18, 19) i toxicitou (20, 21, 22, 23, 24). Např. Au (20), a spol. zaznamenal častější incidenci leukopenie, dosáhne-li plazmatická koncentrace 5-FU hodnot $> 1\mu\text{M}$. Logickým důsledkem byla

snaha doporučit pro praxi takovou strategii léčby, která by umožňovala dlouhodobou systémovou chemoterapii s přijatelným negativním ovlivněním kvality života nežádoucími a toxickými účinky. Dlouhodobá systémová chemoterapie by měla současně zajistit optimální klinickou účinnost. Pozitivem pro využití kinetiky bylo zavedení dlouhodobých infuzí, které nahradilo původní intermitentní dávkování a nabídlo možnost vyhodnotit jednoduchou metodou expozici 5-FU, tj. plochu pod křivkou plazmatických koncentrací v čase po podání (AUC). Pak Thyss, a spol. (25) demonstrovali významnou souvislost mezi hodnotou $\text{AUC} > 30\text{ mg}\cdot\text{h}/\text{l}$ a frekvencí cyklů s projevy toxicity (myelosuprese, mukozitida a průjem). Další klinické výstupy tento vztah potvrdily (26). Byl přijat pojem **cílová expozice** (target AUC), která měla navodit co nejvyšší terapeutickou účinnost za přijatelné toxicity vymezené nejvýše 2. stupněm škály hodnocení WHO (23, 24, 27, 28).

I. v. terapie založená na dlouhodobé infuzi (nejprve ve Francii, pak i v ostatní Evropě – 30, 31, 32) je teoreticky zdůvodnitelná: 5-FU je cytostatikum s krátkým biologickým poločasem eliminace ($t_{1/2} = 10\text{--}20\text{ min}$) působícím v S-fázi buněčného cyklu. Dlouhodobá i. v. infuze umožňuje dostupnost 5-FU pro více nádorových buněk nacházejících se v S-fázi (33, 34). Metaanalýza výstupů (35) obou dávkovacích režimů použitých v 6 randomizovaných studiích ($> 1\,200$ nemocných) ukázala vyšší % odpovědi po dlouhodobém infuzním podání (22 % vs. 14 %, $p = 0,0002$) a nižší výskyt hematologické toxicity (31 % vs. 4 %, $p < 0,0001$). Z praktického hlediska, k laboratorní analýze plazmatické koncentrace pro odhad AUC stačil nízký počet odběrů krve (1–2 odběry) realizovaných v ustáleném stavu obvykle ke konci podávání. Hodnotu AUC je možno jednoduše vypočítat z hodnoty ustálené plazmatické koncentrace (steady state, C_{ss}) a doby trvání kontinuální infuze (T_{ki}): $\text{AUC}/T_{ki} = C_{ss}$ nebo $C_{ss} \times T_{ki} = \text{AUC}$.

Dalším důležitým kinetickým parametrem a prediktorem toxicity je clearance $CL = \text{rychlost infuze}/C_{ss}$.

Pro účely monitorování koncentrací 5-FU v různých biologických matricích bylo publikováno mnoho analytických metod. Mezi nejdůležitější patří zejména metody chromatografické a imunoanalytické. Jejich ucelený přehled podává recentní publikace autorů Breda a Baratté (36).

Při již zmíněném lineárním vztahu mezi koncentrací 5-FU a jeho účinkem (terapeutickým, toxickým) a při značné interindividuální variabilitě plazmatických koncentrací i kinetických

parametrů 5-FU, byla logickým důsledkem snaha o individualizaci dávkování v průběhu léčby, která by vycházela se znalostí individuálních kinetických parametrů léčiva (expozice-AUC) zjištěných časně během prvního cyklu chemoterapie. Tohoto úkolu se ujal Santini, a spol. (tabulka 1). Léčbu nemocných s nádorem hlavy a krku zahájil standardní dávkou predikovanou podle tělesného povrchu. Následujícím krokem byl výpočet expozice dosažené do 3. dne infuze (AUC_{0-3d}) a analýza její souvislosti s expozicí dosaženou do 5. dne infuze. Medián tří denní expozice (AUC_{0-3d}) 5-FU u cyklů s projevy toxicity do 2. stupně dosahoval 11 mg.h/l a obdobný medián expozice pětidenní (AUC_{0-5d}) 34 mg.h/l (37). Výsledek inspiroval autora k závěru, že hodnota AUC_{0-3d} umožňuje predikci individuálního dávkování tak, aby byla zajištěna předem definovaná cílová expozice AUC_{0-5d} .

Druhá otevřená studie (n = 81) měla za úkol oprávněnost závěru prověřit. Dávka pro první až třetí den byla opět určena podle povrchu těla (dávka standardní) a individuální úprava dávkování realizována podle vypočtené hodnoty AUC_{0-3d} , tj. expozice po první standardní dávce. Ukázalo se, že individuální úpravu dávkování vyžadovalo 40 % cyklů, a to snížením dávky na 30–50 % dávky standardní. Klinické hodnocení účinnosti léčby posléze ukázalo, že kompletní odpověď byla častější u nemocných s upravenou dávkou (47 % vs. 31 %), zatímco % toxických cyklů bylo redukováno (toxicita 2. stupně ve 2,4 % vs. 20 %). Studie prokázala, že % toxických příznaků může být individuálně redukováno kontrolou AUC uprostřed cyklu během 5ti denní infuze, a to snížením rychlosti podání na základě jednoduchého nomogramu. Nedostatkem studie bylo, že výsledky získané úpravou dávky byly srovnávány s „historickými kontrolami“ studie předchozí.

Nicméně, příznivé výsledky byly potvrzeny v další, již randomizované studii, organizované opět u nemocných karcinomem hlavy a krku (n = 106) léčených 96-h infuzí (kombinace s cisplatinou první den). Zatímco nemocným ve standardním rameni (n = 49) byla po dobu léčby podávána stále stejná dávka 5-FU (mg/m²), v rameni řízeném kineticky byla standardní dávka 5-FU upravena podle předem definovaných cílových hodnot AUC_{0-48} a AUC_{0-96} . Klinická účinnost se sice významně nezměnila, ale toxicita 3. a 4. stupně kineticky řízené terapie byla redukována: neutropenie a trombocytopenie 3. a 4. stupně ve standardním rameni byla diagnostikována v 17,5 %, zatímco vlivem kineticky řízené

Tabulka 1. Vztah mezi klinickými výstupy a expozicí (AUC) 5-FU podaného v 5ti denní kontinuální infuzí pro adjuvantní léčbu onemocnění karcinomem hlavy a krku

5-FU – stand. dávka	Výsledky TDM a kineticky řízené terapie	reference
1000–2000 mg/m ² .den ⁻¹ + CCNU	AUC u nemocných neodpovídajících na léčbu je nižší než u nemocných odpovídajících na léčbu <i>p</i> < 0,05	16
190–600 mg/m ² .den ⁻¹ monoterapie	AUC_{0-72h} /cyklus predikuje toxicitu AUC_{0-72h} 12,53 ± 5,55 mg.h/l: vysoká toxicita AUC_{0-72h} 6,32 ± 3,64 mg.h/l: absence toxicity <i>p</i> < 0,05	40
1000 mg/m ² .den ⁻¹ + cisplatina	AUC_{0-105} /cyklus predikuje toxicitu < 3. st. ≥ 30 vs. < 30 mg.h/l, <i>p</i> > 0,001	25
1000 mg/m ² .den ⁻¹ +cisplatina	AUC_{0-3dny} využita pro úpravu dávky ve druhé polovině cyklu Incidence toxicity > 2. st. klesla po snížení dávky (u 40 % cyklů) z 20 % na 12,4 %, <i>p</i> < 0,05	37
4000 mg/m ² .cyklus ⁻¹ +cisplatina	AUC_{0-48} využita k úpravě dávky. Neutropenie, trombocytopenie 3. a 4. st. častější u standardní dávky (17,5 % vs. 7,6 %). Mukositida jen po standardní dávce (5,1 %)	27
960 mg/m ² .den ⁻¹ monoterapie	AUC 30 vs. < 30 mg.h/l: vysoká vs. nízká pravděpodobnost toxicity <i>p</i> < 0,01	41
1000 mg/m ² .den ⁻¹ +cisplatina	Monitorováno AUC_{0-105} . Doba přežití koreluje s expozicí (<i>p</i> < 0,025)	42
1000 mg/m ² .den ⁻¹ monoterapie	AUC prediktor toxicity 3.–4. st. Cílová AUC_{0-96h} : 50 mg.h/l – s vyšší hodnotou AUC incidence toxicity prudce stoupá	43

terapie v 7,6 %. Mukositida se projevila pouze ve standardním rameni (5,1 %) (27, 38).

Přehled studií, které směřovaly k formulování cílových kinetických parametrů a k jejich využití pro predikci individualizovaného dávkování je dán v tabulce 1.

U nemocných s pokročilým kolorektálním karcinomem je průkopníkem kineticky řízené terapie 5-FU pracoviště profesora Gamelina (11, 14, 17, 18, 29, 39). Ve dvou prospektivních studiích, založených na 8 hod i.v. infuzí 5-FU týdně v kombinaci s leukovorinem byl prokázán vztah mezi individuálními kinetickými parametry 5-FU a účinností a toxicitou cytostatika (18, 39). Za optimální expozici byla považována AUC 20–25 mg.h/l, zatímco AUC > 25 mg.h/l byla rizikem pro závažné projevy toxicity (3. a 4. stupně) a AUC < 20 mg.h/l byla vyhodnocena jako subterapeutická (18, 39). Na základě těchto výstupů byla organizována multicentrická randomizovaná studie III zahrnující 208 nemocných s metastazujícím kolorektálním karcinomem léčených standardním dávkovacím režimem odvozeným z předchozích studií (5-FU 1500 mg/m².týden⁻¹ v 8 h i.v. infuzi, leukovorin 2 × 200 mg/m².týden⁻¹ jako bolus, FOLFOX6). Ve skupině A bylo toto dávkování konstantní, ve skupině B s terapií kineticky řízenou bylo dávkování individuálně modifikováno tak, aby expozice (AUC) 5-FU dosahovala úrovně 20–25 mg.h/l. Změna dávková-

ní byla započata 2. cyklem podle algoritmu vycházejícího z plazmatických koncentrací a AUC 5-FU předchozího cyklu. Algoritmus počítal také s individuální úpravou dávky podle projevů toxicity. K dosažení cílové expozice (za 3–4 cykly skupiny B) finálně dospělo 94 % nemocných. Ve srovnání s konstantní dávkou 5-FU ve skupině A, průměrná dávka 5-FU ve skupině B dosahovala 1790 ± 386 mg/m².týden⁻¹ (900–3300 mg/m².týden⁻¹). Potřeba upravit dávku nepřímo svědčí pro absenci potřebného vztahu mezi dávkou a účinkem. Úprava dávky vedla k nižšímu % průměru (4 % vs. 18 %) a vyššímu % kompletní nebo částečné odpovědi na léčbu (34 % [35 z 90 nemocných] vs. 17 % [19 z 96 nemocných] *p* = 0,004). Celková doba přežití byla prodloužena na hranici významnosti (22 měsíců vs. 16 měsíců, *p* = 0,08). Absence 3.–4. stupně toxicity snížila nutnost dlouhodobější hospitalizace a indikace podpůrné terapie (18).

V klinických studiích jsou patrné rozdíly mezi kolorektálním karcinomem a karcinomem hlavy a krku, a to jako v odhadu cílové expozice, tak v úpravě dávkování. Již bylo řečeno, že samotná lokalizace nádoru se nepovažuje za prakticky důležitou. Autoři však upozorňují na význam současně podaných léčiv pro definování cílové AUC. Například pro kombinaci s leukovorinem (FOLFOX, FOLFIRI) se cílová AUC pohybuje v rozmezí 20–25 mg.h/l, pro kombinaci s cisplatinou

(karcinom hlavy a krku) je odhad optimálního AUC vyšší, 25–30 mg.h/l (18, 19, 23, 24, 29). K rozdílu může přispět pokročilost patologického procesu a postižení eliminujících orgánů (metastázy) a v neposlední řadě také organizace dávkování dlouhodobými infuzemi: kontinuální infuze (násobky 24 hod) u nádorů hlavy a krku proti 8hod infuzím/týden v léčbě kolorektálního karcinomu.

5-FU se rovněž používá k neoadjuvantní léčbě jako součást radiochemoterapie, předcházející chirurgickému zákroku. Cílem je devitalizovat buňky primárního tumoru i metastáz, aby byla usnadněna resekce primárního tumoru. Studie přinesly důkazy o tom, že downstaging je možný, resektabilita se zvyšuje, prodlužuje se doba do relapsu i doba přežití (44). 5-FU se používá v nižších dávkách 225–500 mg/m².den⁻¹, které podporují účinek samotné radioterapie (44, 45). Velikost dávky nebo expozice k dosažení optimální účinnosti za přijatelné bezpečnosti léčby nebyla dosud analyzována. Hlavní pozornost se soustřeďuje na indikaci neoadjuvantní terapie (rozsah a invazivní růst nádoru) a na operační techniky (46–48).

Závěr

Metoda kineticky řízené terapie 5-FU, které je v tomto textu věnována pozornost, je inspirující pro praxi. Je determinována pro léčbu adjuvantní. Vyžaduje interdisciplinární spolupráci onkologa, radiologa a chirurga s pracovištěm zaměřeným klinicko-farmakologicky. Indikací je značná individuální variabilita v kinetických parametrech 5-FU a v odpovědi nemocných na léčbu – na jedné straně a také užší vztah mezi plazmatickými koncentracemi 5-FU a jeho účinkem nežli mezi dávkou a účinkem – na straně druhé. Je třeba přesněji definovat patologické kovariáty, které jsou příčinou interindividuální variability kinetiky i dynamiky 5-FU. Interdisciplinární spolupráce nabízí zvýšení terapeutického benefitu pro nemocné i finální úsporu prostředků vynaložených na léčbu.

*Práce je podporována grantem
IGA MZ ČR NS/9693-4.*

Literatura

1. Grávalos C, García-Escobar I, García-Alfonso P, Cassinello J, Malón D, Carrato A. Adjuvant chemotherapy for stages II, III and IV of colon cancer. *Clin Transl Oncol* 2009; 11(8): 526–533.
2. Heggie GD, Sommadossi JP, Cross DS, Huster WJ, Diasio RB. Clinical pharmacokinetics of 5-fluorouracil and its metabolites in plasma, urine, and bile. *Cancer Res* 1987; 47(8): 2203–2206.

3. Saif MW, Choma A, Salamone SJ, Chu E. Pharmacokinetically guided dose adjustment of 5-fluorouracil: a rational approach to improving therapeutic outcomes. *J Natl Cancer Inst* 2009; 101(22): 1543–1552.
4. Ezzeldin H, Diasio R. Dihydropyrimidine dehydrogenase deficiency, a pharmacogenetic syndrome associated with potentially life-threatening toxicity following 5-fluorouracil administration. *Clin Colorectal Cancer* 2004; 4(3): 181–189.
5. Gusella M, Ferrazzi E, Ferrari M, Padriani R. New limited sampling strategy for determining 5-fluorouracil area under the concentration-time curve after rapid intravenous bolus. *Ther Drug Monit* 2002; 24(3): 425–431.
6. Milano G, Chamorey AL. Clinical pharmacokinetics of 5-fluorouracil with consideration of chronopharmacokinetics. *Chronobiol Int* 2002; 19(1): 177–189.
7. Lévi FA, Zidani R, Vannetzel JM, Perpoint B, Focan C, Faggiuolo R, et al. Chronomodulated versus fixed-infusion-rate delivery of ambulatory chemotherapy with oxaliplatin, fluorouracil, and folinic acid (leucovorin) in patients with colorectal cancer metastases: a randomized multi-institutional trial. *J Natl Cancer Inst* 1994; 86(21): 1608–1617.
8. Fleming GF, Schilsky RL, Mick R, et al. Circadian variation of 5-fluorouracil plasma levels during continuous infusion 5-FU and leucovorin in patients with hepatic or renal dysfunction. *Ann Oncol* 1994; 5(Suppl 5): 236.
9. Takimoto CH, Yee LK, Venzon DJ, Schuler B, Grollman F, Chabuk C, et al. High inter- and inpatient variation in 5-fluorouracil plasma concentrations during a prolonged drug infusion. *Clin Cancer Res* 1999; 5(6): 1347–1352.
10. Bocci G, Barbara C, Vannozzi F, Di Paolo A, Melosi A, Barsanti G, et al. A pharmacokinetic-based test to prevent severe 5-fluorouracil toxicity. *Clin Pharmacol Ther* 2006; 80(4): 384–395.
11. Capitain O, Boisdron-Celle M, Poirier AL, Abadie-Lacourtoisie S, Morel A, Gamelin E. The influence of fluorouracil outcome parameters on tolerance and efficacy in patients with advanced colorectal cancer. *Pharmacogenomics J* 2008; 8(4): 256–267.
12. Cunningham D, Pyrhönen S, James RD, Punt CJ, Hickish TF, Heikkilä R, et al. Randomised trial of irinotecan plus supportive care versus supportive care alone after fluorouracil failure for patients with metastatic colorectal cancer. *Lancet* 1998; 352(9138): 1413–1418.
13. Etienne MC, Chatelut E, Pivrot X, Lavit M, Pujol A, Canal P, et al. Co-variables influencing 5-fluorouracil clearance during continuous venous infusion. A NONMEM analysis. *Eur J Cancer* 1998; 34(1): 92–97.
14. Gamelin E, Boisdron-Celle M, Guérin-Meyer V, Delva R, Lortholary A, Genevieve F, et al. Correlation between uracil and dihydrouracil plasma ratio, fluorouracil (5-FU) pharmacokinetic parameters, and tolerance in patients with advanced colorectal cancer: A potential interest for predicting 5-FU toxicity and determining optimal 5-FU dosage. *J Clin Oncol* 1999; 17(4): 1105.
15. Milano G, Etienne MC, Cassuto-Viguer E, Renée N, Bousselet M, Guillot T, et al. Long-term stability of 5-fluorouracil and folinic acid admixtures. *Eur J Cancer* 1992; 29A(1): 129–132.
16. Hillcoat BL, McCulloch PB, Figueredo AT, Ehsan MH, Rosenfeld JM. Clinical response and plasma levels of 5-fluorouracil in patients with colonic cancer treated by drug infusion. *Br J Cancer* 1978; 38(6): 719–724.
17. Gamelin E, Boisdron-Celle M, Delva R, Regimbeau C, Cailleux PE, Alleaume C, et al. Long-term weekly treatment of colorectal metastatic cancer with fluorouracil and leucovorin: results of a multicentric prospective trial of fluorouracil dosage optimization by pharmacokinetic monitoring in 152 patients. *J Clin Oncol* 1998; 16(4): 1470–1478.
18. Gamelin E, Delva R, Jacob J, Merrouche Y, Raoul JL, Pezet D, et al. Individual fluorouracil dose adjustment based on pharmacokinetic follow-up compared with conventional dosage: results of a multicenter randomized trial of patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26(13): 2099–2105.
19. Di Paolo A, Lencioni M, Amatori F, Di Donato S, Bocci G, Orlandini C, et al. 5-fluorouracil pharmacokinetics predicts disease-free survival in patients administered adjuvant chemotherapy for colorectal cancer. *Clin Cancer Res* 2008; 14(9): 2749–2755.
20. Au JL, Rustum YM, Ledesma EJ, Mittelman A, Creaven PJ. Clinical pharmacological studies of concurrent infusion of 5-fluorouracil and thymidine in treatment of colorectal carcinomas. *Cancer Res* 1982; 42(7): 2930–2937.
21. van Groenigen CJ, Pinedo HM, Heddes J, Kok RM, de Jong AP, Wattel E, et al. Pharmacokinetics of 5-fluorouracil assessed with a sensitive mass spectrometric method in patients on a dose escalation schedule. *Cancer Res* 1988; 48(23): 6956–6961.
22. Trump DL, Egorin MJ, Forrest A, Willson JK, Remick S, Tutsch KD. Pharmacokinetic and pharmacodynamic analysis of fluorouracil during 72-hour continuous infusion with and without dipyrindamole. *J Clin Oncol* 1991; 9(11): 2027–2035.
23. Ychou M, Duffour J, Kramar A, Debrigode C, Gourguou S, Bressolle F, et al. Individual 5-FU dose adaptation in metastatic colorectal cancer: results of a phase II study using a bimonthly pharmacokinetically intensified LV5FU2 regimen. *Cancer Chemother Pharmacol* 2003; 52(4): 282–290.
24. Ychou M, Tuszynski T, Pignon JP, Bidart JM, Bellet D, Bohuon C, et al. Stomach adenocarcinomas: comparison between CA 19-9 and carcinoembryonic antigen for the diagnosis of recurrences after surgical treatment. *Gastroenterol Clin Biol* 1992; 16(11): 848–852.
25. Thyss A, Milano G, Renée N, Vallicioni J, Schneider M, Demard F. Clinical pharmacokinetic study of 5-FU in continuous 5-day infusions for head and neck cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 1986; 16(1): 64–66.
26. Vokes EE, Mick R, Kies MS, Dolan ME, Malone D, Athanasiadis I, et al. Pharmacodynamics of fluorouracil-based induction chemotherapy in advanced head and neck cancer. *J Clin Oncol* 1996; 14(5): 1663–1671.
27. Fety R, Rolland F, Barberi-Heyob M, Hardouin A, Campion L, Conroy T, et al. Clinical impact of pharmacokinetically-guided dose adaptation of 5-fluorouracil: results from a multicentric randomized trial in patients with locally advanced head and neck carcinomas. *Clin Cancer Res* 1998; 4(9): 2039–2045.
28. Chabner BA. Back to the Future for Clinical Oncology. *Oncologist* 1996; 1(1 & 2): 1.
29. Gamelin L, Capitain O, Morel A, Dumont A, Traore S, Annele B, et al. Predictive factors of oxaliplatin neurotoxicity: the involvement of the oxalate outcome pathway. *Clin Cancer Res* 2007; 13(21): 6359–6368.
30. de Gramont A, Vignoud J, Tournigand C, Louvet C, André T, Varette C, et al. Oxaliplatin with high-dose leucovorin and 5-fluorouracil 48-hour continuous infusion in pre-treated metastatic colorectal cancer. *Eur J Cancer* 1997; 33(2): 214–219.
31. de Gramont A, Bosset JF, Milan C, Rougier P, Bouché O, Etienne PL, et al. Randomized trial comparing monthly low-dose leucovorin and fluorouracil bolus with bimonthly high-dose leucovorin and fluorouracil bolus plus continuous infusion for advanced colorectal cancer: a French intergroup study. *J Clin Oncol* 1997; 15(2): 808–815.
32. de Gramont A, Figer A, Seymour M, Homerin M, Hmissi A, Cassidy J, et al. Leucovorin and fluorouracil with or without oxaliplatin as first-line treatment in advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2000; 18(16): 2938–2947.
33. Drewinko B, Yang LY. Cellular basis for the inefficacy of 5-FU in human colon carcinoma. *Cancer Treat Rep* 1985; 69(12): 1391–1398.
34. Young AM, Daryanani S, Kerr DJ. Can pharmacokinetic monitoring improve clinical use of fluorouracil? *Clin Pharmacokinet* 1999; 36(6): 391–398.
35. Bertino J, Gamelin G, Milano G. 5-fluorouracil drug management: pharmacokinetics and pharmacogenomics workshop meeting summary. *Clin Color Cancer* 2007; 3: 407–422.

36. Breda M, Baratté S. A review of analytical methods for the determination of 5-fluorouracil in biological matrices. *Anal Bioanal Chem* 2010; 397(3): 1191–1201.

37. Santini J, Milano G, Thyss A, Renee N, Viens P, Ayela P, et al. 5-FU therapeutic monitoring with dose adjustment leads to an improved therapeutic index in head and neck cancer. *Br J Cancer* 1989; 59(2): 287–290.

38. Fety R, Rolland F, Barberi-Heyob M, Merlin JL, Conroy T, Hardouin A, et al. Clinical randomized study of 5FU monitoring versus standard dose in patients with head and neck cancer: preliminary results. *Anticancer Res* 1994; 14(6A): 2347–2352.

39. Gamelin EC, Danquechin-Dorval EM, Dumesnil YF, Maillart PJ, Goudier MJ, Burtin PC, et al. Relationship between 5-fluorouracil (5-FU) dose intensity and therapeutic response in patients with advanced colorectal cancer receiving infusional therapy containing 5-FU. *Cancer* 1996; 77(3): 441–451.

40. Yoshida T, Araki E, Iigo M, Fujii T, Yoshino M, Shimada Y, et al. Clinical significance of monitoring serum levels of 5-fluorouracil by continuous infusion in patients with advanced colonic cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 1990; 26(5): 352–354.

41. Milano G, Roman P, Khater R, Frenay M, Renee N, Namer M. Dose versus pharmacokinetics for predicting tolerance to 5-day continuous infusion of 5-FU. *Int J Cancer* 1988; 41(4): 537–541.

42. Milano G, Etienne MC, Renée N, Thyss A, Schneider M, Ramaioli A, et al. Relationship between fluorouracil systemic exposure and tumor response and patient survival. *J Clin Oncol* 1994; 12(6): 1291–1295.

43. Beneton M, Chapet S, Blasco H, Giraudeau B, Boisdron-Celle M, Deporte-Fety R, et al. Relationship between 5-fluorouracil exposure and outcome in patients receiving continuous venous infusion with or without concomitant radiotherapy. *Br J Clin Pharmacol* 2007; 64(5): 613–621.

44. Sun XN, Yang QC, Hu JB. Pre-operative radiochemotherapy of locally advanced rectal cancer. *World J Gastroenterol* 2003; 9(4): 717–720.

45. Marsh RD, Chu NM, Vauthey JN, Mendenhall WM, Lauwers GY, Bewsher C, et al. Preoperative treatment of patients with locally advanced unresectable rectal adenocarcinoma utilizing continuous chronobiologically shaped 5-fluorouracil infusion and radiation therapy. *Cancer* 1996; 78(2): 217–225.

46. Maas M, Nelemans PJ, Valentini V, Das P, Rödel C, Kuo LJ, et al. Long-term outcome in patients with a pathological complete response after chemoradiation for rectal cancer: a pooled analysis of individual patient data. *Lancet Oncol*. 2010; 11(9): 835–844.

47. Moser L, Ritz JP, Hinkelbein W, Höcht S. Adjuvant and neo-adjuvant chemoradiation or radiotherapy in rectal cancer – a review focusing on open questions. *Int J Colorectal Dis*. 2008; 23(3): 227–236.

48. Rödel C, Martus P, Papadopoulos T, Füzesi L, Klimpfinger M, Fietkau R, et al. Prognostic significance of tumor regression after preoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *J Clin Oncol*. 2005; 23(34): 8688–8696.

prof. MUDr. Jiřina Martínková, CSc.

Ústav farmakologie, Karlova Univerzita v Praze
Lékařská fakulta v Hradci Králové
Šimkova 870, 500 11 Hradec Králové 11
martinkova@lfhk.cuni.cz

Komentář

Komentář k práci: Poznámky k inovacím v cytostatické terapii 5-fluorouracilem

MUDr. Tomáš Svoboda, Ph.D.

KOC FN Plzeň

Téma je velice zajímavé a může mít zcela zásadní dopad na klinickou praxi. Fluoropyrimidiny totiž patří mezi nejčastěji používaná cytostatika, bohužel je však jejich podání obvykle spojeno jen s nízkým počtem odpovědí, zatímco toxicita 5-FU nelze vůbec považovat za bezvýznamnou, počínaje již jeho působením na poškození periferního cévního systému a konče často závažnou mukositidou, průjmy, myelotoxicitou nebo život ohrožujícími projevy kardiovaskulárními. Přitom, jak z práce vyplývá, lze modifikací způsobu podání 5-FU významně omezit jeho nežádoucí účinky, ale současně zvýšit počty léčebných odpovědí a prodloužit přežití nemocných.

Stanovit aktivitu DPD před zahájením léčby je prakticky nereálné, navíc vzhledem k počtu pacientů léčených 5-FU by bylo i zatěžující. Pokud by tedy byla k dispozici jednoduchá, rychlá a relativně levná metoda (řízení podle AUC), která by umožňovala v průběhu léčby modifikovat dávkování na základě kinetiky lé-

čiva a navíc tímto způsobem vedla ke zlepšení léčebných výsledků a zmírnění toxicity, jednalo by se o nejlepší příklad individualizace léčby, jež by mohla mít možná větší význam, než přidávání léčiv cílených. Navíc dochází k nabourání letité praxe určování dávek podle tělesného povrchu nebo hmotnosti. Tento koncept je ostatně zpochybňován již delší dobu nejenom u cytostatik a podobných léčiv (stejná účinnost sunitinibu v poloviční dávce proti doporučené u pacientů s renálním karcinomem?), ale i u léků podpůrných či ostatních (ekviefektivita fixní dávky růstových faktorů bez přepočtu na tělesný povrch).

Budeme-li schopni přesně definovat optimální celkovou dávku, celkovou dobu léčby, rychlost aplikace a vzájemné kombinace těchto parametrů, prospějeme tím především našim pacientům. Objasnit bude třeba ale příčiny vedoucí u velké části pacientů s nádory hlavy a krku ke vhodnosti snížení dávky, zatímco u vět-

šiny nemocných s nádory kolorekta bylo nutno rychlost (nebo dávku?) naopak zvýšit – jedná se skutečně o modifikující vliv ostatních léčiv v kombinaci? To je ovšem zřejmě v protikladu s uvedenou vyšší odhadovanou AUC právě u nádorů hlavy a krku.

Přes některé nejasnosti je uvedený trend bezpochyby správný a brzy jistě najde své uplatnění v celém širokém spektru protinádorové systémové léčby u pacientů, u kterých bude tato léčba spojena s očekávaným přínosem doloženým genomickým a proteomickým testováním nádoru.

MUDr. Tomáš Svoboda, Ph.D.

KOC FN Plzeň
Doudlevecká 69, 301 33 Plzeň
svobodat@fnplzen.cz