

Tossicità da S-1 e TAS-102

Guglielmo Fumi

Struttura Complessa
di Oncologia Medica
Azienda Ospedaliera
"S. Maria", Terni

RIASSUNTO

Le fluoropirimidine sono utilizzate nel trattamento delle neoplasie gastrointestinali fin dal 1962, data dell'approvazione del 5-fluorouracile (5-FU) in formulazione endovenosa. Questi farmaci rappresentano ancora un caposaldo nei trattamenti delle neoplasie del tratto gastrointestinale e non solo, in monoterapia o, più spesso, in associazione con altri agenti chemioterapici. Un limite del 5-FU è rappresentato dalla breve emivita, circa 10', che richiede infusioni continuative endovenose per il mantenimento di livelli ematici costanti. La disponibilità di fluoropirimidine per via orale ha notevolmente semplificato l'utilizzo di questa categoria di farmaci, mantenendone l'efficacia. In questa breve presentazione descriveremo il profilo di tossicità di due fluoropirimidine orali di nuova generazione: S-1, già da tempo utilizzata nei paesi asiatici e da qualche tempo disponibile anche nei paesi occidentali (dopo studi di fase I che hanno adattato la dose alle diversità razziali) e TAS-102, in fase di sperimentazione ma con dati che sembrano promettere il superamento di limiti dei precedenti composti.

Parole chiave. S-1, TAS-102, tegafur, trifluridina.

SUMMARY

Toxicity by S-1 and TAS-102

Fluoropyrimidine have been used for gastrointestinal cancer treatment since 1962, when iv 5-fluorouracil (5-FU) was approved, and they are yet widely used, alone or more often in combination schedules. The short half-life time of iv 5-FU, needing continuous infusions for stable plasmatic levels, has been overcome by the oral formulations, with preserved efficacy. In this brief report we describe the safety profile of two new oral fluoropyrimidine: S-1, long used in Asian countries and recently available in the west (after phase 1 studies to adapt doses from Asian patients to Caucasians), and TAS-102, a new fluoropyrimidine under study.

Key words. S-1, TAS-102, tegafur, trifluridin.

Ruolo delle fluoropirimidine nei tumori del tratto gastrointestinale

Il 5-FU è un antimetabolita che agisce fra l'altro interferendo con la sintesi dell'RNA ed inibendo l'attività della timi-

dilato sintetasi (TS). Il catabolismo del 5-FU avviene ubiquitariamente (per l'80% a livello epatico), ad opera dell'enzima diidropirimidina deidrogenasi (DPD); la carenza di DPD, condizione geneticamente determinata, comporta la persistenza di disponibilità di 5-FU con conseguente esaltazione della tossicità.

La prima fluoropirimidina orale disponibile è stata il tegafur, un profarmaco convertito a 5-FU a livello intracellulare, che si è proposto come alternativa alla infusione endovenosa continuativa di 5-FU. Successivamente veniva introdotta la capecitabina, un altro profarmaco convertito a 5-FU a livello tissutale dopo diversi passaggi enzimatici. Quasi contemporaneamente si rendeva disponibile anche l'UFT, una associazione di tegafur ed uracile (inibitore della diidropirimidina deidrogenasi-DPD), somministrato in associazione a calcio folinato, in grado di aumentare la citotossicità del 5-FU attraverso uno dei suoi metaboliti intracellulari, il 5,10-metilenetetraidrofolato.

Il profilo di tossicità delle fluoropirimidine è abitualmente ben gestibile, specie quando utilizzate in monoterapia, con l'eccezione dei rari casi di portatori della mutazione congenita dell'enzima DPD, quando le reazioni avverse possono portare fino alla morte. In questo articolo ci soffermeremo sul profilo di tossicità di altre due fluoropirimidine: S-1, già da tempo in uso nei paesi asiatici e da poco disponibile in Europa, e TAS-102, ancora in fase di approvazione.

S-1

S-1 è una fluoropirimidina orale di quarta generazione, costituita dall'associazione del profarmaco del 5-FU tegafur (15 mg), combinato con gimeracil (4,35 mg) e oteracil (11,8 mg). Gimeracil è un potente inibitore della DPD, con conseguente blocco della degradazione del 5-FU; oteracil è un inibitore dell'enzima orotato-fosforibosil transferasi, che blocca selettivamente l'azione dei metaboliti attivi del 5-FU nella mucosa gastrointestinale normale, con effetti minimi a livello del tessuto tumorale. Ne deriva una esaltazione dell'attività di 5-FU a livello dei tessuti tumorali, con azione protettiva a livello della mucosa sana.

S-1, utilizzato già da tempo nei paesi asiatici nel trattamento dei tumori gastrointestinali, è stato recentemente approvato in Europa con indicazione nel trattamento chemioterapico del carcinoma gastrico avanzato in associazione con cisplatino. In Italia è autorizzato dal marzo 2011 con la stessa indicazione.

Effetti indesiderati di S-1

Gli effetti indesiderati di S-1 sono per lo più quelli condi-

visi dalle altre fluoropirimidine, con possibilità di diarrea anche severa, mucosite, eritrodissidestesia palmo-plantare, anemia, leucopoiastriopenia. Quando somministrato insieme a cisplatino, si associano gli effetti collaterali di quest'ultimo (neurologici, renali, otologici) e si potenzia la tossicità ematologica. Da segnalare come la possibilità di diarrea severa, e la conseguente possibile disidratazione, possa incrementare il rischio di insufficienza renale. In caso di deficit di DPD possono verificarsi reazioni avverse fatali.

La dose standard raccomandata, quando somministrato in associazione con cisplatino, è di 25 mg/m² (espresso come contenuto di tegafur) due volte al giorno, al mattino e alla sera, per 21 giorni consecutivi, seguita da 7 giorni di riposo. Il ciclo di trattamento è ripetuto ogni 4 settimane. Le dosi devono essere ridotte per una clearance della creatinina compresa fra 30 e 50 ml/m, non essendo raccomandata l'assunzione per valori di clearance < 30 ml/m. Nei pazienti asiatici i dosaggi raccomandati sono più elevati, suggerendosi dosi di 80 mg/m² in due somministrazioni giornaliere.

I diversi dosaggi nei pazienti asiatici e in quelli caucasici sono in parte giustificati dalle diversità, nelle due popolazioni, del genotipo e fenotipo del citocromo CYP2A6, responsabile della conversione del tegafur a 5-fluorouracile, con conseguenti implicazioni farmacocinetiche e farmacodinamiche. In realtà le differenze in tossicità (per lo più diarrea e mucositi severe) fra pazienti asiatici e caucasici sono state documentate anche a parità di livelli ematici di 5-FU; possibili spiegazioni possono trovarsi anche nella variabilità interetnica della attività della timidilato sintetasi, così come nelle diverse abitudini alimentari con diete maggiormente ricche di folati (tra i caucasici), in grado di accentuare la tossicità delle fluoropirimidine¹.

Una metanalisi ha comparato la attività e la tollerabilità di capecitabina ed S-1 all'interno di schemi di combinazione nel trattamento di tumori gastrointestinali. Sono stati analizzati 6 studi, di cui 4 studi randomizzati e due analisi retrospettive, con 790 pazienti complessivi (asiatici). I principali effetti collaterali documentati sono stati anemia, neutropenia, piastrinopenia, fatigue, anoressia, nausea e neuropatia. L'anoressia risultava più frequente nei pazienti trattati con S-1 (67%) rispetto a capecitabina (59%). La frequenza della hand-foot-syndrome è risultata sensibilmente più elevata nel gruppo trattato con capecitabina (33%, di grado 3-4: 3%) rispetto ad S-1 (10%, grado 3-4: 0,3%), come già riportato in altri studi. Gli altri effetti indesiderati risultavano egualmente rappresentati nei due gruppi².

S-1 in monoterapia è stato inoltre approvato nei paesi asiatici come trattamento adiuvante nei pazienti gastrorescati per carcinoma gastrico localmente avanzato radicalmente asportato (stadio II, III). Uno studio di fase III randomizzato verso placebo su 1059 pazienti³ ha infatti mostrato un miglioramento della sopravvivenza globale nei pazienti trattati con S-1 (HR per rischio morte dello 0,68%), al dosaggio di 80 mg/m²/die in due somministrazioni per 4 settimane ogni 6 per 12 mesi. Gli effetti indesiderati riportati sono stati di tipo ematologico (leucopenia, anemia, piastrinopenia, grado 3-4 in meno del 3%), quindi anoressia (6%

grado 3-4), nausea e vomito (3,7% grado 3-4), diarrea (3,1% grado 3-4), incremento degli indici di funzionalità epatica (< 2% grado 3-4), rash cutaneo, stomatite, fatigue (grado 3-4 < 1%). Il trattamento è stato interrotto per tossicità in 72 dei 529 pazienti trattati con S-1.

L'approvazione in Europa di S-1 è avvenuta a seguito di uno studio randomizzato di fase III che ha confrontato, in pazienti non asiatici, l'associazione di cisplatino/S-1 verso cisplatino/5-FU nella prima linea di trattamento del carcinoma gastrico avanzato, documentando una non inferiorità fra i due trattamenti (FLAGS)^{4,5}. Altri due studi di fase III sono stati condotti con S-1 su pazienti con malattia gastrica avanzata, ma su popolazioni asiatiche, e con dosaggi superiori (80 mg/m²/die), non tollerati dai pazienti caucasici.

Lo studio FLAGS è stato condotto in 146 centri in 24 paesi, con stratificazioni, per centro, rispetto al numero di siti metastatici, precedente trattamento adiuvante e malattia misurabile. 1053 pazienti (86% di razza bianca) sono stati randomizzati a ricevere cisplatino 75 mg/m², in associazione a 5-FU (1000 mg/m²/die per 5 giorni) o S-1 (50 mg/m²/die per 21 giorni ogni 28). L'endpoint primario era la sopravvivenza globale, non risultata significativamente diversa. Le differenze più significative hanno però riguardato il profilo di tossicità: la neutropenia grado 3-4 si è osservata nel 32,3% (5% febbrile) con S-1 rispetto al 63,6% (14,4% febbrile) del braccio con 5-FU; piastrinopenia grado 3-4 nell'8,3% dei casi (S-1) contro il 13,5% (5-FU). Ancora, nel braccio con S-1 si è avuta mucosite di grado 3-4 nell'1,3% dei pazienti trattati con S-1, contro il 13,6% nel braccio con 5-FU. Ipokaliemia severa si è verificata nel 3,6% con S-1 verso il 10,8% con 5-FU.

Gli autori concludono che lo studio, pur non dimostrando vantaggi in sopravvivenza nei pazienti trattati con S-1, evidenzia un profilo di tossicità sensibilmente più favorevole alla combinazione con S-1 rispetto al 5-FU. Una analisi di alcuni endpoint secondari dello stesso studio, pubblicata successivamente, ha enfatizzato le differenze fra i due bracci di trattamento in termini di Patient Reported Outcome, Health Related Quality of Life, time to worsening of Physical Well Being ed altri parametri correlabili al clinical benefit, supportando la migliore tollerabilità della combinazione cisplatino/S-1 rispetto alla combinazione con 5-FU⁶.

TAS-102

TAS-102 è una nuova fluoropirimidina per assunzione orale, ottenuta dalla combinazione di trifluridina (un analogo dell'acido nucleico timidina) e tipiracile idrocloridrato (un inibitore della timidina fosforilasi). La trifluridina è la componente citotossica attiva del TAS-102; l'inserimento nel DNA della sua forma trifosfato è l'elemento chiave per l'esprimersi della attività antitumorale. L'inibizione della timidina fosforilasi da parte del tipiracile ostacola la degradazione della trifluridina, garantendone livelli plasmatici adeguati per esprimere l'azione antitumorale. TAS-102 è stato approvato in Giappone nel trattamento del cancro coloretale avanzato^{7,8}.

Nel maggio 2015 è stato pubblicato uno studio multicentrico randomizzato doppio cieco di fase III^{9,10}, che ha do-

cumentato un miglioramento statisticamente significativo (e clinicamente rilevante) della sopravvivenza globale con TAS-102 rispetto al placebo in pazienti affetti da cancro coloretale avanzato e resistente a due o più linee dei trattamenti standard (contenenti fluoropirimidine, irinotecan, oxaliplatino, bevacizumab e cetuximab o panitumumab, questi ultimi nei pazienti gene RAS wild type). Lo studio era stato disegnato per rilevare un hazard ratio per il rischio morte dello 0,75% rispetto al gruppo trattato con placebo. 800 pazienti adulti sono stati randomizzati a ricevere (rapporto 2:1) TAS-102 (35 mg/m² x2 die 5 giorni a settimana per 2 settimane ogni 4) o placebo. I pazienti erano stati stratificati per stato di RAS, tempo fra la comparsa di metastasi e la randomizzazione, e la provenienza geografica (Giappone, Australia, USA o Europa). L'utilizzo di regorafenib, divenuto disponibile nel corso dello svolgimento dello studio, era egualmente distribuito fra i gruppi di studio (17% TAS, 20% placebo). Lo studio è risultato positivo, con una sopravvivenza globale di 7,1 mesi verso 5,7, ed un HR per il rischio di morte dello 0,68% nel gruppo sperimentale, beneficio riscontrato pressoché in tutti i sottogruppi preplanificati. L'efficacia era evidente anche nei pazienti che venivano da progressione sotto trattamento con fluoropirimidine.

Effetti indesiderati da TAS-102

Nello studio di cui sopra l'evento avverso più frequente con TAS-102 è risultata la neutropenia (67% globale, 38% grado 3-4, febbrile nell'8%); nel gruppo sperimentale inoltre si sono documentati più nausea (50 vs 25%), vomito (30 vs 14%) e diarrea (35 vs 12%), ma con grado 3-4 solo nell'1-3%; si è riscontrata una morte tossica nel gruppo sperimentale, secondaria ad una sepsi da *Staphylococcus aureus*; tale evento non veniva messo peraltro in relazione causa-effetto con TAS-102. Il 53% dei pazienti nel gruppo con TAS-102 ha necessitato di un ritardo medio per avviare il ciclo successivo di almeno 4 o più giorni, e nel 14% dei casi si è resa necessaria una riduzione di dose. Il trattamento è stato interrotto per tossicità nel 4% dei pazienti nel gruppo sperimentale, verso il 2% nel gruppo con placebo. Gli eventi avversi seri globalmente considerati sono risultati egualmente distribuiti nei due gruppi, evidenziando un profilo di tossicità nel complesso gestibile.

La dose raccomandata nei pazienti giapponesi, 35 mg/m² x 2/die gg 1-5, 8-12, ogni 28, è stata successivamente testata nei pazienti caucasici in un altro studio di fase I¹¹ su 27 pazienti. Anche in questo studio sono stati confermati gli stessi dosaggi. La tossicità dose limitante è stata ancora la leucopenia febbrile; gli eventi avversi di grado 3-4 sono stati per lo più ematologici, con 70% di neutropenia (7% febbrili) e 22% di anemia. Fatigue di grado 1-2 è stata riferita da 15 dei 27 pazienti; frequenti anche i disturbi gastrointestinali (diarrea, nausea, vomito, anoressia), riferiti in circa la metà dei pazienti ma di grado 1-2. In un precedente studio di fase

I⁸, TAS-102 era stato testato a dosaggi variabili (100, 60, 50 mg/m²/die 14 giorni ogni 21) in 14 pazienti affetti da neoplasie solide metastatiche di varia origine, in assenza di valide alternative terapeutiche. La tossicità dose limitante è stata anche in questo caso la neutropenia di grado 4; altri effetti indesiderati segnalati sono stati la fatigue e la alterazione del gusto, ma di grado 1-2. Complessivamente TAS-102 è stato studiato in ben 5 studi di fase I, ritrovandosi la neutropenia quale evento avverso dose limitante.

L'attività antitumorale della trifluridina era nota già circa 50 anni fa, ma il profilo di tossicità riscontrato ai dosaggi necessari per il manifestarsi dell'efficacia risultava sfavorevole. L'aggiunta di un inibitore della timidina fosforilasi ha consentito una migliore maneggevolezza degli effetti indesiderati. •

Bibliografia

1. Chuah B, Goh BC, Lee SC, Soong R, et al. Comparison of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of S-1 between Caucasian and East Asian patients. *Cancer Sci* 2011; 102: 478-83.
2. Zhang X, Cao C, Zhang Q, et al. Comparison of the efficacy and safety of S-1-based and capecitabine-based regimens in gastrointestinal cancer: a meta-analysis. *PLoS One* 2014; 9: e84230. doi: 10.1371/journal.pone.0084230. eCollection 2014.
3. Sakuramoto S, Sasako M, Yamaguchi T, et al. Adjuvant chemotherapy for gastric cancer with S-1, an oral fluoropyrimidine. *N Engl J Med* 2007; 357: 1810-20.
4. 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: 1547-53.
5. Ajani JA, Buyse M, Lichinitser M, et al. Combination of cisplatin/S-1 in the treatment of patients with advanced gastric or gastroesophageal adenocarcinoma: results of non inferiority and safety analyses compared with cisplatin/5-fluorouracil in the First-Line Advanced Gastric Cancer Study. *Eur J Cancer* 2013; 49: 3616-24.
6. Bodoky G, Scheulen ME, Rivera F, et al. Clinical benefit and health-related quality of life assessment in patients treated with cisplatin/s-1 versus cisplatin/5-fu: secondary end point results from the First-Line Advanced Gastric Cancer Study (FLAGS). *J Gastrointest Cancer* 2015; 46: 109-17.
7. Yoshino T, Mizunuma N, Yamazaki K, et al. TAS-102 monotherapy for pretreated metastatic colorectal cancer: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2012; 13: 993-1001.
8. Doi T, Ohtsu A, Yoshino T, et al. Phase I study of TAS-102 treatment in Japanese patients with advanced solid tumours. *Br J Cancer* 2012; 107: 429-34.
9. Mayer RJ, Van Cutsem E, Falcone A, et al. Randomized trial of TAS-102 for refractory metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2015; 372: 1909-19.
10. Salvatore L, Rossini D, Moretto R, et al. TAS-102 for the treatment of metastatic colorectal cancer. *Expert Rev Anticancer Ther* 2015; 15: 1283-92.
11. Bendell JC, Rosen LS, Mayer RJ, et al. Phase 1 study of oral TAS-102 in patients with refractory metastatic colorectal cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 2015; 76: 925-32.