

## Dopolnjena priporočila za sistemsko zdravljenje bolnikov z napredovalim karcinomom želodca, 2010

M. Reberšek, J. Ocvirk, Z. Hlebanja, J. Benedik in N. Volk

### Uvod

Incidenca karcinoma želodca v zadnjih letih upada (po podatkih Registra raka Slovenije za leto 2007 je zbolelo 461 ljudi), narašča pa število bolnikov s karcinomom gastroezofagealnega prehoda (1). Kljub manjši incidenci pa raka želodca pogosto odkrijemo v napredovali fazi – v eni tretjini loko-regionalno napredovalega in neoperabilnega, v eni tretjini metastatskega, neozdravljivega. Zato imajo ti bolniki slabo prognozo. Srednje preživetje nezdravljenih bolnikov je 3 do 4 mesece, zdravljenih pa 6 do 9 mesecev. Kljub slabi prognozi so randomizirane raziskave faze III pokazale, da sistemsko zdravljenje izboljša preživetje in kakovost življenja v primerjavi s samo dobrim podpornim zdravljenjem (2). V individualni obravnavi vsakega bolnika z napredovalim karcinomom želodca pri odločitvi o sistemskem zdravljenju ali dobrem podpornem zdravljenju upoštevamo tudi status HER2 in splošno bolnikovo klinično stanje, sočasna obolenja in pričakovano življenjsko dobo.

### Prvi red sistemskega zdravljenja pri napredovalem karcinomu želodca (lokoregionalnem ali metastatskem karcinomu)

#### Sistemsko zdravljenje prvega reda

V zadnjih treh desetletjih so v raziskavah zdravljenja napredovalega raka želodca preučevali več kombiniranih terapevtskih shem, vendar je bila večina precej toksična in zato težko izvedljiva (2–6). Metaanaliza randomiziranih kliničnih raziskav je pokazala, da imajo bolniki, zdravljeni s kemoterapijo, značilno daljše celotno preživetje, kot če so prejeli samo dobro podporno zdravljenje. Kombinirano zdravljenje je učinkovitejše od monoterapije, kombinacija cisplatina, 5-fluorouracila (5-FU) in antraciklinov pa je učinkovitejša od kombinacije brez antraciklinov (7).

#### Glede na nova spoznanja o biomarkerjih je treba pri karcinomu želodca pred odločitvijo o zdravljenju s trastuzumabom v kombinaciji s sistemsko kemoterapijo opraviti testiranje, in določiti status HER2 v tumorskem tkivu

V prvem redu sistemskega zdravljenja se odločamo na podlagi registriranih kombinacij zdravil iz kliničnih raziskav faze III. Izberemo lahko:

- shemo ECF ali njene modifikacije,
- shemo DCF,
- analoge platine v kombinaciji s fluoropirimidini, in sicer v kombinaciji s trastuzumabom po predhodnem testiranju za HER2.

#### Tarčna zdravila v kombinaciji s sistemsko kemoterapijo TRASTUZUMAB

Trastuzumab je rekombinantno, humanizirano monoklonsko protitelo, ki se veže na zunajcelično domeno receptorja za

HER2, ki je transmembranski glikoprotein z intrinzično tirozinsko kinazno aktivnostjo.

V letošnjem letu (29. 1. 2010) je Evropska agencija za zdravila (EMA) na podlagi mednarodne klinične raziskave faze III, imenovane ToGA, odobrila indikacijo za zdravljenje s tarčnim zdravilom trastuzumabom v prvem redu sistemskega zdravljenja bolnikov z napredovalim karcinomom želodca oz. gastroezofagealnega prehoda (8). V tej raziskavi je bilo prej opravljeno testiranje za pozitivnost oz. čezmerno aktivnost HER2 ali amplifikacijo gena HER2 (IHC2+/FISH+ in IHC3+ ali IHC3+/FISH-) v tumorskem tkivu, kar so ugotovili pri 18 % bolnikov. V raziskavo je bilo vključenih 594 bolnikov z napredovalim karcinomom želodca, ki so prejeli samo sistemsko kemoterapijo s cisplatinom s fluoropirimidinom, če je bil HER2 pozitiven, pa so prejeli kombinacijo sistemске kemoterapije s trastuzumabom. Bolniki, ki so prejeli standardno kemoterapijo v kombinaciji s trastuzumabom, so imeli v primerjavi z bolniki, ki so prejeli samo sistemsko kemoterapijo, daljše srednje celotno preživetje (13,8 meseca proti 11,1 meseca, HR 0,74, CI 0,6–0,91,  $p = 0,0046$ ), daljši čas do napredovanja bolezni (HR = 0,70,  $p = 0,0003$ ), daljši čas brez napredovanja bolezni (HR = 0,71,  $p = 0,0002$ ), večji skupni odgovor (47,3 % proti 34,5 %,  $p = 0,0017$ ) in daljši čas trajanja odgovora (6,9 meseca proti 4,8 meseca, HR = 0,54,  $p < 0,0001$ ). Tveganje za smrt se je zmanjšalo za 26 %. V podskupini bolnikov s čezmerno izraženim HER2 se je srednje celotno preživetje z 11,8 podaljšalo na 16 mesecev, s čimer se je tveganje za smrt zmanjšalo za 35 % (HR = 0,65; 95 % CI 0,51–0,83,  $p = 0,0005$ ).

#### Shema ECF in njene modifikacije

Kombinirana kemoterapija z epidoksorubicinom, cisplatinom in 5-FU (shema ECF) podaljša srednje preživetje za 3 do 4 mesece, torej na 9 do 10 mesecev. V randomizirani klinični raziskavi faze III je epidoksorubicin v kombinaciji s cisplatinom in 5-FU pomembno izboljšal srednje preživetje v primerjavi s kemoterapijo s cisplatinom in 5-FU. Tudi randomizirana raziskava, v kateri so učinkovitost sheme ECF primerjali s kemoterapijo z metotreksatom, doksorubicinom in 5-FU (shema FAMTX), se je kemoterapija z ECF izkazala za učinkovitejšo, s pomembno večjim deležem odgovorov (45 % proti 21 %,  $p = 0,00003$ ), pomembno daljšim preživetjem (8,7 meseca proti 6,1 meseca,  $p = 0,0005$ ), z manj neželenimi učinki in boljšo kakovostjo življenja (9). Dveletno preživetje je bilo v skupini bolnikov, zdravljenih z ECF, 14-odstotno, v skupini bolnikov, zdravljenih s FAMTX, pa 5-odstotno ( $p = 0,03$ ). Kombinirana kemoterapija z ECF je tako standardna možnost zdravljenja prvega reda pri napredovalem raku želodca (7, 9, 10, 11, 12, 13, 14).

Za aplikacijo kemoterapije po shemi ECF sta potrebna centralni venski pristop in zunanja infuzijska črpalka, zaradi česar

so možni tudi nevarni zapleti, kot so s katetrom povezane okužbe, sepsa, tromboza, pnevmotoraks. Kapecitabin je peroralni fluoropirimidin, ki se pretvori v aktivno obliko 5-FU s tristopenjskim procesom, po farmakokinetičnih lastnostih posnema dolgotrajno infuzijo 5-FU in tako lahko nadomesti 5-FU. Glede na rezultate opravljenih raziskav lahko varno nadomesti 5-FU, saj je enako učinkovit. Bolniki ga lahko jemljejo tudi doma.

V randomizirani klinični raziskavi faze III REAL 2, v katero so bili vključeni 1003 bolniki in ki je bila objavljena leta 2008, so preučevali učinkovitost 4 shem – ECF, ECX, EOF in EOX. Primerjali so učinkovitost cisplatina in oksaliplatin ter kontinuirano infuzijo 5-FU s peroralnim fluoropirimidinom kapecitabinom (15). Raziskava je pokazala, da je kapecitabin v primerjavi s 5-FU vsaj enako učinkovit, enako pa tudi oksaliplatin v primerjavi s cisplatinom. Glede na daljše srednje preživetje in odgovor na zdravljenje je sistemska kemoterapija po shemi EOX priporočena kot prvi red zdravljenja napredovalega karcinoma želodca.

### Shema DCF in njene modifikacije

V marcu 2006 je EMEA zdravljenje z docetakselom v kombinaciji s cisplatinom in 5-FU odobrila za prvo zdravljenje napredovalega raka želodca, in sicer na podlagi rezultatov randomizirane raziskave faze III, v kateri so primerjali učinkovitost sistemske kombinirane kemoterapije z docetakselom, cisplatinom in 5-FU (shema DCF) v primerjavi s cisplatinom in 5-FU (shema CF) (16). Zdravljenje z DCF se je v primerjavi s CF izkazalo za učinkovitejše, s pomembno daljšim celotnim preživetjem (9,2 meseca proti 8,6 meseca,  $p = 0,02$ , zmanjšanje tveganja za 23 %), s pomembno večjim deležem odgovorov na zdravljenje (37 % proti 25 %,  $p = 0,01$ ) in pomembno daljšim časom do ponovitve bolezni (5,6 meseca proti 3,7 meseca,  $p < 0,001$ ). Pri zdravljenju z DCF je možnih več zapletov, predvsem je več febrilnih nevtropenij (do 27 %), zaradi česar se priporoča primarna profilaksa z rastnimi dejavniki za granulocite. Tako se pogostost febrilne nevtropenije zmanjša do 12 %.

Zdravljenje po shemi DCF priporočamo pri bolnikih v dobri splošni kondiciji (PS 0–1), ob podpori rastnih faktorjev.

### Cisplatin v kombinaciji s fluoropirimidini

Rezultati randomizirane klinične raziskave faze III ML 17032 so pokazali primerljivo učinkovitost kemoterapije s peroralnim fluoropirimidinom kapecitabinom v kombinaciji cisplatinom in kombinacije intravenskega fluoropirimidina 5-FU v prvem zdravljenju bolnikov z napredovalim karcinomom želodca oz. gastroezofagealnega prehoda. Primerljiva sta bila srednji čas do ponovitve bolezni in srednje preživetje. Pokazalo se je, da je peroralni kapecitabin enako učinkovit kot intravenski 5-FU (17).

### Drugi in ostali redi sistemske kemoterapije pri napredovalem karcinomom želodca (lokoregionalno napredovalem ali metastatskem karcinomom želodca)

Standardno zdravljenje za drugi red napredovalega karcinoma želodca ni opredeljeno. Bolnike zunaj kliničnih raziskav lahko zdravimo s kombinacijo citostatikov glede na opravljene raziskave faze III in faze II (2, 3, 4, 15–22). Izberemo lahko:

- shema DCF ali njene modifikacije,
- shema ECF ali njene modifikacije,

- oksaliplatin v kombinaciji s fluoropirimidini (5-fluorouracil ali kapecitabin),
- irinotekan v kombinaciji s cisplatinom ali fluoropirimidini (5-fluorouracil ali kapecitabin),
- shema, ki vključujejo paclitaksel.

### Sklep

Napredovali, metastatski karcinom želodca in gastroezofagealnega prehoda je neozdravljiva bolezen s slabo prognozo, vendar se z uvajanjem novih kombinacij citostatikov in novih zdravil srednje preživetje teh bolnikov podaljšuje. Z novimi spoznanji, predvsem o biomarkerjih, lahko s prilagojenim zdravljenjem vsakemu bolniku posebej zmanjšamo simptome bolezni, izboljšamo kakovost življenja in podaljšamo preživetje.

### Literatura

1. Register raka Slovenije: Incidenca raka v Sloveniji 2007. Ljubljana: Onkološki inštitut, 2010.
2. Ajani JA. Evolving chemotherapy for advanced gastric cancer. *The Oncologist* 2005; Suppl 3: 49–58.
3. Das P, Ajani JA. Gastric and gastro-oesophageal cancer therapy. *Expert Opin Pharmacother* 2005; 6: 2805–12.
4. Ohtsu A. Current status and future prospects of chemotherapy for metastatic gastric cancer: a review. *Gastric Cancer* 2005; 8: 95–102.
5. Findlay M, Cunningham D, Norman A, et al. A phase II study in advanced gastro-esophageal cancer using epirubicin and cisplatin in combination with continuous infusion 5-fluorouracil (ECF). *Ann Oncol* 1994; 5: 609–16.
6. Zaniboni A, Barni S, Labianca R, et al. Epirubicin, cisplatin, and continuous infusion 5-fluorouracil is an active and safe regimen for patients with advanced gastric cancer. An Italian Group for the Study of Digestive Tract Cancer (GISCAD) report. *Cancer* 1995; 76: 1694–9.
7. Wagnwer AD, Grothe W, Haeting J, et al. Chemotherapy in advanced gastric cancer: a systemic review and meta-analysis based on aggregate data. *J Clin Oncol*, 2006;24: 2903–2909.
8. Van Cutsem E, Kang Y, Chung H, et al. Efficacy results from the ToGA trial: a phase II study of trastuzumab added to standard chemotherapy (CT) in first-line human epidermal growth factor receptor 2 (HER 2) in gastric cancer (GC). *J Clin Oncol* (Meeting abstracts) 2009; 27 (18S): LBA4509.
9. Webb A, Cunningham D, Scarffe JH, et al. Randomized trial comparing epirubicin, cisplatin, and fluorouracil versus fluorouracil, doxorubicin, and methotrexate in advanced esophagogastric cancer. *J Clin Oncol* 1997; 15: 261–7.
10. Waters JS, Norman A, Cunningham D, et al. Long-term survival after epirubicin, cisplatin and fluorouracil for gastric cancer: results of a randomized trial. *BJC* 1999; 80: 269–72.
11. Leong T, Michael M, Foo K, et al. Adjuvant and neoadjuvant therapy for gastric cancer using epirubicin/cisplatin/5-fluorouracil (ECF) and alternative regimens before and after chemoradiation. *Br J Cancer* 2003; 89: 1433–8.
12. Felici A, Carlini P, Ruggeri EM, et al. Bi-weekly chemotherapy with cisplatin, epirubicin, folinic acid and 5-fluorouracil continuous infusion plus g-csf in advanced gastric cancer: a multicentric phase II study. *Cancer Chemother Pharmacol* 2006; 57: 59–64.
13. Cho EK, Lee WK, Im SA, et al. A phase II study of epirubicin, cisplatin and capecitabine combination chemotherapy in patients with metastatic or advanced gastric cancer. *Oncology* 2005; 68: 333–40.

14. Corporaal S, Smit WM, Russel MG, et al. Capecitabine, epirubicin and cisplatin in the treatment of oesophagogastric adenocarcinoma. *N Engl J Med* 2006; 64: 141–6.
15. Cunningham D, Starling N, Rao S, et al. Capecitabine and oxaliplatin for advanced esophagogastric cancer. *N Engl J Med* 2008; 358: 36–42.
16. Van Cutsem E, Moiseyenko VM, Tjulandin S, et al. Phase III study of docetaxel and cisplatin plus fluorouracil compared with cisplatin and fluorouracil as a first-line therapy for advanced gastric cancer: a report of the V325 Study Group. *J Clin Oncol* 2006; 24: 4991.
17. Kang YK, Kang WK, Shin DB, et al. Capecitabine/cisplatin as first-line therapy in patients with advanced gastric cancer: a randomised Phase III noninferiority trial. *Ann Oncol* 2009; 20 (4): 666–673.
18. Thuss-Patience PC, Kretschmar A, Repp M, et al. Docetaxel and continuous-infusion fluorouracil versus epirubicin, cisplatin, and fluorouracil for advanced gastric adenocarcinoma: a randomized phase II study. *J Clin Oncol* 2005; 23: 494–501.
19. Roth AD, Ajani J. Docetaxel-based chemotherapy in the treatment of gastric cancer. *Ann Oncol* 2003; 14 Suppl 2: ii41–4.
20. Kim TW, Kang YK, Ahn JH, et al. Phase II study of capecitabine plus cisplatin as first-line chemotherapy in advanced gastric cancer. *Ann Oncol* 2002; 13: 1893–8.
21. Kang HJ, Chang HM, Kim TW et al. Phase II study of capecitabine and cisplatin as first-line combination therapy in patients with gastric cancer recurrent after fluoropyrimidine-based adjuvant chemotherapy. *Br J Cancer* 2005; 92: 246–51.
22. Hong YS, Song SY, Lee SI, et al. A phase II trial of capecitabine in previously untreated patients with advanced and/or metastatic gastric cancer. *Ann Oncol* 2004; 15: 1344–7.

