

Priporočila za sistemsko zdravljenje napredovalega raka želodca

Martina Reberšek, Erik Škof, Zvezdana Hlebanja in Janja Ocvirk

Uvod

Rak želodca je četrti najpogostejši rak na svetu in drugi najpogostejši vzrok smrti zaradi raka. Po podatkih Registra raka Slovenije je v letu 2004 zaradi njega zbolelo 461 ljudi.¹ Čeprav incidenca tega raka v zadnjih desetletjih pada, žal narašča incidenca raka gastroezofagealnega prehoda, ki ga še vedno pogosto odkrijemo v napredovali obliki, ko bolnika ne moremo ozdraviti. Ob postavitvi diagnoze je pri eni tretjini bolnikov rak že lokoregionalno napredoval pri eni tretjini bolnikov pa je rak že razsejan, z oddaljenimi zasevki. Pri polovici bolnikov se bolezen po radikalni operaciji ponovi lokalno ali z oddaljenimi zasevki. V napredovali obliki je še vedno neozdravljiva bolezen. Srednje preživetje nezdravljenih bolnikov je od 3 do 4 mesece, pri bolnikih, ki jih zdravimo s sistemsko kemoterapijo, pa se preživetje podaljša na 6 do 9 mesecev. Rezultati štirih randomiziranih raziskav III. faze so pokazali, da zdravljenje s kombinirano kemoterapijo v primerjavi z dobrim podpornim zdravljenjem izboljša celotno preživetje in kakovost življenja bolnikov.^{2, 3, 4, 5}

Sistemsko zdravljenje napredovalega raka želodca

Sistemsko zdravljenje prvega reda

V zadnjih dveh desetletjih so v raziskavah pri zdravljenju napredovalega raka želodca preučevali več kombiniranih terapevtskih shem, vendar je bila večina precej toksična in težko izvedljiva. Za najučinkovitejšo se je izkazala kombinirana kemoterapija z epidoksorubicinom, s cisplatinom in 5-FU (ECF), saj je podaljšala srednje preživetje za 3 do 4 mesece, torej na 9 do 10 mesecev.⁶⁻¹³ V randomizirani klinični raziskavi III. faze je epidoksorubicin v kombinaciji s cisplatinom in 5-FU, ko so ga primerjali s kemoterapijo s samim cisplatinom in 5-FU, pomembno izboljšal srednje preživetje. Tudi randomizirana raziskava, v kateri so primerjali učinkovitost ECF s kemoterapijo z metotreksatom, doksorubicinom in s 5-FU (FAMTX), se je kemoterapija z ECF v primerjavi s FAMTX izkazala za učinkovitejšo, s pomembno večjim deležem odgovorov (45 % vs. 21 %, $p = 0,00003$), pomembno daljšim preživetjem (8,7 meseca vs. 6,1 meseca, $p = 0,0005$), z manj neželenimi učinki in boljšo kakovostjo življenja. 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 pri napredovalem raku želodca standardna možnost zdravljenja prvega reda.

Za aplikacije kemoterapije po shemi ECF sta potrebna centralni venski pristop in zunanja infuzijska črpalka, zaradi česar so možni nevarni zapleti, kot so s katetrom povezane okužbe, sepsa, tromboza, pnevmotoraks. Kapecitabin je peroralni fluoropirimidin, ki se pretvori v aktivno obliko 5-FU

s trisopenjskim procesom; po farmakokinetičnih lastnostih posnema dolgotrajno infuzijo 5-FU in zato lahko 5-FU nadomesti. Glede na rezultate opravljenih raziskav lahko varno nadomesti 5-FU, saj je enako učinkovit, bolniki pa ga lahko jemljejo doma.¹¹⁻¹⁶

V marcu 2006 je Evropska agencija za zdravila odobrila zdravljenje z docetakselom, kombiniranim s cisplatinom in 5-FU, za prvo zdravljenje napredovalega raka želodca, in sicer na podlagi rezultatov randomizirane raziskave III. faze, v kateri so primerjali učinkovitost sistemske kombinirane kemoterapije z docetakselom, s cisplatinom in 5-FU (DCF) ter terapijo s samim cisplatinom in 5-FU (CF).¹⁷ Zdravljenje z DCF se je v primerjavi s CF izkazalo za učinkovitejše, s pomembno daljšim celotnim preživetjem (9,2 meseca vs. 8,6 meseca, $p = 0,02$, zmanjšanje tveganja za 23 %), s pomembno večjim deležem odgovorov na zdravljenje (37 % vs. 25 %, $p = 0,01$) in pomembno daljšim časom do ponovitve bolezni (5,6 meseca vs. 3,7 meseca, $p < 0,001$). Pri zdravljenju z DCF pa je možnih več zapletov zdravljenja, predvsem je več febrilnih nevtropenij (do 27 %), zaradi česar se priporoča primarna profilaksa z rastnimi dejavniki za granulocite, kar zmanjša pogostnost febrilne nevtropenije do 12 %. Glede na rezultate omenjene raziskave tako tudi kemoterapija po shemi DCF predstavlja eno od možnosti prvega reda zdravljenja napredovalega raka želodca.

Sistemsko zdravljenje drugega reda napredovalega raka želodca

Sistemsko zdravljenje drugega reda pri napredovalem raku želodca ni opredeljeno. Glede na rezultate raziskav II. faze priporočamo zdravljenje s kombinirano kemoterapijo s fluoropirimidini in s cisplatinom ali z oksaliplatinom ali s irinotekanom ali s taksani, vendar nobena od teh shem ni standardno zdravljenje. Pri odločitvi o tem zdravljenju upoštevamo bolnikovo splošno stanje, vrsto in učinkovitost predhodne kemoterapije.¹⁸⁻²⁷

Prvi red sistemske kemoterapije pri napredovalem raku želodca

ECF/ECX*
ali
DCF

* Standardno zdravljenje za zdaj predstavlja ECF, primerjalne klinične raziskave varnosti in učinkovitosti potekajo z ECX.

Druge možnosti sistemske kemoterapije pri napredovalem raku želodca

– v kombinaciji s 5-FU oziroma s kapecitabinom
– v kombinaciji s cisplatinom

- v kombinaciji z oksaliplatinom
- v kombinaciji s taksani
- v kombinaciji z irinotekanom

Sklep

Raka želodca žal še vedno pre pogosto odkrijemo v napredovali obliki, ko ozdravitev ni možna, vendar s kombinirano kemoterapijo lahko podaljšamo preživetje in tudi kakovost življenja. V prvem zdravljenju napredovalega raka želodca priporočamo kombinirano kemoterapijo po shemi ECF oziroma ECX ali DCF (pri slednji pretehtamo možnost neželenih učinkov), zdravljenje pa poteka ob podpori z rastnimi dejavniki. Priporočenega standardnega sistema zdravljenja za drugi in nadaljnje rede nimamo. Pri odločitvi upoštevamo bolnikovo splošno klinično stanje, dobrobiti kemoterapije v primerjavi z možnimi neželenimi učinki in učinkovitost predhodne kemoterapije.

Viri

1. Žakelj-Primic M et al. Incidenca raka v Sloveniji 2004: Onkološki inštitut, 2007.
2. Pyrhonen S, Kuitunen T, Nyandoto P, et al. Randomised comparison of fluorouracil, epidoxorubicin and methotrexate (FEMTX) plus supportive care with supportive care alone in patients with non-resectable gastric cancer. *Br J Cancer* 1995; 71: 587–591.
3. Murad AM, Santiago FF, Petroianu A, et al. Modified therapy with 5-fluorouracil, doxorubicin, and methotrexate in advanced gastric cancer. *Cancer* 1993; 72: 37–41.
4. Glimelius B, Hoffmann K, Haglund U, et al. Initial or delayed chemotherapy with best supportive care in advanced gastric cancer. *Ann Oncol* 1994; 5: 189–190.
5. Scheithauer W, Konecny G, Zeh B, et al. Palliative chemotherapy versus supportive care in patients with metastatic gastric cancer: a randomized trial (abstract). Proceedings of the second International Conference on Biology, Prevention, and Treatment of GI Malignancy. Koln, Germany, 1995: 68.
6. Felici A, Carlini P, Ruggeri EM in sod. 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.
7. Waters JS, Norman A, Cunningham D in sod. Long-term survival after epirubicin, cisplatin and fluorouracil for gastric cancer: results of a randomized trial. *BJC* 1999; 80: 269–72.
8. Bamias A, Hill ME, Cunningham D in sod. Epirubicin, cisplatin, and protracted venous infusion of 5-fluorouracil for esophago-gastric adenocarcinoma: response, toxicity, quality of life, and survival. *Cancer* 1996; 77: 1978–85.
9. Webb A, Cunningham D, Scarffe JH in sod. Randomized trial comparing epirubicin, cisplatin, and fluorouracil versus fluorouracil, doxorubicin, and methotrexate in advanced esophagogastric cancer. *JCO* 1997; 15: 261–7.
10. Findlay M, Cunningham D, Norman A in sod. 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.
11. Ajani JA. Evolving chemotherapy for advanced gastric cancer. *The Oncologist* 2005; 10(8 suppl 3): 49–58.
12. Das P, Ajani JA. Gastric and gastro-oesophageal cancer therapy. *Expert Opin Pharmacother* 2005; 6: 2805–12.
13. Ohtsu A. Current status and future prospects of chemotherapy for metastatic gastric cancer: a review. *Gastric Cancer* 2005; 8: 95–102.
14. Corporaal S, Smit WM, Russel MG in sod. Capecitabine, epirubicin and cisplatin in the treatment of oesophagogastric adenocarcinoma. *Neth J Med* 2006; 64: 141–6.
15. Cho EK, Lee WK, Im SA in sod. A phase II study of epirubicin, cisplatin and capecitabine combination chemotherapy in patients with metastatic or advanced gastric cancer. *Oncology* 2005; 68: 333–40.
16. Ocvirk J, Rebersek M, Skof E. Randomised prospective phase II study of combination chemotherapy epirubicin, cisplatin, 5-FU (ECF) versus epirubicin, cisplatin, capecitabine (ECX) in patients with advanced or metastatic gastric cancer. *ASCO* 2007 (abstr 4571).
17. Cutsem E, Moiseyenko VM, Tjulandini 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* 2004; 22: 4991–4997.
18. Roth AD, Ajani J. Docetaxel-based chemotherapy in the treatment of gastric cancer. *Ann Oncol* 2003; 14 Suppl 2: ii41–4.
19. Hong YS, Song SY, Lee SI in sod. A phase II trial of capecitabine in previously untreated patients with advanced and/or metastatic gastric cancer. *Ann Oncol* 2004; 15: 1344–7.
20. Kim JG, Sohn SK, Kim DH in sod. Phase II study of docetaxel and capecitabine in patients with metastatic or recurrent gastric cancer. *Oncology* 2005; 68: 190–195.
21. Park YH, Ryoo B-Y, Choi S-J and Kim H-T. A phase II study of capecitabine and docetaxel combination chemotherapy in patients with advanced gastric cancer. *Br J Cancer* 2004; 92: 1329–1333.
22. Ridwelski K, Gebauer T, Fahlke J in sod. Combination chemotherapy with docetaxel and cisplatin for locally advanced and metastatic for gastric cancer. *Ann Oncol* 2001; 12: 47–51.
23. Al-Batran SE, Atmaca A, Hegewisch-Becker S in sod. Phase II trial of biweekly infusional fluorouracil, folinic acid, and oxaliplatin in patients with advanced gastric cancer. *JCO* 2004; 22: 658–63.
24. Louvet C, Andre T, Tigaud JM in sod. Phase II study of oxaliplatin, fluorouracil, and folinic acid in locally advanced or metastatic gastric cancer patients. *JCO* 2002; 20: 4543–8.
25. Jatoi A, Murphy BR, Foster NR, Nikcevic D in sod. Oxaliplatin and capecitabine in patients with metastatic adenocarcinoma of the esophagus, gastroesophageal junction and gastric cardia: a phase II study from the North Central Treatment Group. *Ann Oncol* 2006; 17: 29–34.
26. Bouche O, Raoul JL, Bonnetain F in sod. Randomized multicenter phase II trial of a biweekly regimen of fluorouracil and leucovorin (LV5FU2), LV5FU2 plus cisplatin, or LV5FU2 plus irinotecan in patients with previously untreated metastatic gastric cancer: a Federation Francophone de Cancerologie Digestive Group Study--FFCD 9803. *JCO* 2004; 22: 4319–28.
27. Ajani JA, Baker J, Pisters PW in sod. CPT-11 plus cisplatin in patients with advanced, untreated gastric or gastroesophageal junction carcinoma: results of a phase II study. *Cancer* 2002; 94: 641–6.
28. Beak JH, Kim JG, Jeon SB in sod. Phase II study of capecitabine and irinotecan combination chemotherapy in patients with advanced gastric cancer. *Br J Cancer* 2006; 94: 1407–11.