

## Novosti v sistemskem zdravljenju karcinoma želodca

Janja Ocvirk

### Povzetek

Veliko bolnikom s karcinomom želodca (KŽ) in gastroezofagealnega prehoda (GEP) se bolezen po resekciji ponovi. Ponovitve so lokalne ali z oddaljenimi zasevki ali pa gre za kombinacijo obojega. Adjuvantna kemoterapija lahko pri nekaterih vrstah solidnih tumorjev celotno preživetje podaljša predvsem z zmanjšanjem ostanka mikrozasovkov. Vloga adjuvantne kemoterapije pri teh karcinomi ni tako jasna, adjuvantna radiokemoterapija pa značilno podaljša čas brez boleznin in celotno preživetje. Perioperativno zdravljenje s kemoterapijo ECF značilno podaljša preživetje brez boleznin in v celoti.

Standardno zdravljenje za bolnike z napredovalim KŽ in GEP je kemoterapija ECF ali njene izpeljanke EOF, ECX in EOX. Učinkovito je tudi zdravljenje s taksani v kombinaciji s 5-FU in cisplatinom (TCF). Z novimi kombinacijami citostatikov in z uvajanjem novih citostatikov se srednje preživetje bolnikov s KŽ in GEP podaljšuje. V zdravljenje metastatskega KŽ in GEP pa prihajajo tudi tarčna zdravila. Določanje biomarkerjev in uvajanje tarčnega zdravljenja v kombinaciji s kemoterapijo odpira novo ero bolniku prilagojenega zdravljenja, tudi pri bolnikih z napredovalim KŽ in GEP.

### Uvod

Veliko bolnikom s karcinomom želodca (KŽ) in gastroezofagealnega prehoda (GEP) se bolezen po resekciji ponovi. Ponovitve so lokalne ali z oddaljenimi zasevki ali pa gre za kombinacijo obojega. V Evropi in ZDA so pogostejše lokalne ponovitve, ki se največkrat pojavijo v želodcu, regionalnih bezgavkah, anastomozih. Med sistemskimi razširitvami boleznin so najpogostejši jetrni zasevki in zasevki po potrebušnici. Karcinom GEP pogosto zaseva tudi v pljuča.

### Sistemsko zdravljenje omejene boleznin

#### Adjuvantna kemoterapija

Adjuvantna kemoterapija lahko pri nekaterih vrstah solidnih tumorjev celotno preživetje podaljša predvsem z zmanjšanjem ostanka mikrozasovkov. Večina številnih randomiziranih kliničnih raziskav, ki so jih v zadnjih treh desetletjih opravili pri bolnikih s KŽ v adjuvantnem zdravljenju, ni pokazala koristi za celotno preživetje, zdravljenje je pomagalo le pri kombinacijah z mitomicinom C in ELF (etopozid, kalcijev folinat in 5-fluorouracil). Metaanaliza adjuvantnega zdravljenja s kemoterapijo pri bolnikih s KŽ ne kaže koristi tega zdravljenja; relativno tveganje se je zmanjšalo v razponu med 0 % in 20 % oz. 28 % (1–4). Kaj lahko sklepamo iz dosedanjih adjuvantnih kliničnih raziskav? Najprej to, da lahko adjuvantna kemoterapija pri resecciranem KŽ le malo vpliva na podaljšanje celotnega preživetja. Poleg tega bi lahko potencialni pozitivni učinek na preživetje potrdili pri

bolnikih z velikim tveganjem za ponovitev boleznin, npr. pri bolnikih s pozitivnimi bezgavkami in tumorji T3/T4. Potrebne so nove adjuvantne klinične raziskave, v katere bo vključeno zdravljenje z novimi citostatiki, ki so dokazano učinkoviti pri napredovalem KŽ (taksani, oksaliplatin in irinotekan). Odprto ostaja tudi pomembno vprašanje, ali lahko samo adjuvantna kemoterapija prinaša večje koristi za preživetje kot adjuvantna kemoradioterapija s 5-FU/LV 5-fluorouracilom/kalcijevim folinatom, ki je v nekaterih državah standard.

#### Adjuvantna kemoradioterapija

Adjuvantna kemoradioterapija s 5-FU/LV statistično značilno izboljša celotno preživetje in hkrati zmanjša število lokalnih ponovitev pri bolnikih z adenokarcinomom želodca ali GEP, stadijev IB–IV, po radikalni resekciji, brez kakršnega koli ostanka boleznin. (5) Ob 5-letnem medianem sledenju bolnikov je adjuvantno zdravljenje s kemoradioterapijo statistično značilno izboljšalo 3-letno preživetje brez ponovitve boleznin, in sicer je bilo 48-odstotno vs. 31-odstotno ( $p < 0,001$ , HR 1,52). Celotno preživetje je bilo 50-odstotno vs. 41-odstotno ( $p = 0,005$ , HR 1,35), mediano celotno preživetje pa je bilo 36 mesecev vs. 27 mesecev ( $p = 0,0005$ ). Med neželenimi učinki kemoradioterapije so prevladovali hematološki in gastrointestinalni. Ob 7-letnem spremljanju bolnikov so ugotovili tudi pomembno izboljšanje v preživetju brez boleznin (HR 1,52). Tudi pozitiven vpliv na celotno preživetje je ostal enak (HR 1,31), kar govori za to, da kemoradioterapija nima poznih neželenih učinkov (5).

#### Perioperativna kemoterapija

Potencialne prednosti perioperativne kemoterapije naj bi bile zmanjšanje tumorja, povečanje možnosti resekcij R0, možnost spremljanja odgovora *in vivo*, splošno boljše prenašanje kemoterapije, pri dodatku obsevanja pa tudi boljše načrtovanje obsevalnih polj. V zgodnjih kliničnih raziskavah so samo pri bolnikih z inicialnim odgovorom proučevali vlogo različnih kemoterapevtskih kombinacij, kot sta EFP (etopozid, 5-FU, cisplatin) in EAP (etopozid, doksorubicin, cisplatin) v kombinaciji s pooperativno kemoterapijo (6–8). Pomembna je klinična raziskava faze III MAGIC, ki jasno kaže, da se preživetje po perioperativni kemoterapiji podaljša (9). V raziskavo so bili vključeni 503 bolniki z resektabilnim KŽ (74 %), GEP (11 %) in adenokarcinomom spodnjega požiralnika (15 %). Razdeljeni so bili v dve skupini – prvi so bili zdravljeni z operacijo, drugi pa z operacijo in perioperativno kemoterapijo. Perioperativno so bili zdravljeni s 3 cikli ECF (epirubicin, cisplatin in 5-FU v kontinuirani infuziji), čemur je sledila operacija in nato še 3 cikli enake kemoterapije. Perioperativno zdravljenje značilno podaljša preživetje brez boleznin (HR 0,66,  $p < 0,001$ ) in celotno preživetje (HR 0,75;  $p = 0,009$ ). Petletno preživetje je bilo 36,5-odstotno vs. 23-odstotno (9).

## Zdravljenje napredovale bolezni

Standardno zdravljenje za bolnike z napredovalim KŽ in GEP je kemoterapija. Metaanaliza randomiziranih in kontroliranih kliničnih raziskav kaže pri bolnikih, ki so bili zdravljeni s kemoterapijo, pomembno izboljšanje mediane celotnega preživetja kot pri tistih, ki so imeli dobro podporno zdravljenje (HR 0,39). Kombinirana kemoterapija omogoča daljše preživetje kot monokemoterapija (HR 0,83). Kombinacije kemoterapij, ki so vključevale 5-FU, cisplatin in antracikline, imajo večji pozitivni vpliv na preživetje kot kombinacije 5-FU in antraciklinov brez cisplatina (HR 0,83) (10). Kljub temu pa ostaja zdravljenje bolnikov z napredovalim KŽ in GEP nezadovoljivo predvsem glede odgovora na zdravljenje, trajanje odgovora, neželenih učinkov in preživetja. Večinoma smo v Evropi in ZDA kot standardno zdravljenje uporabljali kombinacijo 5-FU in cisplatina (CF) oz. kombinacijo, ki je poleg omenjenih dveh vsebovala še epirubicin (ECF). Randomizirana klinična raziskava faze 3 – REAL 2 je v zdravljenju napredovalega KŽ in GEP s kemoterapijo ECF proučevala zamenjavo cisplatina z oksaliplatinom in zamenjavo kontinuirane infuzije 5-FU s peroralnim kapecitabinom. Raziskava je imela 4 roke. Bolniki so prejeli ECF ali epirubicin, oksaliplatin in 5-FU (EOF) ali epirubicin, cisplatin in kapecitabin (ECX) ali pa epirubicin, oksaliplatin in kapecitabin (EOX). Primarni cilj raziskave je bilo čim daljše celotno preživetje. Raziskava je dokazala, da kapecitabin v primerjavi s 5-FU ni slabši, prav tako ne oksaliplatin v primerjavi s cisplatinom (11). V raziskavo sta bila vključena 1002 bolnika. Srednje preživetje bolnikov s kombinacijami s kapecitabinom je bilo 10,9 meseca (ECX ali EOX) in 9,6 meseca; če so bili zdravljeni s kombinacijami s 5-FU (ECF ali EOF), je bilo srednje preživetje 10,4 meseca za bolnike s kombinacijami z oksaliplatinom (EOX ali EOF), medtem ko je bilo preživetje pri cisplatinških kombinacijah (ECF ali ECX) 10,1 meseca. Incidenca nehematoloških neželenih učinkov 3. stopnje je bila pri ECF, ECX, EOF in EOX 36-odstotna, 42-odstotna, 33-odstotna in 45-odstotna. Nevtropenija 3. stopnje je bilo značilno manj pogosta v skupinah z oksaliplatinom: incidenca je bila 42-odstotna pri ECF in 30-odstotna pri EOF ( $p = 0,008$ ) ter 51-odstotna pri ECX in 28-odstotna pri EOX ( $p = 0,001$ ). Rezultati jasno kažejo, da sta tako 5-FU kot cisplatin v ECF zamenljiva s kapecitabinom in oksaliplatinom, ne da bi bila učinkovitost zmanjšana. Raziskava je namreč ugotavljala, da nista slabša (11). Z letom 2006 se je v zdravljenju napredovalega karcinoma začel uvajati tudi docetaksel. Multicentrična klinična raziskava faze III imenovana V 325 je vključevala 445 bolnikov z napredovalim KŽ ali GEP, ki so bili zdravljeni z DCF (docetaksel, cisplatin, 5-FU) ali CF (cisplatin, 5-FU). Srednji čas do napredovanja bolezni je bil 5,6 vs. 3,7 meseca ( $p < 0,001$ , zmanjšanje tveganja 32 %). Srednje preživetje je bilo 9,2 in 8,6 meseca (23-odstotno zmanjšanje tveganja za smrt v skupini DCF). Tudi odgovori na zdravljenje so bili značilno boljši pri zdravljenju z DCF (37 % vs. 25 %,  $p = 0,01$ ) (11). Seveda pa je bilo pri zdravljenju z DCF več neželenih učinkov, predvsem hematoloških, čeprav so bolniki ob zdravljenju prejeli še rastne dejavnike za bele krvne celice (filgrastim). Statistično pomembno več je bilo nevtropenije, levkopenije, febrilne nevtropenije, diareje in nevrosenzornih sprememb (12).

### Vloga tarčnih zdravil v zdravljenju napredovale bolezni

V molekularnih in zgodnjih kliničnih raziskavah so pri KŽ ugotavljali povečano ekspresijo receptorjev za epidermalni rastni dejavnik (EGFR). Povečana ekspresija je povezana z višjim stadijem, zajetostjo bezgavk in visokim gradusom tumorja

(13, 14). Proučevali so pomen protiteles EGFR1 in protiteles EGFR2/HER2. V kliničnih raziskavah je obravnavana tudi vloga angiogeneze in s tem protitelesa proti VEGF. Med omenjenimi novimi zdravili so že na voljo rezultati klinične raziskave faze 3 – ToGA, v kateri so bolnike testirali, ali je pri njih izražena EGFR2. Tiste, ki so jo imeli, so zdravili s trastuzumabom v kombinaciji s kemoterapijo na osnovi platine in kapecitabina/5-fluorouracila. Trastuzumab je rekombinantno, humanizirano monoklonsko protitelo, ki se veže na zunajcelično domeno receptorja za HER2 (HER2 je receptor za humani epidermalni rastni dejavnik, ki je transmembranski glikoprotein z intrinzično tirozin-kinazno aktivnostjo. V pregledani populaciji za vključitev v raziskavo ToGA je bilo okrog 18 % bolnikov pozitivnih za HER2. ToGA je mednarodna randomizirana raziskava faze III, ki je vključevala 594 bolnikov s HER2-pozitivnim rakom želodca. Bolniki so bili randomizirani v razmerju 1 : 1 na skupino, ki se je zdravila s fluoropirimidinom/cisplatinom (FC), in na skupino, ki se je zdravila s flupirimidinom/cisplatinom in s trastuzumabom (tabela 1). Primarni cilj raziskave je bilo čim daljše celotno preživetje. Skupina, ki je poleg standardne kemoterapije prejela še trastuzumab, je imela značilno daljše srednje celotno preživetje (13,8 v primerjavi z 11,1 meseca). Te številke dokazujejo, da se tveganje za smrt zmanjša za 26 % (HR = 0,74; 95 % CI (0,60–0,91),  $p = 0,0046$ ) (15).

Pozitiven vpliv trastuzumaba se jasno kaže tudi v sekundarnih ciljnih raziskave:

- čas brez napredovanja bolezni (PFS) → HR=0,71; 95 % CI (0,59–0,85),  $p = 0,0002$ ;
- čas do napredovanja bolezni → HR= 0,70; 95 % CI (0,58–0,85),  $p = 0,0003$ ;
- klinična korist → razmerje obetov 1,66, 95 % CI (1,14–2,41);  $p = 0,0081$ ;
- skupni odgovor → 47,3 % v roki s trastuzumabom, v primerjavi s 34,5 % v roki brez trastuzumaba; razmerje obetov 1,70, 95 % CI (1,22–2,38);  $p = 0,0017$ ;
- čas trajanja odgovora je bil daljši pri bolnikih, zdravljenih s kombinacijo kemoterapije in trastuzumaba (6,9 meseca), kot pri bolnikih, zdravljenih samo s kemoterapijo (4,8 meseca) (HR 0,54, 95 % CI (0,40–0,73),  $p = < 0,0001$ ).

	cisplatin + 5-FU ali kapecitabin	cisplatin + 5-FU ali kapecitabin + trastuzumab (herceptin)	razmerje obetov oz. razmerje tveganja (95-odstotni interval zaupanja)
celotno preživetje, OS (mesece)	11,1	13,8	HR = 0,74 (0,60–0,91) $p = 0,0046$
čas brez napredovanja bolezni, PFS (mesece)	5,5	6,7	HR = 0,71 (0,59–0,89) $p = 0,0002$
mediana časa odgovora (mesece)	4,8	6,9	OR = 0,54 (0,40–0,73) $p = < 0,0001$
delež odgovorov (%)	34,5 %	47,3 %	OR = 1,70 (1,22–2,38) $p = 0,0017$
klinična korist (%)			OR = 1,66 (1,14–2,41) $p = 0,0081$

**Tabela 1.** Rezultati multicentrične randomizirane raziskave ToGA v zdravljenju bolnikov s HER2-pozitivnim rakom želodca.

V eksplorativni analizi so pri subpopulaciji bolnikov, katerih tumorji imajo ali čezmerno izražen HER2 ali amplifikacijo gena HER2 (IHC2+/FISH+ in IHC3+, tudi IHC3+/FISH-), pokazali povečanje srednjega celotnega preživetja z 11,8 na 16 mesecev, kar ustreza zmanjšanju tveganja za smrti za 35 % (HR=0,65; 95 % CI (0,51–0,83),  $p = 0,0005$ ) (15, 16). Rezultati raziskave ToGA jasno kažejo, da dodatek trastuzumaba kemoterapiji z derivati platine v kombinaciji s fluoropirimidini (kapecitabinom ali 5-FU) pri napredovalem raku želodca, ki je HER2-pozitiven, bolnikom koristi.

Z novimi kombinacijami citostatikov in z uvajanjem novih citostatikov se srednje preživetje bolnikov s KŽ in GEP podaljšuje. Določanje biomarkerjev in uvajanje tarčnega zdravljenja v kombinaciji s kemoterapijo odpira nove možnosti za bolniku prilagojeno zdravljenje, tudi pri bolnikih z napredovalim KŽ in GEP.

### Viri

1. Earle CC, Maroun JA: Adjuvant chemotherapy after curative resection for gastric cancer in non Asian patients: revisiting a meta-analysis of randomized trials. *Eur J Cancer* 1999; 35: 1059–1064.
2. Januger KG, Havstrom L, Gliemelius B: Chemotherapy in gastric cancer: a review and updated meta-analysis. *Eur J Surg* 2002; 168: 597–608.
3. Mari E, Floriani I, Tinazzi A. Efficacy of adjuvant chemotherapy after curative resection for gastric cancer: a meta-analysis of published randomized trials. A study of the GISCAD. *Ann Oncol* 2000; 11: 837–843.
4. Panzini I, Gianni L, Fattori PP. Adjuvant therapy in gastric cancer: a meta-analysis of randomized trials and a comparison with previous meta-analyses. *Tumori* 2002; 88: 21–27.
5. Macdonald JS, Snalley S, Benedetti J, et al. Postoperative combined radiation and chemotherapy improves disease free survival (DFS) and overall survival (OS) in resected adenocarcinoma of the stomach gastroesophageal junction: update of the results of intergroup. Study INT-0116 (SWOG 9008). *J Clin Oncol* 2004; abs. 6.
6. 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: 1433–1438.
7. Das P, Ajani JA. Gastric and gastro-oesophageal cancer therapy. *Expert Opin Pharmacother* 2005; 6: 2805–2812.
8. Ajani JA, Mansfield PF, Lynch PM, et al. Enhanced staging and all chemotherapy preoperatively in patients with potenciales resectable gastric carcinoma. *J Clin Oncol* 1999; 17: 2403–2411.
9. Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, et al. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med* 2006; 355: 11–20.
10. Wagner AD, Grothe W, Haeting J, Kleber G, Grothey A, Fleig WE. Chemotherapy in advance gastric cancer: a systemic review and meta-analysis based on aggregate data. *J Clin Oncol*. 2006; 24: 2903–2909.
11. Cunningham D, Starling N, Rao S, et al. Randomised multicenter phase III study comparing capecitabine with fluorouracil and oxaliplatin with cisplatin in patients with advanced oesophagogastric (OG) cancer: the REAL2 trial. *N Engl J Med*. 2008; 358: 36–46.
12. 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: 4991–4997.
13. Van Cutsem E, Kang Y, Chung H, Shen L, Sawaki A, Lordick F, et al. Efficacy results from the ToGA trial: A phase III study of trastuzumab added to standard chemotherapy (CT) in first-line human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)-positive advanced gastric cancer (GC). *J Clin Oncol* 2009; 27: 18 (suppl; abstr LBA4509).
14. Kapo R, Ruge M, Rothbauer E, et al. Impact of epidermal growth factor (EGF) receptor analysis on long-term survival of gastric cancer patients. *Anticancer Res* 2002; 22: 1161–1167.
15. Bang YJ, Chung HC, Xu JU, Lordick F, Sawaki A, Lipatov O, et al. Pathological features of advanced gastric cancer: relationship to human epidermal growth factor receptor 2 positivity in the global screening programme of the ToGA trial. *J Clin Oncol* 2009; 27: (15S) Abs 4556.
16. Bang Y, Kang Y, Chung H, Shen L, Sawaki A, Lordick F, et al. Trastuzumab with chemotherapy in untreated HER2-positive advanced or metastatic gastric cancer. Efficacy results from the ToGA trial. *Ann of Oncology* 2009; 20 (Supplement 7): vii7–vii16.