

Pogled internista onkologa na zdravljenje raka želodca

Janja Ocvirk

Povzetek

Veliko število bolnikov s karcinomom želodca (KŽ) in gastroezofagealnega prehoda (GEP) ima ponovitev bolezni po resekciji. Ponovitve so lokalne ali z oddaljenimi zasevki ali pa kombinacija obojega. Adjuvantna kemoterapija lahko podaljša celokupno preživetje pri nekaterih vrstah solidnih tumorjev predvsem z zmanjšanjem ostanka mikrozasvok. Vloga adjuvantne kemoterapije pri KŽ in GEP ni tako jasna, adjuvantna radiokemoterapija pa značilno podaljša čas brez bolezni in celokupno preživetje. Perioperativno zdravljenje s kemoterapijo ECF značilno podaljša preživetje brez bolezni in celokupno.

Standardno zdravljenje za bolnike z napredovalim karcinomom želodca in GEP je kemoterapija ECF ali njene izpeljanke EOF, ECX oziroma 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 srednja preživetja bolnikov s karcinomom želodca in GEP podaljšujejo. V zdravljenje metastatskega KŽ in GEP pa prihajajo tudi tarčna zdravila. Določanje biomarkerjev in uvajanje tarčnega zdravljenja v kombinaciji s kemoterapijo pa odpira novo ero bolniku prilagojenega zdravljenja, tudi pri bolnikih z napredovalim karcinomom želodca in GEP.

Veliko število bolnikov s karcinomom želodca (KŽ) in gastroezofagealnega prehoda (GEP) ima ponovitev bolezni po resekciji. Ponovitve so lokalne ali z oddaljenimi zasevki ali pa kombinacija obojega. V Evropi in ZDA so bolj pogoste lokoregionalne ponovitve, med katerimi se največkrat pojavijo na mestu želodca, regionalnih bezgavk in anostomoz. Med sistemskimi razširitvami bolezni so najpogostejši jetrni zasevki in zasevki po potrebušnici. Karcinom GEP pa lahko pogosto zaseva tudi v pljuča.

SISTEMSKO ZDRAVLJENJE OMEJENE BOLEZNI

Adjuvantna kemoterapija

Adjuvantna kemoterapija lahko podaljša celokupno preživetje pri nekaterih vrstah solidnih tumorjev predvsem z zmanjšanjem ostanka mikrozasvok. Med številnimi randomiziranimi kliničnimi raziskavami, ki so jih opravili v zadnjih treh desetletjih pri bolnikih s karcinomom želodca v adjuvantnem zdravljenju, večina izmed njih ni pokazala dobrobita na celokupno preživetje, dobrobit so imele samo kombinacije z mitomicinom C in ELF. Meta-analiza adjuvantnih zdravljenj s kemoterapijo pri bolnikih s karcinomom želodca ne kaže dobrobita tovrstnega zdravljenja z rezultati zmanjšanja relativnega tveganja med 0 in 20 do 28 % (1-4). Kaj lahko zaključimo iz dosedanjih adjuvantnih kliničnih raziskav? Prvo, da adjuvantna kemoterapija pri resecciranem karcinomu želodca lahko nudi zgolj majhen vpliv na dobrobit celokupnega

preživetja. Drugo, potencialni dobrobit na preživetje bi lahko potrdili pri bolnikih z visokim tveganjem za ponovitev bolezni, na primer bolnikih s pozitivnimi bezgavkami in tumorji T3/T4. Potrebne so nove adjuvantne klinične raziskave, ki bodo vključevale zdravljenje z novimi citostatiki, ki so dokazano učinkoviti pri karcinomu želodca, kot so: taksani, oksaliplatin in irinotekan. Poleg tega ostaja odprto tudi pomembno vprašanje, ali adjuvantna kemoterapija sama lahko nudi večjo dobrobit na preživetje kot adjuvantna kemoradioterapija s 5-FU/LV, ki je sedaj standard v nekaterih državah.

Adjuvantna kemoradioterapija

Adjuvantna kemoradioterapija s 5-FU/LV statistično značilno izboljša celokupno preživetje in tudi zmanjša število lokalnih ponovitev pri bolnikih z adenokarcinomom želodca ali GEP, stadijev IB-IV, po radikalni resekciji, brez kakršnega koli ostanka bolezni (5). Ob medianem sledenju bolnikov 5 let je adjuvantno zdravljenje s kemoradioterapijo statistično značilno izboljšalo 3-letno preživetje brez ponovitve bolezni, ki je bilo 48 % proti 31 % ($p < 0,001$; HR = 1,52), celokupno preživetje 50 % proti 41 % ($p = 0,005$; HR = 1,35) in mediano celokupno preživetje 36 mesecev proti 27 mesecev ($p = 0,0005$). Predominantni neželeni učinki kemoradioterapije so bili hematološki in gastrointestinalni. Ob 7-letnem spremljanju bolnikov so ugotovili tudi signifikantno izboljšanje v preživetju brez bolezni (HR = 1,52) in ostaja pozitiven vpliv na celokupno preživetje (HR = 1,31), kar kaže za to, da kemoradioterapija nima kasnih neželenih učinkov (5).

Perioperativna kemoterapija

Potencialne prednosti perioperativne kemoterapije naj bi bile v zmanjšanju tumorja, povečanja možnosti R0 resekcij, možnosti spremljanja odgovora in vivo, splošnemu boljšemu prenašanju kemoterapije, pri dodatku obsevanja pa tudi boljšemu načrtovanju polj obsevanja. V zgodnjih kliničnih raziskavah so proučevali vlogo različnih kemoterapevtskih kombinacij, kot so EFP, EAP s pooperativno kemoterapijo samo pri bolnikih z inicialnim odgovorom (6-8).

Pomembna je klinična raziskava faze III MAGIC, ki jasno kaže dobrobit preživetja s perioperativno kemoterapijo (9). V raziskavo so bili vključeni 503 bolniki z resektabilnim karcinomom želodca (74 %), GEP (11 %) in adenokarcinomom spodnjega požiralnika (15 %). Bolniki so bili razdeljeni v dve skupini, prvi so bili zdravljeni z operacijo, drugi pa z operacijo in perioperativno kemoterapijo. Perioperativno so bili zdravljeni s tremi cikli ECF (epirubicin, cisplatin in 5-FU v kontinuirani infuziji), temu je sledila operacija in nato še trije cikli enake kemoterapije. Perioperativno zdravljenje značilno podaljša preživetje brez bolezni (HR 0,66; $p < 0,001$) in celokupno preživetje (HR = 0,75; $p = 0,009$). Petletno preživetje je bilo 36,5 % proti 23 % (9).

ZDRAVLJENJE NAPREDOVALE BOLEZNI

Standardno zdravljenje za bolnike z napredovalim karcinomom želodca in GEP je kemoterapija. Meta-analiza randomiziranih in kontroliranih kliničnih raziskav kaže signifikantno izboljšanje mediane celokupnega preživetja pri bolnikih, zdravljenih s kemoterapijo proti dobremu podpornemu zdravljenju (HR = 0,39). Kombinirana kemoterapija omogoča daljša preživetja kot monokemoterapija (HR = 0,83) in kombinacije kemoterapij, ki so vključevale 5-FU, cisplatin in antraciklini imajo večjo dobrobit na preživetje kot kombinacije 5-FU in antraciklini brez cisplatina (HR = 0,83) (10). Kljub temu pa ostaja zdravljenje bolnikov z napredovalim karcinomom želodca in GEP nezadovoljivo predvsem glede odgovora na zdravljenje, trajanje odgovora, neželenih učinkov in preživetja. V Evropi in ZDA smo za standardno zdravljenje večinoma smatrali kombinacijo 5-FU in cisplatina (CF) oziroma kombinacijo, ki je poleg omenjenih dveh vsebovala še epirubicin (ECF). Randomizirana klinična raziskava faze 3 - REAL 2 je proučevala zamenjavo cisplatina z oksaliplatinom in kontinuirane infuzije 5-FU z oralnim kapecitabinom v zdravljenju napredovelega karcinoma želodca in GEP s kemoterapijo ECF. Raziskava je imela štiri roke. Bolniki so prejeli ECF ali epirubicin, oksaliplatin in 5-FU (EOF), ali epirubicin, cisplatin in kapecitabin (ECX), ali epirubicin, oksaliplatin in kapecitabin (EOX). Primarni cilj raziskave je bilo celokupno preživetje. Imela je moč, da dokaže neinferiornost kapecitabina proti 5-FU in oksaliplatinu proti cisplatinu (11). V raziskavo sta bila vključena 1.002 bolnika. Srednje preživetje bolnikov s kombinacijami s kapecitabinom je bilo 10,9 meseca (ECX ali EOX) in 9,6 meseca zdravljenih s kombinacijami s 5-FU (ECF ali EOF) ter 10,4 meseca za bolnike s kombinacijami z oksaliplatinom (EOX ali EOF) v primerjavi z 10,1 meseca pri cisplatinških kombinacijah (ECF ali ECX). Incidenca stopnje 3 nehematoloških neželenih učinkov je bila 36 %, 42 %, 33 % in 45 % pri ECF, ECX, EOF in EOX. Stopnje 3 nevtropenije je bilo značilno manj v skupinah z oksaliplatinom: 42 % pri ECF in 30 % pri EOF (p = 0,008) in 51 % pri ECX ter 28 % pri EOX (p = 0,001). Rezultati jasno kažejo, da sta tako 5-FU kot cisplatin v ECF zamenljiva s kapecitabinom in oksaliplatinom, brez da bi bila učinkovitost zmanjšana; raziskava je namreč ugotavljala neinferiornost (11).

Z letom 2006 se je v zdravljenje napredovelega karcinoma začel uvajati tudi docetaxel. Multicentrična klinična raziskava faze III V-325 je vključevala 445 bolnikov z napredovalim karcinomom želodca ali GEP, ki so bili zdravljeni z DCF (docetaxel, cisplatin, 5-FU) ali CF (cisplatin, 5-FU). Srednji čas do napredovanja bolezni je bil 5,6 meseca proti 3,7 meseca (p < 0,001, zmanjšanje tveganja 32 %). Srednja preživetja so bila 9,2 meseca in 8,6 meseca (23 % zmanjšanje tveganja za smrt v skupini DCF). Tudi odgovori na zdravljenje so bili značilno višji pri zdravljenju z DCF (37 % proti 25 %; p = 0,01) (11). Seveda pa je bilo pri zdravljenju z DCF več neželenih učinkov, predvsem hematoloških, kljub temu, da so ob zdravljenju z DCF bolniki prejeli še rastne dejavnike za bele krvne celice - filgrastim. Statistično pomembno več je bilo nevtropenij, levkopenij, febrilnih nevtropenij, diarej in neurosenzornih sprememb (12).

Vloga tarčnih zdravil v zdravljenju napredovale bolezni

V molekularnih in zgodnjih kliničnih raziskavah so ugotovljali povečano ekspresijo receptorjev za epidermalni rastni dejavnik (EGFR) pri karcinomih želodca. Povečana ekspresija je v korelaciji z višjim stadijem, zajetostjo bezgavk in visokim

gradusom tumorja (13). Proučevali so pomen protiteles EGFR1 in EGFR2/HER2. V kliničnih raziskavah pa je opredeljena tudi vloga angiogeneze in s tem protitelesa proti VEGF. Med omenjenimi novimi zdravili so na voljo že rezultati klinične raziskave faze 3 ToGA, kjer so bolnike testirali na izraženo EGFR2 in tiste, ki so jo imeli, so zdravili s trastuzumabom, v kombinaciji s kemoterapijo na osnovi platine in kapecitabina/5-fluorouracila (5-FU).

Trastuzumab je rekombinantno, humanizirano monoklonsko protitelo, ki se veže na ekstracelularno domeno receptorja za HER2 (HER2 - receptor za humani epidermalni rastni dejavnik), ki je transmembranski glikoprotein z intrinzično tirozin-kinazno aktivnostjo. V pregledani populaciji za vključitev v raziskavo ToGA je bila ocena HER2 pozitivnosti raka želodca okrog 18 %. 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, v eno izmed rok raziskave: fluoropirimidin/cisplatin (FC) ali fluropirimidin/cisplatin s trastuzumabom. Primarni cilj raziskave je bilo celokupno preživetje. Skupina, ki je prejela poleg standardne kemoterapije še trastuzumab, je imela značilno daljše srednje celokupno preživetje (13,8 meseca v primerjavi z 11,1 meseca). Te številke dokazujejo zmanjšanje tveganja za smrt za 26 % (HR = 0,74; 95 % CI (0,60 - 0,91), p = 0,0046) (14).

Tudi za sekundarne cilje raziskave je bilo podobno značilno znižanje kliničnih kazalcev učinkovitosti, kot so:

- 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 dobrobit → razmerje obov 1,66; 95 % CI (1,14 - 2,41), p = 0,0081;
- celokupni odgovor → 47,3 % v roki s trastuzumabom primerjavi s 34,5 % v roki brez trastuzumaba; razmerje obov 1,70; 95 % CI (1,22 - 2,38), p = 0,0017;
- čas trajanja odgovora je bilo povečano v roki s trastuzumabom (6,9 meseca proti 4,8 meseca; HR = 0,54, 95 % CI (0,40 - 0,73), p = <0,0001).

Tabela 1: Kazalci učinkovitosti v raziskavi TOGA

	Cisplatin + 5-FU ali kapecitabin	Cisplatin + 5-FU ali kapecitabin + trastuzumab (Herceptin)	Razmerje obov oz. razmerje tveganja (95 % interval zaupanja)
Celokupno 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 dobrobit (%)			OR = 1,66; (1,14 - 2,41), p = 0,0081

V eksplorativni analizi so pri subpopulaciji bolnikov, katerih tumorji imajo ali čezmerno izražen HER2 ali amplifikacijo gena HER2 (IHC2+/FISH+ in IHC3+, vključujoč tudi IHC3+/FISH-), pokazali povečanje srednjega celokupnega preživetja iz 11,8 meseca na 16 mesecev, kar odgovarja zmanjšanju tveganja za smrt za 35 % (HR = 0,65; 95 % CI (0,51 - 0,83), p = 0,0005).

Rezultati raziskave ToGA podpirajo klinično dobrobit dodatka trastuzumaba kemoterapiji na osnovi platine in kapecitabina/5-FU pri napredovalem raku želodca, ki je HER2 pozitiven. Tovrstno zdravljenje trenutno še ne sodi med standardna zdravljenja napredovelega karcinoma želodca in GEP, pričakujemo pa, da bo to postalo običajno zdravljenje HER2 pozitivnih karcinomov želodca v naslednjem letu 2010.

Z novimi kombinacijami citostatikov in z uvajanjem novih citostatikov se srednja preživetja bolnikov s karcinomom želodca in GEP podaljšujejo. Določanje biomarkerjev in uvajanje tarčnega zdravljenja v kombinaciji s kemoterapijo pa odpira novo ero bolniku prilagojenega zdravljenja, tudi pri bolnikih z napredovalim karcinomom želodca in GEP.

Literatura:

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* 35: 1059-1064, 1999.
2. Januger KG, havstrom L, Gliemelius B: Chemotherapy in gastric cancer: a review and updated meta-analysis. *Eur J Surg* 168: 597-608, 2002.
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* 11: 837-843, 2000.
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. *Tuomori* 88: 21-27, 2002.
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: 1433-8.
7. Das P, Ajani JA. Gastric and gastro-oesophageal cancer therapy. *Expert Opin Pharmacother* 2005; 6: 2805-12.
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. Wagnwer 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 oesophago-gastric (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. 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* 22: 1161-1167, 2002.
14. Bang YJ, Chung HC, Xu JU, Lordic 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.