

Artykuły przeglądowe • Review articles

Nowe perspektywy w leczeniu systemowym raka żołądka

Sebastian Ochendusko

Rak żołądka pozostaje znaczącym problemem terapeutycznym na całym świecie. Postępowanie wielodyscyplinarne znacznie polepszyło wyniki leczenia wczesnego raka żołądka. Niemniej jednak zarówno chemioradioterapia pooperacyjna, jak i sama chemioterapia podana po operacji wiążą się ze znaczną toksycznością i wielu pacjentów nie jest w stanie ukończyć leczenia. Wyniki nowych badań sugerują, iż zastosowanie chemioterapii przedoperacyjnej wiąże się ze znacznie lepszą tolerancją leczenia, nie pogarszając wyników chirurgii. Bardzo często takie postępowanie umożliwia wdrożenie chirurgii w chorobie pierwotnie nieoperacyjnej.

W przypadku choroby zaawansowanej wprowadzane są do praktyki klinicznej leki nowej generacji. Do niedawna schematy chemioterapii oparte o cisplatynę i 5-fluorouracyl, dawały szansę na wydłużenie całkowitych przeżyć chorych do 9 miesięcy. Nowe schematy z docetakselem, oksaliplatyną czy kapecytabiną wykazują dużą skuteczność w raku żołądka i pozwalają na wydłużenie przeżyć do 11 miesięcy, przy zachowaniu odpowiedniej jakości życia pacjentów. Duże nadzieje wiąże się z nowym lekiem S-1, który wykazał skuteczność zarówno w leczeniu uzupełniającym, jak i paliatywnym.

Badania molekularne wykazały, iż w rozwoju raka żołądka bierze udział kilka rodzin receptorów o aktywności kinazy tyrozynowej. Stąd coraz częściej stosowane są w tej chorobie leki celowane. Wstępne wyniki badań z zastosowaniem bewacizumabu, cetuximabu, erlotynibu i gefitynibu są zachęcające. Kolejne randomizowane badania kliniczne ostatecznie określą ich pozycję w leczeniu raka żołądka.

New perspectives in systemic treatment of gastric cancer

Gastric cancer remains a significant therapeutic problem all over the world. Multidisciplinary approach has significantly improved outcomes in early stage gastric cancer. However, because the toxicity of both postoperative chemoradiotherapy, as well as of postoperative chemotherapy is significant, many patients do not complete the treatment. The results of new randomized trials suggest that preoperative chemotherapy is much less toxic and does not increase the risk of subsequent surgery. Indeed, very often, preoperative chemotherapy allows to proceed with surgery in primarily inoperable tumors.

New generation chemotherapeutics are being employed in advanced gastric cancer. Until recently, chemotherapy regimens with cisplatin and 5-fluorouracil prolonged overall survival to 9 months. New regimens with docetaxel, oxaliplatin and capecitabine are highly active in gastric cancer; they improve overall survival to 11 months and maintain good quality of life of the patients. A new drug – S-1 – has been shown to be highly active in both adjuvant and palliative settings.

Molecular studies have shown that few families of tyrosine kinase receptors are responsible for the development of gastric cancer. Targeted therapy is increasingly used in this disease. Primary clinical studies evaluating the efficacy of bevacizumab, cetuximab, erlotinib and gefitinib in gastric cancer are encouraging. Future clinical trials will define their role in the treatment of gastric cancer.

Słowa kluczowe: rak żołądka, chemioterapia przedoperacyjna, leki nowej generacji, leki celowane

Key words: gastric cancer, preoperative chemotherapy, new generation drugs, targeted therapy

Rak żołądka jest nadal znaczącym problemem na całym świecie. Obecnie każdego roku jest rozpoznawane około 1400000 nowych zachorowań na raka żołądka, a 1100000 chorych umiera co roku z powodu tego nowotworu [1]. Należy zwrócić uwagę, że podczas gdy zapadalność na raka trzonu i dystalnej części żołądka spadła w ostatnich dziesięcioleciach, to częstość zachorowań na gruczolako-

raka części wpustowej żołądka oraz połączenia przelykowo-żołądkowego nadal rośnie.

Leczenie wczesnego raka żołądka

Sposób leczenia raka żołądka jest związany ze stopniem zaawansowania nowotworu. Dla choroby we wczesnym stadium, leczeniem z wyboru jest chirurgia. Niemniej jednak w populacjach zachodnich, z powodu miejscowego zaawansowania nowotworu w momencie rozpoznania,

wyłączne leczenie chirurgiczne raka żołądka pozwala na długoletnie przeżycia jedynie u 20-30% chorych, a około 60% pacjentów z nowotworem naciekającym surowicówkę i/lub zajmującym węzły chłonne będzie miało nawrót choroby po operacji [2-5]. Dlatego leczenie uzupełniające odgrywa ogromną rolę w tym nowotworze. Przeprowadzone dotychczas metaanalizy badań nad wyłączną chemioterapią pooperacyjną w większości nie wykazały korzyści z zastosowania tej strategii postępowania [6]. Obecnie standardem postępowania w miejscowo zaawansowanym raku żołądka jest chemioradioterapia pooperacyjna, lub przed- i pooperacyjna chemioterapia.

Skuteczność chemioradioterapii pooperacyjnej, opartej na 5-fluorouracylu (5-FU) i leukoworynie, została udowodniona w badaniu amerykańskim SWOG 9008/INT 0116 [4]. Wykazano, iż uzupełniająca chemioradioterapia po leczeniu chirurgicznym u pacjentów z rakiem żołądka w stopniu IB-IV (M0) znacząco poprawia przeżycia, w porównaniu do samej chirurgii (średnie przeżycia całkowite: 35 vs 26 miesięcy, $p=0,01$). Jednak związana jest ona ze znaczną toksycznością; aż u 273 (97%) z 281 pacjentów w grupie chemioradioterapii pooperacyjnej obserwowano objawy toksyczne w stopniu ≥ 3 . Znaczna toksyczność, obserwowana w badaniu SWOG 9008/INT 0116, nie jest jedynym zastrzeżeniem do tego badania. Badanie to jest szeroko krytykowane również za suboptymalne leczenie operacyjne (aż u 54% pacjentów wykonano jedynie resekcję węzłów chłonnych D0), suboptymalne techniki radioterapii oraz zastosowaną chemioterapię, składającą się wyłącznie z 5-FU oraz leukoworyny. Wszystkie te czynniki mogły wpłynąć na wynik badania.

Postępowaniem znacznie częściej proponowanym w Europie jest stosowanie uzupełniającej przed- i pooperacyjnej chemioterapii. W badaniu MAGIC, przeprowadzonym przez zespół profesora Cunninghama, wykazano, iż kombinowana chemioterapia z epirubicyną-cisplatyną-5-FU (ECF) podana przed- i pooperacyjnie poprawia przeżycia, w porównaniu do samego leczenia chirurgicznego u chorych z rakiem żołądka w stopniu II, IIIA i IIIB (średnie przeżycia całkowite: 24 vs 20 miesięcy; 5-letnie przeżycia: 36% vs 23%) [5]. Rozpoczęte niedawno badanie MAGIC-2 [7] ma ocenić skuteczność dodania bewacizumabu do chemioterapii okołoperacyjnej ECX (epirubicyna+cisplatyna+kapecytabina) u chorych z operacyjnym rakiem żołądka i połączenia żołądkowo-przełykowego.

Niedawno opublikowano wyniki randomizowanego badania III fazy ACTS-GC [8], które wykazało skuteczność adiuwantowej chemioterapii przy użyciu S-1 u pacjentów z rakiem żołądka po resekcji D2. S-1 jest nową doustną pochodną fluoropirymidyn, obecnie w powszechnym użyciu w Japonii. Lek ten jest zbudowany z trzech komponentów: tegafuru, gimeracylu oraz oteracylu. Gimeracyl jest inhibitorem dehydrogenazy dihydropirymidynowej, która rozkłada 5-FU. Zaś oteracyl zmniejsza toksyczność leku, powodując fosforylację 5-FU. W badaniu ACTS-GC, 1059 pacjentów z operacyjnym rakiem żołądka, po resekcji D2, zostało losowo przydzielonych do grupy chemioterapii adiuwantowej

przy użyciu S-1 lub obserwacji. Badanie zostało przedwcześnie zakończone z powodu znacznie lepszych wyników obserwowanych w grupie leczonej S-1. 3-letnie przeżycia całkowite u 529 pacjentów w grupie chemioterapii adiuwantowej były znamienne lepsze aniżeli w grupie samej tylko chirurgii (80,1% vs 70,1%). Współczynnik ryzyka śmierci w grupie S-1 w porównaniu do samej tylko chirurgii wyniósł 0,68 ($p=0,003$). Zastosowanie S-1 było również związane z redukcją nawrotu choroby (współczynnik ryzyka 0,62; $p<0,001$). Najczęstszymi objawami toksycznymi w stopniu 3/4, obserwowanymi w grupie chemioterapii S-1, były: anoreksja (6,0%), nudności (3,7%) oraz biegunka (3,1%).

Wyniki badania ACT-GCS są obiecujące, niemniej jednak należy wziąć pod uwagę fakt, iż badanie zostało przeprowadzone w populacji japońskiej oraz, że u wszystkich pacjentów wykonano resekcję węzłów chłonnych D2, która nie jest aktualnie standardem postępowania w krajach zachodnich.

Wydaje się jednak, że zastosowanie chemioterapii okołoperacyjnej ma znacznie więcej zalet aniżeli podanie całej chemioterapii wyłącznie po leczeniu chirurgicznym. Pacjent przed operacją jest w znacznie lepszym stanie ogólnym do podania chemioterapii, aniżeli po usunięciu żołądka. W badaniu MAGIC [5] wykazano, iż 90,7% pacjentów zakończyło wszystkie 3 cykle chemioterapii przedoperacyjnej ECF, zaś 3 cykle chemioterapii pooperacyjnej ECF ukończyło jedynie 75,9% pacjentów. Należy również zauważyć, iż jedynie 65,5% pacjentów poddanych operacji w ogóle rozpoczęło chemioterapię pooperacyjną.

W badaniu SAKK 43/99 [9] wykazano, że 4 cykle chemioterapii TCF (docetaksel-cisplatyna-5-FU) ukończyło 74% pacjentów, gdy chemioterapię zastosowano przed operacją, w porównaniu do 34% pacjentów, u których 4 cykle chemioterapii zastosowano pooperacyjnie. Podobne wyniki uzyskano w badaniu FNLCC-ACCORD, zaprezentowanym na ASCO 2007 [10].

Za stosowaniem chemioterapii przedoperacyjnej przemawiają także wyniki badania GASTRO-TAX1 [11]. W badaniu tym, 24 pacjentom z lokalnie zaawansowanym rakiem żołądka podano chemioterapię przedoperacyjną docetaksel-cisplatyna-leukoworyna-5-FU. Następnie 23 pacjentów (96%) zostało zoperowanych, a resekcję R0 uzyskano u 87% z nich. Aż u 17% pacjentów uzyskano całkowitą patologiczną odpowiedź.

Biorąc pod uwagę fakt, że chemioterapia neoadiuwantowa może być podana niemal dwukrotnie większej liczbie pacjentów aniżeli chemioterapia pooperacyjna oraz że zastosowanie chemioterapii przedoperacyjnej u znacznego odsetka pacjentów z lokalnie zaawansowanym, pierwotnie nieoperacyjnym rakiem żołądka pozwala wykonać doszczętną mikroskopowo resekcję guza i tylko w niewielkim stopniu wpływa na ryzyko operacji, wydaje się że powinna ona stać się standardem postępowania w lokalnie zaawansowanej chorobie. Dotyczy to przede wszystkim chorych w dobrym stanie ogólnym, o prawidłowym ciężarze ciała, nieobciążonych poważnymi schorzeniami.



Ryc. 1. Średnie przeżycia w zaawansowanym raku żołądka (na podstawie sympozjum satelitarne: Evolving treatment solutions for gastric cancer: Advances with taxotere based therapy, 9th World Congress on Gastrointestinal Cancer, Barcelona, 27-30 czerwiec, 2007 r.)

BSC – Best Supportive Care; 5-FU – 5-fluorouracyl; FAM – 5-FU, doksorubicyna, mitomycyna; FAMTX – 5-fluorouracyl, doksorubicyna, metotreksat; CF – cisplatyna, 5-FU; ECF – epirubicyna, cisplatyna, 5-FU; TCF – docetaksel, cisplatyna, 5-FU; EOX – epirubicyna, oksaliplatyna, kapecytabina

Leczenie choroby zaawansowanej

Niestety, nadal bardzo często pacjenci z rakiem żołądka zgłaszają się w momencie choroby zaawansowanej, nie kwalifikującej się do leczenia operacyjnego. W takim przypadku stosuje się chemioterapię paliatywną. Zastosowanie chemioterapii w zaawansowanym raku żołądka znamienne poprawia przeżycia chorych, niemniej jednak żaden ze schematów chemioterapii nie stał się złotym standardem postępowania [12]. Ryc. 1 przedstawia średnie przeżycia w zaawansowanym raku żołądka przy zastosowaniu różnych rodzajów chemioterapii paliatywnej.

Cisplatyna, 5-fluorouracyl, antracykliny

Do niedawna schematy chemioterapii oparte o cisplatynę, antracykliny oraz 5-fluorouracyl były uznawane za najbardziej skuteczne i dawały szansę na wydłużenie przeżyć do 7-9 miesięcy [12]. Dwa schematy zawierające cisplatynę, antracykliny oraz 5-FU, które zostały przebadane na największej liczbie pacjentów, to cisplatyna, epirubicyna, leukoworyna oraz 5-FU podawany w bolusie (PELF; 184 pacjentów) [13, 14] oraz epirubicyna, cisplatyna i 5-FU podawany we wlewie przedłużonym (ECF, 327 pacjentów) [15-17]. Należy zwrócić uwagę na znamienne wyższą śmiertelność, związaną z leczeniem przy zastosowaniu schematu PELF (3,3%), w porównaniu ze schematem ECF (0,6%) ($p=0,028$), co jest związane z wyższą toksycznością schematu PELF, wynikającą z podawania 5-FU w bolusie. Wykazano również, iż w porównaniu z innymi schematami leczenia, leczenie schematem ECF wiązało się z lepszą jakością życia chorych. Z tego względu schemat ECF (a w Stanach Zjednoczonych częściej CF: cisplatyna+5-FU) stał się niejako schematem referencyjnym w kolejnych badaniach, oceniających inne kombinacje chemioterapeutyków w leczeniu raka żołądka.

Oksaliplatyna, kapecytabina

Kolejnym krokiem w celu polepszenia wyników leczenia raka żołądka było wprowadzenie do schematów leczenia nowych chemioterapeutyków. Na szczególną uwagę zasługuje badanie III fazy REAL-2 [18]. W badaniu tym posłużono się schematem ECF jako schematem referencyjnym w zaawansowanym raku żołądka. Porównywano go z innymi schematami, zamieniając cisplatynę na oksaliplatynę (EOF) oraz 5-FU na kapecytabinę (ECX). W jednym ramieniu zastosowano równocześnie oksaliplatynę i kapecytabinę (EOX). Porównując schemat ECF z EOF, ECX oraz EOX nie wykazano znamienych statystycznie różnic w zakresie odpowiedzi (odpowiednio 41%, 42%, 46% i 48%). Również w odniesieniu do średnich przeżyć całkowitych zastąpienie 5-FU kapecytabiną i cisplatyny oksaliplatyną nie pogarszało wyników leczenia (Tab. I). Co więcej, średnie przeżycia całkowite obserwowane w ramieniu EOX były znamienne dłuższe niż w ramieniu ECF.

Nasilenie toksyczności niehematologicznej w stopniu 3/4 w ramionach ECF, EOF, ECX i EOX wyniosło odpowiednio 36%, 42%, 33% i 45%, a neutropenii w stopniu 3/4 odpowiednio 42%, 30% ($p=0,008$), 51% ($p=0,043$) oraz 28% ($p=0,001$). Tym samym, przy zastosowaniu nowych leków, uzyskano korzyść w zakresie tolerancji leczenia (oksalipiatyna) oraz jego dogodności (kapecytabina), przy zachowaniu wysokiej skuteczności.

Irinotekan

Lekiem wykazującym znaczną aktywność w raku żołądka jest także irinotekan. W badaniu III fazy [19] porównywano skuteczność schematu ILF (irinotekan-leukoworyna-5-FU w bolusie) ze schematem CF (cisplatyna-5-FU) w leczeniu I rzutu zaawansowanego raka żołądka. Schemat ILF okazał się znamienne skuteczniejszy od schematu CF w odniesieniu do czasu do niepowodzenia leczenia (odpowiednio średnio 4 miesiące vs 3,4 miesiące, $p=0,002$) oraz odsetka odpowiedzi (odpowiednio 32% vs 26%). Zauważono również trend w kierunku polepszenia

Tab. I. Średnie przeżycia całkowite w badaniu REAL-2

| Porównanie schematów 2x2 | Średnie przeżycia całkowite (w miesiącach) | Współczynnik ryzyka (HR) |
|--------------------------|--|--------------------------|
| 5FU: ECF + EOF | 9,6 | 1 |
| Kapecytabina: ECX + EOX | 10,9 | 0,86 (0,75–0,99)* |
| Cisplatyna: ECF + ECX | 10,1 | 1 |
| Oksaliplatyna: EOX + EOF | 10,4 | 0,92 (0,80–1,05)* |
| Schematy | | |
| ECF n=263 | 9,9 | 1 |
| EOF n=245 | 9,3 | 0,95 (0,79–1,15) |
| ECX n=250 | 9,9 | 0,92 (0,76–1,11) |
| EOX n=244 | 11,2 | 0,80 (0,65–0,97)** |

* górny limit 95% przedziału ufności wyklucza 1,23, co udowadnia równą skuteczność

** p=0,025 przy porównaniu do ECF

Zmodyfikowano na podstawie: Cunningham D, Rao S, Starling N, i wsp., for the NCR1 Upper GI Study Group. Randomised multicentre phase III study comparing capecitabine with fluorouracil and oxaliplatin with cisplatin in patients with advanced oesophagogastric (OG) cancer: The REAL 2 trial. *J Clin Oncol* 2006; 24: 18s,LBA4017.

czasu do progresji w ramieniu ILF (średnio 5 miesięcy w ILF vs 4,2 miesięcy w CF, p=0,08). Nie wykazano znamienych statystycznie różnic dotyczących przeżyć całkowitych (średnio 9 miesięcy w ILF vs 8,7 miesięcy w CF, p=0,53). Jednakże schemat ILF wiązał się ze znacznie mniejszą toksycznością leczenia, z wyjątkiem biegunki. Schemat ILF stał się alternatywą dla schematu CF w leczeniu zaawansowanego raka żołądka, ze znacznie lepszym profilem toksyczności.

Inne badanie II fazy potwierdziło wysoką skuteczność schematu FOLFIRI w leczeniu I linii przerzutowego raka żołądka [20].

Docetaksel

Docetaksel wykazał aktywność w leczeniu zaawansowanego raka żołądka, zarówno w monoterapii, jak i w połączeniu z innymi lekami. Dwa niedawno zakończone badania, TAX 325 oraz SAKK 42/99, ustanowiły schemat trójlekowy docetaksel-cisplatyna-5-FU (TCF) nowym standardem postępowania w zaawansowanym raku żołądka.

Badanie TAX 325 [21] było dużym wieloośrodkowym, randomizowanym badaniem, które porównało skuteczność schematu TCF (docetaksel-cisplatyna-5-FU) z CF (cisplatyna-5-FU) w terapii I linii zaawansowanego raka żołądka. Czas do progresji był znacznie dłuższy w grupie TCF aniżeli CF (5,6 miesięcy vs 3,7 miesięcy, p<0,001; redukcja ryzyka 32%). Średnie przeżycia całkowite również były znamienne lepsze w grupie TCF aniżeli CF (9,2 miesięcy vs 8,6 miesięcy; p=0,02; redukcja ryzyka 23%). Przeżycia 2-letnie wyniosły 18% dla schematu TCF i 9% dla CF. Schemat TCF charakteryzował

się również wyższym odsetkiem odpowiedzi na leczenie (37% vs 25%; p=0,01).

Ponadto w badaniu TAX 325 udowodniono, iż zastosowanie schematu trójlekowego TCF u chorych na zaawansowanego raka żołądka pozwala na uzyskanie tzw. korzyści klinicznych (Tab. II).

Tab. II. Kliniczne korzyści odniesione przez pacjentów w badaniu TAX 325 w ramieniu TCF i CF

| Kliniczna korzyść | TCF (miesiące) | CF (miesiące) | P= |
|--|----------------|---------------|-------|
| Średni czas do definitywnego pogorszenia stanu sprawności wg KPS | 6,1 | 4,8 | 0,009 |
| Średni czas do 5% utraty masy ciała | 5,8 | 4,4 | 0,078 |
| Średni czas do definitywnego pogorszenia apetytu | 7,5 | 6,2 | 0,114 |
| Przeżycia wolne od bólu | 10,3 | 9,5 | NS |

na podstawie Ajani JA, Moiseyenko VM, Tjulandini S i wsp. Clinical Benefit With Docetaxel Plus Fluorouracil and Cisplatin Compared With Cisplatin and Fluorouracil in a Phase III Trial of Advanced Gastric or Gastroesophageal Cancer Adenocarcinoma: The V-325 Study Group. *J Clin Oncol* 2007; 25: 3205-3209.

W ramieniu z docetakselem zaobserwowano znamienne wydłużenie czasu do definitywnego pogorszenia stanu sprawności chorych, ocenianego według skali KPS (ang. Karnofsky Performance Status); średnio 6,1 miesięcy w ramieniu TCF vs 4,8 miesięcy w ramieniu CF (p=0,009). Zauważono również tendencję do wydłużenia średniego czasu do 5% utraty masy ciała na korzyść chemioterapii TCF. Średni czas do definitywnego pogorszenia apetytu oraz średnie przeżycia wolne od bólu były porównywalne między ramionami badania.

Należy zaznaczyć, iż toksyczność schematu TCF jest znaczna, ale może być odpowiednio leczona i jest akceptowalna, biorąc pod uwagę potencjalne korzyści z leczenia. Szczególnie należy zwrócić uwagę na konieczność stosowania w profilaktyce pierwotnej czynników wzrostu dla granulocytów (G-CSF), zgodnie z najnowszymi wytycznymi (ryzyko wystąpienia gorączki neutropenicznej >20%).

W badaniu SAKK 42/99 [22] potwierdzono wyższą skuteczność schematu TCF wobec ECF w zakresie odpowiedzi na leczenie (55% vs 46%), czasu do progresji (7,3 mies. vs 5,0 mies.) oraz przeżyć całkowitych (10,4 mies. vs 8,0 mies.).

Tym samym schemat trójlekowy TCF stał się obecnie nowym standardem leczenia pierwszej linii w zaawansowanym raku żołądka.

Zastosowanie schematu TCF jest jednakże ograniczone ze względu na wysoką toksyczność tej kombinacji leków. Wiadomo, iż cotygodniowe podawanie docetakselu wiąże się z mniejszą toksycznością hematologiczną niż podawanie w schemacie co 3-tygodniowym. W badaniu ATTAX [23] oceniono skuteczność oraz stopień toksyczności schematów opartych o docetaksel,

podawanych w trybie cotygodniowym; wTCF (docetaksel 30 mg/m² d1,8; cisplatyna 60 mg/m² d1; 5-FU 200 mg/m² w sposób ciągły co 3 tygodnie) oraz wTX (docetaksel 30 mg/m² d1,8; kapecytabina 1600 mg/m²/d d1-14 co 3 tygodnie). Schemat wTCF był związany z odpowiedziami obiektywnymi na poziomie 49% (35%-63%) oraz średnimi przeżyciami całkowitymi, równymi 11,4 miesiący, przy jedynie 4% ryzyku wystąpienia gorączki neutropenicznej i/lub infekcji związanych z neutropenią. Tym samym udowodniono, iż schemat TCF z docetaksem podawanym w trybie cotygodniowym charakteryzuje się wysoką, równą schematowi TCF podawanemu co 3 tygodnie, skutecznością w zakresie odpowiedzi na leczenie, czasu wolnego do progresji oraz przeżyć całkowitych, przy znacznie mniejszej toksyczności hematologicznej, nie wymagającej profilaktyki G-CSF.

S-1

Obok kapecytabiny, inna doustna pochodna fluoropirymidyn S-1, znajduje zastosowanie w leczeniu choroby zaawansowanej. Lek ten charakteryzuje się dobrą tolerancją leczenia przy odsetkach odpowiedzi na leczenie w zaawansowanym raku żołądka sięgających 50% [24-26]. Stosowanie S-1 w kombinacji z cisplatyną związane jest z jeszcze wyższym odsetkiem odpowiedzi, zachowując przy tym odpowiednią jakość życia pacjentów [27, 28]. W japońskim badaniu III fazy SPIRITS [29] porównano skuteczność i toksyczność chemioterapii paliatywnej I linii S-1+ cisplatyna wobec S-1 w monoterapii u pacjentów z zaawansowanym, nieoperacyjnym lub nawrotowym rakiem żołądka. W grupie leczonej schematem złożonym z S-1 i cisplatyny uzyskano znamienne statystycznie wydłużenie przeżyć całkowitych (13,0 miesiący vs 11,0 miesiący; p=0,04), przeżyć wolnych od progresji (6,0 miesiący vs 4,0 miesiący; p<0,0001) oraz zwiększenie odsetka odpowiedzi na leczenie (54% vs 31%; p=0,002). Jest to pierwsze badanie, w którym średnie przeżycia całkowite w zaawansowanym raku żołądka przekroczyły barierę 12 miesięcy przy zastosowaniu chemioterapii o akceptowalnej toksyczności. Obecnie trwające badanie III fazy FLAGS porównuje skuteczność schematów cisplatyna-S-1 vs cisplatyna-5-FU. Do badania włączono 1053 pacjentów z nieoperacyjnym, zaawansowanym lokalnie lub przerzutowym rakiem żołądka, bez uprzedniej chemioterapii. Pierwszorzędnym punktem końcowym tego badania są przeżycia całkowite (OS) pacjentów w obu grupach.

Kombinacje leków nowej generacji

S-1 wykazuje także wysoką skuteczność w połączeniu z docetaksem [30]. Badanie III fazy START, do którego włączani są pacjenci z nieoperacyjnym lub nawrotowym zaawansowanym rakiem żołądka i połączenia przełykowo-żołądkowego, ma za zadanie porównać skuteczność leczenia oraz jakość życia pacjentów leczonych kombinacją docetaksel-S-1 vs S-1.

Na konferencji ASCO 2007 przedstawiono kilka abstraktów, dotyczących wysokiej skuteczności kombinacji docetakselu z oksaliplatiną. Badanie GATE jest badaniem II fazy, które porównuje 3 schematy leczenia: TE (docetaksel + oksaliplatina) vs TEF (docetaksel + oksaliplatina + leukoworyna + 5-FU) vs TEX (docetaksel + oksaliplatina + kapecytabina). Pierwszorzędnym punktem końcowym tego badania jest czas do progresji choroby u pacjentów z zaawansowanym rakiem żołądka lub połączenia przełykowo-żołądkowego.

Terapia celowana

Chemioterapia ma ograniczone działanie w raku żołądka, stąd konieczne wydaje się stosowanie w tym nowotworze nowych leków celowanych. Badania molekularne wykazały znaczący udział różnych rodzin receptorów o aktywności kinazy tyrozynowej w rozwoju raka żołądka [31]. Przeprowadzono kilka badań klinicznych fazy II, w których wykazano skuteczność leków celowanych w zaawansowanym raku żołądka, zarówno w I, jak i II rzucie leczenia. Wyniki tych badań przedstawia Tabela III.

Tab. III. Badania fazy II z lekami celowanymi w I/II rzucie terapii zaawansowanego raka żołądka

| Schemat | I rzut/II rzut | OR (%) | TTP (miesiące) | OS (miesiące) |
|---------------------|----------------|--------|----------------|---------------|
| I-CDDP-Beva [33] | I rzut | 65 | 8,3 | 12,3 |
| Doc-Beva [34] | II rzut: 80% | 26 | | |
| FOLFIRI-Cetuxi [35] | I rzut | 44 | 8 | 16 |
| FUFOX-Cetuxi [36] | I rzut | 64 | | |
| Iri-Cetuxi [37] | II rzut | 13 | 2,5 | 3,5 |
| Gefitynib [38] | II rzut | 15 | | 5,5 |
| Erlotinib [39] | II rzut | 11 | | |

OR: odpowiedź obiektywna; TTP: czas do progresji; OS: przeżycie całkowite; I: irinotekan; CDDP: cisplatyna; FOLFIRI: leukoworyna + 5FU + irinotekan; FUFOX: 5FU + leukoworyna + oksaliplatina; Doc: docetaksel; Beva: bewacizumab; Cetuxi: cetuximab na podstawie: Rivera F i wsp. Chemotherapy of advanced gastric cancer. *Cancer Treat Rev* 2007; 33: 315-324 [32]

We wspomnianym wcześniej, niedawno rozpoczętym badaniu II/III fazy MAGIC-2 [7], oceniana jest skuteczność dodania bewacizumabu do chemioterapii okołooperacyjnej ECX (epirubicyna + cisplatyna + kapecytabina) u chorych z operacyjnym rakiem żołądka i połączenia przełykowo-żołądkowego.

Wnioski

Leczenie systemowe raka żołądka wkracza w nową fazę. Stosowanie chemioterapii przedoperacyjnej okazuje się być znacznie łatwiejsze, jak również w znacznym odsetku pozwala na doszczętne resekcje guza pierwotnie nieope-

racyjnego. W chorobie rozsiaanej nowe chemioterapeutyki pozwalają na wydłużenie przeżyć całkowitych do ponad 12 miesięcy. Kolejne badania odpowiedzą na pytanie, czy wdrożenie do schematów chemioterapii nowych leków celowanych pozwoli na dalszą poprawę przeżyć.

Lek. Sebastian Ochenduszko
Klinika Onkologii
Szpital Uniwersytecki w Krakowie
ul. Śniadeckich 10, 31-501 Kraków
e-mail: oche@poczta.onet.pl

Piśmiennictwo

- Kamangar F, Dores GM, Anderson WF. Patterns of cancer incidence, mortality, and prevalence across five continents: defining priorities to reduce cancer disparities in different geographic regions or the world. *J Clin Oncol* 2006; 24: 2137-50.
- Gunderson LL, Sosin H. Adenocarcinoma of the stomach: areas of failure in a re-operation series (second or symptomatic look) clinicopathologic correlation and implications for adjuvant therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1982; 8: 1-11.
- Landry J, Tepper JE, Wood WC i wsp. Patterns of failure following curative resection of gastric carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990; 19: 1357-62.
- Macdonald JS, Smalley SR, Benedetti J i wsp. Chemioradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. *N Eng J Med* 2001; 345: 725-30.
- Cunningham D, Allum WH, Stenning SP i wsp. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Eng J Med* 2006; 355: 11-20.
- Gianni L, Panzini I, Tassinari D i wsp. Meta-analyses of randomized trials of adjuvant chemotherapy in gastric cancer. *Ann Oncol* 2001; 12: 1179-81.
- A randomised phase II/III trial of peri-operative chemotherapy with or without bevacizumab in operable adenocarcinoma of the stomach and gastro-oesophageal junction. <http://www.controlled-trials.com/ctspringview2/mrct/showTrial.html?mrctid=255073&srch=>
- Sakuramoto S, Sasako M, Yamaguchi T i wsp. Adjuvant Chemotherapy for Gastric Cancer with S-1, an Oral Fluoropyrimidine. *N Eng J Med* 2007; 357: 1810-20.
- Phase III Randomized Study of Preoperative Versus Postoperative Chemotherapy With Docetaxel, Cisplatin, and Fluorouracil in Patients With Locally Advanced Operable Gastric Carcinoma. <http://www.nci.nih.gov/search/View-ClinicalTrials.aspx?cdrid=67658&version=HealthProfessional&protocolsearchid=1145216>.
- Boige V, Pignon J, Saint-Aubert B i wsp. Final results of a randomized trial comparing preoperative 5-fluorouracil (F)/cisplatin (P) to surgery alone in adenocarcinoma of stomach and lower esophagus (ASLE): FNLC ACCORD07-FFCD 9703 trial. *Proc Am Soc Clin Oncol Jun 1-5 2007*: 4510.
- Lorenzen S, Weigert N, Heinemann V i wsp. Docetaxel, cisplatin and leucovorin/fluorouracil in first-line advanced gastric cancer and adenocarcinoma of the esophagogastric junction: Results of the phase II GASTRO-TAX-1 trial. *Proc Am Soc Clin Oncol Jun 1-5 2007*: 4561.
- Wagner A, Grothe W, Haerting J i wsp. Chemotherapy in Advanced Gastric Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis Based on Aggregate Data. *J Clin Oncol* 2006; 20: 2903-9.
- Coccioni G, Bella M, Zironi S i wsp. Fluorouracil, doxorubicin, and mitomycin combination versus PELF chemotherapy in advanced gastric cancer: A prospective randomized trial of the Italian Oncology Group for Clinical Research. *J Clin Oncol* 1994; 12: 2687-93.
- Coccioni G, Carlini P, Gamboni A i wsp. Cisplatin, epirubicin, leucovorin and 5-Fluorouracil (PELF) is more active than 5-fluorouracil, doxorubicin and methotrexate (FAMTX) in advanced gastric carcinoma. *Ann Oncol* 2003; 14: 1258-63.
- Kim TW, Choi SJ, Ahn JH i wsp. A prospective randomized phase III trial of 5-fluorouracil and cisplatin (FP) versus epirubicin, cisplatin, and 5-FU (ECF) in the treatment of patients with previously untreated advanced gastric cancer (AGC). *Eur J Cancer* 2001; 37(suppl 6): S314.
- Ross P, Nicolson M, Cunningham D i wsp. Prospective randomized trial comparing mitomycin, cisplatin, and protracted venous-infusion fluorouracil (PVI 5-FU) with epirubicin, cisplatin, and PVI 5-FU in advanced esophagogastric cancer. *J Clin Oncol* 2002; 20: 1996-2004.
- Webb A, Cunningham D, Scarffe JH i wsp. Randomized trial comparing epirubicin, cisplatin, and fluorouracil versus fluorouracil, doxorubicin, and methotrexate in advanced esophagogastric cancer. *J Clin Oncol* 1997; 15: 261-7.
- Cunningham D, Rao S, Starling N, i wsp., for the NCRI Upper GI Study Group. Randomised multicentre phase III study comparing capecitabine with fluorouracil and oxaliplatin with cisplatin in patients with advanced oesophagogastric (OG) cancer: The REAL 2 trial. *J Clin Oncol* 2006; 24: 18s, LBA4017.
- Dank M, Zaluski J, Barone C i wsp. Randomized phase 3 trial of irinotecan (CPT-11) + 5FU/folinic acid (FA) vs CDDP + 5FU in 1st-line advanced gastric cancer patients. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2005: 4003.
- Bouche O, Raoul JL, Bonnetain F i wsp. 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. *J Clin Oncol* 2004; 22: 4319-28.
- Van Cutsem E, Moiseyenko VM, Tjulandin S i wsp. 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: 4991-7.
- Roth AD, Maibach R, Falk S i wsp. Docetaxel-cisplatin-5FU (TCF) versus docetaxel-cisplatin (TC) versus epirubicin-cisplatin-5FU (ECF) as systemic treatment for advanced gastric carcinoma (AGC): A randomized phase II trial of the Swiss Group for Clinical Cancer Research (SAKK). *Proc Am Soc Clin Oncol Jul 15 2004*: 4020.
- Tebbutt N, Sourijna T, Strickland A i wsp. Randomised phase II study evaluating weekly docetaxel-based chemotherapy combinations in advanced esophago-gastric cancer, final results of an AGITG trial. *Proc Am Soc Clin Oncol Jun 1-5 2007*: 4528.
- Sugimachi K, Maehara Y. The S-1 gastrointestinal cancer study group: an early phase II study of oral S-1, a newly developed 5-fluorouracil derivative for advanced and recurrent gastrointestinal cancers. *Oncology* 1999; 57: 202-10.
- Sakata Y, Ohtsu A, Horikoshi N i wsp. Late phase II study of novel oral fluoropyrimidine anticancer drug S-1 (1 M tegafur-0.4 M, gimestat-1 M, otastat potassium) in advanced gastric cancer patients. *Eur J Cancer* 1998; 34: 1715-20.
- Koizumi W, Kurihara M, Nakano S i wsp. The S-1 gastrointestinal cancer study group: phase II study of S-1, a novel derivative 5-fluorouracil, in advanced gastric cancer. *Oncology* 2000; 58: 191-7.
- Saikawa Y, Akasaka Y, Kanai T i wsp. Preoperative combination chemotherapy with S-1 and low-dose cisplatin against highly advanced gastric cancer. *Oncology Rep* 2003; 10: 381-6.
- Iwahashi M, Nakamori M, Tani M i wsp. Complete response of highly advanced gastric cancer with peritoneal dissemination after new combined chemotherapy of S-1 and low-dose cisplatin: report of a case report. *Oncology* 2001; 61: 16-22.
- Koizumi W, Narahara H, Hara T i wsp. S-1 plus cisplatin versus S-1 alone for first-line treatment of advanced gastric cancer (SPIRITS trial): a phase III trial. *Lancet Oncol* 2008; 9: 215-21.
- Rino Y, Takanashi Y, Yukawa N i wsp. A phase I study of bi-weekly combination therapy with S-1 and docetaxel for advanced or recurrent gastric cancer. *Anticancer Res* 2006; 26: 1455-1462.
- Becker JC, Millar-Tidow C, Serve H i wsp. Role of receptor tyrosine kinases in gastric cancer: new targets for a selective therapy. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 3297-305.
- Rivera F, Vega-Villegas E, Lopez-Brea M. Chemotherapy of advanced gastric cancer. *Cancer Treat Rev* 2007; 33: 315-24.
- Shah MA, Ramanathan RK, Ison DH i wsp. Multicenter phase II study of irinotecan, cisplatin, and bevacizumab in patients with metastatic gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma. *J Clin Oncol* 2006; 24: 5201-6.
- Enzinger PC, Fidiás P, Stuart K i wsp. Phase II study of bevacizumab and docetaxel (AVATAX) in metastatic esophageal and gastric cancer. *Ann Oncol* 2006; 17(Suppl 9): ix310. [1078PD].
- Pinto C, DiFabio F, Siena S i wsp. Phase II study of cetuximab in combination with FOLFIRI in patients with untreated advanced gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma (FOLCETUX study). *Ann Oncol* 2007; 18: 510-7.
- Lordick F, Lorenzen S, Hegewisch-Becker S i wsp. Cetuximab plus weekly oxaliplatin/5FU/FA (FUFOX) in 1st line advanced gastric cancer. First results from a multicenter phase II study of the AIO Upper GI Study Group. *Ann Oncol* 2006; 17(Suppl 9): ix309. [1076PD].

37. Stein A, Al-Batran SE, Arnold D i wsp. Cetuximab with irinotecan as salvage therapy in heavily pretreated patients with metastatic gastric cancer. *Proc Am Soc Clin Onc* Jun 1-5 2007: 47.
38. Adelstein DJ, Rybicki LA, Carroll MA, Rice TW, Mekhail T. Phase II trial of gefitinib for recurrent or metastatic esophageal or gastroesophageal junction (GEJ) cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2005: 4054.
39. Dragovich T, McCoy S, Urba SG i wsp. Southwest Oncology Group. SWOG 0127: Phase II trial of erlotinib in GEJ and gastric adenocarcinomas. *Proc Gastrointestinal Am Soc Clin Oncol Symposium* 2005: 107 [Abstr 49].

Otrzymano: 24 sierpnia 2007 r.

Przyjęto do druku: 31 października 2007 r.