

# Současné postavení systémové chemoterapie v léčbě karcinomu žaludku – přínos, či zhoršení kvality života?

Karcinom žaludku je onemocnění s trvale klesající incidencí mající v případě lokálně pokročilého stadia a metastatického onemocnění závažnou prognózu. Ročně je nově diagnostikováno téměř milion karcinomů žaludku (951 600, publikováno za rok 2012) a v 723 100 případech je karcinom žaludku příčinou smrti [1].

## Léčba lokálně pokročilého karcinomu žaludku (od stadia IB)

U lokálně pokročilého operabilního karcinomu žaludku prokázala **systémová perioperační chemoterapie** jednoznačně přínos v celkovém přežití (overall survival – OS) a je standardem léčby v Evropě i v České republice [2,3]. Základním režimem je trojkombinace ECF (epirubicin, cisplatina a 5-fluorouracil – 5-FU) či její modifikace podávaná tři měsíce předoperačně a pooperačně. Britská studie MAGIC prokázala prodloužení OS pacientů léčených chemoterapií oproti samostatné operaci – prodloužení 5letého OS z 23 na 36 % [4]. Alternativou je použití dubletu (5-FU a cisplatinu) [5]. Intenzifikace předoperační léčby, např. použitím taxanů, zvyšuje počet histopatologických odpovědí (pCR), ale její význam pro OS zůstává zatím nejasný. Příkladem je FLOT4 studie, která srovnávala režim FLOT (5-FU, leukovorin, oxaliplatinu, docetaxel) s ECF/X (epirubicin, cisplatina, 5-FU, případně kapecitabin) a zvýšila počet patologických kompletních remisí (pCR) z 5,8 na 15,6 %. Korelace s přežitím však ještě nebyla publikována [6].

Další možností léčby, která prodlužuje délku života pacientů s lokálně pokročilým karcinomem žaludku, je **adjuvantní konkomitantní chemoradioterapie**. Její použití je preferováno v Severní Americe na základě studie Intergroup 0116 z roku 2001. Pacienti lé-

čení pooperačně konkomitantní chemoradioterapií žijí déle než ti, kteří podstoupili pouze operaci. Při použití radioterapie o LD 45 Gy v 25 frakcích bylo 3leté OS prodlouženo z 41 na 50 % [7,8]. Mnohem mladší a operativou dokonalejší korejská studie ARTIST potvrdila přínos přežití pouze u skupiny pacientů s N2 postižením uzlin a intestinální histologií [9]. Konečně nejmladší, holandsko-skandinávská studie, kombinovala oba postupy a snažila se nalézt odpověď, jaký význam má adjuvantní konkomitantní chemoradioterapie po předoperační chemoterapii. Podle jejích výsledků neprodlužuje adjuvantní chemoradioterapie po neoadjuvanci a radikální operaci OS [10]. Posledním používaným postupem je **adjuvantní chemoterapie** režimem kapecitabin/oxaliplatinu [11], účinnost tohoto postupu však byla zkoumána pouze u asijské populace.

**Standardem léčby lokálně pokročilého karcinomu žaludku je ideálně perioperační chemoterapie, alternativou je adjuvantní chemoradioterapie či chemoterapie. Ačkoliv je jen polovina pacientů schopna léčbu dokončit (pro celkový stav, malnutrici či případné nežádoucí účinky), vede tento postup k prodloužení OS.**

## Léčba metastatického karcinomu žaludku

Použití systémové chemoterapie/cílené léčby je u metastatického karcinomu žaludku paliativním postupem a zvažení chemoterapie by mělo být výsledkem zhodnocení celkového stavu pacienta, stanovení PS, zhodnocení stávající kvality života, zhodnocení symptomatologie onemocnění a možnosti ovlivnění/zlepšení symptomů plánovanou paliativní chemoterapií, zhodnocení předpokládané délky života pacienta a v neposlední řadě by zahájení měla

předcházet diskuze o cílech léčby a očekávaném přínosu završená informovaným souhlasem poučeného pacienta.

## 1. linie léčby

Paliativní chemoterapie vede **ve srovnání s nejlepší podpůrnou léčbou** nejen k **prodloužení délky života pacientů**, ale také **ke stabilizaci kvality života** [12,13]. V rámci **1. linie léčby je preferovaným přístupem použití dvojkombinace** založené na 5-FU a cisplatině, alternativně je možné použít kapecitabin a/nebo oxaliplatinu. Režim volíme s ohledem na předpokládané spektrum nežádoucích účinků a s ohledem na věk pacienta, kdy u starších jedinců (nad 65 let) preferujeme oxaliplatinu před cisplatinou [14]. Trojkombinace je vyhrazena pro mladé pacienty v dobrém klinickém stavu s předpokladem, že kombinovanou léčbou dosáhneme větší odpovědi a kontroly symptomů, výsledek se však nepromítá do OS, a proto by měl být tento postup rezervován pro výjimečné případy a je preferováno použití alternativních schémat chemoterapie jako např. režim FLOT, který je lépe tolerován než klasický DCF (docetaxel, cisplatina, 5-FU) režim [15]. Stejně tak by neměla být trojkombinace používána u pacientů starších 65 let [16]. Epirubicin se jako součást tripletu v paliaci již téměř nepoužívá, neboť benefit v přežití byl vykoupen nežádoucími účinky a zhoršením kvality života nemocných. Jeho použití bylo nahrazeno dvojkombinací, která má nižší toxicitu a stejné OS. Alternativou v 1. linii je režim FOLFIRI, který může být použit při kontraindikaci cisplatinu/oxaliplatinu [17]. Trastuzumab je součástí 1. linie v případě HER pozitivního karcinomu žaludku a v současné době je jediným cíleným lékem, který prokázal prodloužení přežití na základě stanovení prediktoru léčby [18].

## 2. linie léčby

Pacienti v dobrém celkovém stavu (ECOG 0–1 nebo 0–2) mohou být léčeni monoterapií, irinotekanem, taxanem nebo ramucirumabem [19–23] se ziskem 1,4 měsíce, případně kombinací paclitaxelu s ramucirumabem [24] (OS pro kombinaci vs. monoterapie paclitaxelem 9,6 vs. 7,4 měsíce) s důrazem na prodloužení přežití, lepší kontrolu symptomů, oddálení zhoršení PS a zlepšení kvality života.

## Závěr

**Z randomizovaných studií vyplývá, že je paliativní chemoterapie jednoznačným přínosem v prodloužení OS pacientů s metastatickým karcinomem žaludku.** To, zda bude přínosem pro zlepšení kvality života pacienta, záleží nejvíce na erudovaném onkologovi, který se o pacienta stará. Základním kritériem úspěšnosti je pečlivě zhodnotit stav nemocného a současně zhodnotit i jeho motivaci, sociální zázemí a citlivě probrat cíle a možnosti navrhované léčby. V paliativním podání preferujeme dvojkombinaci nad trojkombinací a kvalitu života pacienta je nutno hodnotit v kontextu objektivního zhodnocení celkového stavu pacienta, tedy zjednodušeně stanovením PS. Při objektivním zhodnocení stavu pacienta však pouze individualizace léčebného postupu může přinést prodloužení přežití se zlepšením či minimálně zachováním kvality života. **Nedílnou součástí léčby je podpůrná paliativní a nutriční terapie,** na kterou můžeme redukovat léčebný postup dle aktuálního stavu, tolerance a preferencí pacienta.

O vlivu paliativní chemoterapie na kvalitu života nemocných s karcinomem žaludku pojednává práce Šmída et al publikovaná v srpnovém čísle *Klinické onkologie* [25].

## Literatura

1. Torre LA, Bray F, Siegel RL et al. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin* 2015; 65(2): 87–108. doi: 10.3322/caac.21262.
2. Waddell T, Verheij M, Allum W et al. Gastric cancer: ESMO-ESSO-ESTRO Clinical Practice Guidelines for diag-

nosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2013; 24 (Suppl 6): vi57–vi63. doi: 10.1093/annonc/mdt344.

3. Vyzula R et al (eds). *Modrá kniha České onkologické společnosti*. 22. aktualizace. Brno: Masarykův onkologický ústav 2016.

4. Cunningham D, Allum WH, Stenning SP et al. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med* 2006; 355(1): 11–20.

5. Ychou M, Boige V, Pignon JP et al. Perioperative chemotherapy compared with surgery alone for resectable gastroesophageal adenocarcinoma: an FNCLCC and FFOCD multicenter phase III trial. *J Clin Oncol* 2011; 29(13): 1715–1721. doi: 10.1200/JCO.2010.33.0597.

6. Pauligk C, Tannapfel A, Meiler J. Pathological response to neoadjuvant 5-FU, oxaliplatin and docetaxel (FLOT) versus epirubicin, cisplatin and 5-FU (ECF) in patients with locally advanced, resectable gastric/esophagogastric junction (EGJ) cancer: data from the phase II part of the FLOT4 phase III study of the AIO. In *ECCO 2015*. Vienna: 2015.

7. Macdonald JS, Smalley SR, Benedetti J et al. Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. *N Engl J Med* 2001; 345(10): 725–730.

8. Smalley SR, Benedetti JK, Haller DG et al. Updated analysis of SWOG-directed intergroup study 0116: a phase III trial of adjuvant radiochemotherapy versus observation after curative gastric cancer resection. *J Clin Oncol* 2012; 30(19): 2327–2333. doi: 10.1200/JCO.2011.36.7136.

9. Lee J, Lim DH, Kim S et al. Phase III trial comparing capecitabine plus cisplatin versus capecitabine plus cisplatin with concurrent capecitabine radiotherapy in completely resected gastric cancer with D2 lymph node dissection: the ARTIST trial. *J Clin Oncol* 2012; 30(3): 268–273. doi: 10.1200/JCO.2011.39.1953.

10. Verheij M, Jansen EP, Cats A et al. A multicenter randomized phase III trial of neo-adjuvant chemotherapy followed by surgery and chemotherapy or by surgery and chemoradiotherapy in resectable gastric cancer: first results from the CRITICS study. *J Clin Oncol* 2016; 34 (Suppl 15): abstr. 4000.

11. Bang YJ, Kim YW, Yang HK et al. Adjuvant capecitabine and oxaliplatin for gastric cancer after D2 gastrectomy (CLASSIC): a phase 3 open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2012; 379(9813): 315–321. doi: 10.1016/S0140-6736(11)61873-4.

12. Glimelius B, Ekstrom K, Hoffman K et al. Randomized comparison between chemotherapy plus best supportive care with best supportive care in advanced gastric cancer. *Ann Oncol* 1997; 8(2): 163–168.

13. Wagner AD, Unverzagt S, Grothe W et al. Chemotherapy for advanced gastric cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; 3: CD004064. doi: 10.1002/14651858.CD004064.pub3.

14. Al-Batran SE, Hartmann JT, Probst S et al. A randomized phase III trial in patients with advanced adenocarcinoma of the stomach receiving first-line chemotherapy with fluorouracil, leucovorin and oxaliplatin (FLO) versus fluorouracil, leucovorin and cisplatin (FLP). *J Clin Oncol* 2006; 24 (Suppl 18): abstr. LBA4016.

15. Al-Batran SE, Hartmann JT, Hofheinz R et al. Biweekly fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin, and docetaxel (FLOT) for patients with metastatic adenocarcinoma of the stomach or esophagogastric junction: a phase II trial of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie. *Ann Oncol* 2008; 19(11): 1882–1887. doi: 10.1093/annonc/mdn403.

16. Al-Batran SE, Pauligk C, Homann N et al. The feasibility of triple-drug chemotherapy combination in older adult patients with oesophagogastric cancer: a randomised trial of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (FLOT65+). *Eur J Cancer* 2013; 49(4): 835–842. doi: 10.1016/j.ejca.2012.09.025.

17. Guimbaud R, Louvet C, Ries P et al. Prospective, randomized, multicenter, phase III study of fluorouracil, leucovorin, and irinotecan versus epirubicin, cisplatin, and capecitabine in advanced gastric adenocarcinoma: a French intergroup (Fédération Francophone de Cancérologie Digestive, Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer, and Groupe Coopérateur Multidisciplinaire en Oncologie) study. *J Clin Oncol* 2014; 32(31): 3520–3526. doi: 10.1200/JCO.2013.54.1011.

18. Bang YJ, Van Cutsem E, Feyereislova A et al. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2010; 376(9742): 687–697. doi: 10.1016/S0140-6736(10)61121-X.

19. Thuss-Patience PC, Kretzschmar A, Biche D et al. Survival advantage for irinotecan versus best supportive care as second-line chemotherapy in gastric cancer – a randomised phase III study of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO). *Eur J Cancer* 2011; 47(15): 2306–2314. doi: 10.1016/j.ejca.2011.06.002.

20. Kang JH, Lee SI, Lim DH et al. Salvage chemotherapy for pretreated gastric cancer: a randomized phase III trial comparing chemotherapy plus best supportive care with best supportive care alone. *J Clin Oncol* 2012; 30(13): 1513–1518. doi: 10.1200/JCO.2011.39.4585.

21. Ford HE, Marshall A, Bridgewater JA et al. Docetaxel versus active symptom control for refractory oesophagogastric adenocarcinoma (COUGAR-02): an open-label, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2014; 15(1): 78–86. doi: 10.1016/S1470-2045(13)70549-7.

22. Hironaka S, Ueda S, Yasui H et al. Randomized, open-label, phase III study comparing irinotecan with paclitaxel in patients with advanced gastric cancer without severe peritoneal metastasis after failure of prior combination chemotherapy using fluoropyrimidine plus platinum: WJOG 4007 trial. *J Clin Oncol* 2013; 31(35): 4438–4444. doi: 10.1200/JCO.2012.48.5805.

23. Fuchs CS, Tomasek J, Yong CJ et al. Ramucirumab monotherapy for previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (REGARD): an international, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2014; 383(9911): 31–39. doi: 10.1016/S0140-6736(13)61719-5.

24. Wilke H, Muro K, Van Cutsem E et al. Ramucirumab plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel in patients with previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (RAINBOW): a double-blind, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014; 15(11): 1224–1235. doi: 10.1016/S1470-2045(14)70420-6.

25. Šmíd D, Skalický T, Fichtl J et al. Vliv paliativní chemoterapie na kvalitu života nemocných s karcinomem žaludku. *Klin Onkol* 2016; 29(4): 279–286. doi: 0.14735/amko2016279.

*MUDr. Radka Obermannová  
Klinika komplexní onkologické péče  
Masarykův onkologický ústav, Brno*