

IRINOTEKAN/CISPLATINA JAKO CHEMOTERAPIE II.LINIE V LÉČBĚ METASTATICKÉHO ADENOKARCINOMU ŽALUDKU A GASTROEZOFAGEÁLNÍ JUNKCE – PILOTNÍ STUDIE

IRINOTECAN/CISPLATIN IN THE SECOND LINE CHEMOTHERAPY OF METASTATIC GASTRIC AND GASTROESOPHAGEAL JUNCTION ADENOCARCINOMA – PILOT STUDY

KOCÁKOVÁ I., ŠPELDA S., KOCÁK I., GALOVÁ M., VETCHÁ H., KOVÁŘOVÁ M., LAKOMÝ R., ČAŇKOVÁ L., ZVARÍKOVÁ M.

KLINIKA KOMPLEXNÍ ONKOLOGICKÉ PÉČE, MOU, BRNO

Souhrn: Dosud nelze stanovit jednoznačný standard chemoterapie pokročilého karcinomu žaludku. Na základě synergismu mezi irinotekanem a cisplatinou byla navržena chemoterapie 2. linie. Režim se skládal z cisplatinu 80 mg/m², D1 a irinotekanu 200 mg/m² D2, v intervalu 21 dnů. Indikační kritéria byla následující: histologicky verifikovaný pokročilý adenokarcinom žaludku nebo gastroezofageální junkce, předcházející podání 1. linie chemoterapie, PS 0-2, přiměřené hematologické a biochemické parametry, žádná známá kontraindikace k podání cisplatinu. 13 pacientů, 8 mužů, 5 žen, medián věku 49 let (27-58), bylo předléčeno chemoterapií skládající se z etoposidu, leukovorinu a 5-fluorouracilu. Průměrný počet podaných cyklů irinotekan/cisplatinu byl 3 (1-7). Z 12 hodnotitelných pacientů bylo u 1 pacienta dosaženo kompletní remise onemocnění, u 4 pacientů parciální remise, stabilizace onemocnění u 6 pacientů a progresse onemocnění u 1 pacienta. Čas do progresse onemocnění byl vyhodnocen u 7 pacientů, medián 4,5 měsíců (2-7,5). Pacient s dosaženou kompletní remisí žije 17 měsíců bez známek rekurence. Toxicita byla přijatelná. Neutropenie G3/4 byla zaznamenána u 6 pacientů, jedenkrát s epizodou febrilní neutropenie. Gastrointestinální nežádoucí účinky byly mírné. Nebylo zaznamenáno úmrtí v souvislosti s léčbou. Chemoterapeutický režim se jeví efektivním s mírnými nežádoucími účinky.

Klíčová slova: adenokarcinom žaludku, metastatické onemocnění, paliativní chemoterapie, irinotekan, cisplatin

Summary: There is no standard for the chemotherapy of advanced gastric cancer. Due to supposed synergism between irinotecan and cisplatin the regimen for 2nd line treatment was designed: cisplatin 80 mg/m², D1, irinotecan 200 mg/m² D2 every 21 days. The indication criteria were as follows: histologically verified gastric cancer or the cancer of gastroesophageal junction, one prior chemotherapeutic regimen, PS 0-2, adequate hematological and biochemical parameters, no other contraindication for cisplatin. 13 patients, 8 males, 5 females, a mean age 49 years (27-58), all pretreated with chemotherapy consisted of etoposide, leucovorine, 5-fluorouracil. Median number of cycles was 3 (1-7). 12 patients were evaluable for the response and adverse effects. CR was reached in 1 patient, PR in 4, SD in 6 and PD during therapy occurred in 1 patient. Time to progression has been evaluated in 7 patients who had progressed so far. The median is 4.5 months (2-7.5). One patient with complete response has been living 17 months so far with no signs of recurrence. Neutropenia G 3/4 developed in 6 patients with 1 episode of febrile neutropenia. Gastrointestinal adverse effects were mild. There was no death related to therapy. Chemotherapy appears to be effective with mild toxicity.

Key words: gastric adenocarcinoma, metastatic disease, palliative chemotherapy, irinotecan, cisplatin

ÚVOD

Karcinom žaludku má v České republice podle statistických údajů stoupající prevalenci. Počet nemocných na 100 000 obyvatel činil k 31.12. 1989 34,2 mužů a 26,0 žen, k 31.12. 1996 41,2 mužů (nárůst o 20,5%) a 34,0 žen (nárůst o 30,8%). Incidence karcinomu žaludku byla v r. 1997 u mužů 7,5 a u žen 1,5/100 000 obyvatel (1). V 95% případů se jedná histologicky o adenokarcinomy. Prognóza tohoto maligního onemocnění je špatná (pětileté přežití 5-15%). Důvodem je jednak nárůst incidence proximálně lokalizovaných nádorů agresivnější povahy, jednak vysoký podíl onemocnění diagnostikovaných až v pokročilém stádiu. Jedinou léčbou s kurativním cílem je chirurgická resekce, tj. široká resekce primárního nádoru s resekcí okrajů ≥ 5 cm (R0). Až u 80% nemocných po provedené „kurativní gastrektomii“ je následně zjištěn lokální či regionální relaps nebo vzdálená diseminace. Přibližně 50% pacientů má metastatické onemocnění již v době stanovení diagnózy (2). Čtyři randomizované studie prokázaly efekt paliativní chemoterapie (zlepšení kvality života, prodloužení přežití) ve srovnání jen s podpůrnou léčbou (3-6). Medián přežití neléčených pacientů s metastatickým karcinomem žalud-

ku je 3 měsíce, u pacientů léčených paliativní systémovou chemoterapií se prodlužuje na 6-9 měsíců.

Protinádorovou aktivitu prokázal 5 fluorouracil (5-FU), mitomycin (7), etoposid (8) a cisplatin (9). North Central Cancer Therapy Group (NCCTG) srovnávala účinnost kombinovaného režimu FAM (5-FU/doxorubicin/mitomycin) s režimem 5-FU a doxorubicin versus monoterapie 5-FU. Ačkoliv procento léčebných odpovědí při užití monoterapie bylo nižší než při kombinované léčbě, polychemoterapie zásadním způsobem nezlepšovala přežití pacientů (10). Navzdory počtu proběhlých randomizovaných klinických studií srovnávaných režim FAM s FAMTX (5-FU/doxorubicin/methotrexat), FAMTX s ECF (epirubicin/cisplatin/5-FU) a FAMTX versus ELF (etoposid/leukovorin/5-FU) nebo 5-FU/cisplatinu nelze stanovit jednoznačný standard chemoterapie pokročilého karcinomu žaludku (11-13).

Přehled nejčastěji užívaných cytostatik a kombinovaných režimů jako chemoterapie 1. linie je uveden v tabulce č.1 a 2 (14). V praxi k nejvíce užívaným cytostatikům patří 5-fluorouracil (5-FU) a cisplatin (cDDP). Synergním účinkem těchto dvou látek je dosahováno >40% léčebných odpovědí (15,16). Pro-

tinádorovou aktivitu prokázala i řada nových cytostatik, zejména taxany, irinotekan a UFT (kombinace uracilu a tegafuru). Irinotekan (CPT-11), inhibitor topoizomerázy I, je konvertován karboxylesterázou na aktivní metabolit SN-38. V preklinických studiích prokázal protinádorovou aktivitu u širokého spektra solidních nádorů, zejména to jsou bronchogenní nádory, karcinomy kolorekta, žaludku, jícnu, pankreatu a ovaria (17,18). U pacientů s karcinomem žaludku nepředléčených chemoterapií prokázal v monoterapii 20% léčebných odpovědí a 15% odpovědi ve 2. linii (19).

Tabulka č. 1: Monoterapie v léčbě metastatického adenokarcinomu žaludku (De Vita, Hellman, Rosenberg. Principles & Practise Of Oncology 6th edition 2001).

Monoterapie	Počet vyhodnotitelných pacientů	Léčebné odpovědi %
UFT	188	28
Irinotekan	66	23
Docetaxel	123	21
5-fluorouracil	416	21
Cisplatina	139	19
Paklitaxel	98	17
Metotrexat	28	11
Karboplatina	41	5

Tabulka č. 2: Kombinovaná chemoterapie v léčbě metastatického adenokarcinomu žaludku (De Vita, Hellman, Rosenberg. Principles & Practise of Oncology 6th edition 2001).

Kombinovaná chemoterapie	Počet vyhodnotitelných pacientů	Léčebné odpovědi %	Medián přežití (měsíce)
VP16-DOX-DDP (EAP)	173	53	6-9
5FU-VP16-LV (ELF)	51	53	11
5FU-DOX-MTX (FAMTX)	364	41	3,5-10,5
5FU-DOX-cDDP (FAP)	234	34	6-13
5FU-DOX-MMC (FAM)	456	30	6-9
VP16-cDDP	69	18	4,5
FAM-BCNU	41	12	6

Zkratky: VP16 = Etoposid, DOX = Doxorubicin, cDDP = Cisplatina, 5FU = 5-fluorouracil, MTX = Metotrexat, MMC = Mitomycin, BCNU = Carmustin

Tabulka č. 3: Přehled publikovaných studií fáze I,II kombinace irinotekan/cisplatina v léčbě metastatického karcinomu žaludku a jícnu.

studie fáze I,II	N pac	terapeutický režim	RR	TTP	medián přežití	neutropenie G3, 4	průměr G3, 4
Shirao (ref. 25)	24	CPT-11:70 mg/m ² den 1, 8 cDDP:80 mg/m ² den 1 int. 4 týdny	42%	neudán	287 dnů	G3: 44%	G3: 11%
Boku (ref. 26)	44	CPT-11:70 mg/m ² den 1, 8 cDDP:80mg/m ² den 1 int. 4 týdny	48%	118 dnů (41-253)	309 dnů	G4: 22%	G3,4:7%
Ilson (ref. 27)	35	CPT-11:55-65 mg/m ² den 1, 8, 15, 22 cDDP:30mg/m ² den 1, 8, 15, 22 int. 6 týdnů	57%	neudán	14,6 měsíců	G3,4: 46%	G3: 11%
Ilson (ref.28)	18	CPT-11:55-65 mg/m ² den 1, 8, 15, 22 cDDP:30mg/m ² den 1, 8, 15, 22 int. 6 týdnů	33%	neudán	neudán	G3,4: 33%	neudán
Ajani (ref.29)	38	CPT-11:65 mg/m ² den 1, 8, 15, 22 cDDP:30mg/m ² den 1, 8, 15, 22 int. 6 týdnů	58%	24 týdnů	9 měsíců (1-23)	G3,4: 45%	G3,4: 42%

Cisplatina, alkylační látka, tradičně užívaná v léčbě nádorů horního gastrointestinálního traktu prokázala in vitro v kombinaci s irinotekanem synergistickou aktivitu, zejména je-li aplikována před irinotekanem nebo SN-38 (20,21). Přesný mechanismus tohoto synergistického efektu nebyl vysvětlen. Masumoto a Fukuda v experimentálních preklinických modelech prokázali, že tento efekt je nejmarkantnější, je-li SN-38 podáno za 1-2 dny po cisplatině (22,23). Klinické studie fáze I a II kombinace irinotekanu a cisplatinu prokázaly protinádorovou aktivitu jako chemoterapie 1. a 2. linie v léčbě karcinomu žaludku (19,24-30).

CÍL PRÁCE A METODIKA

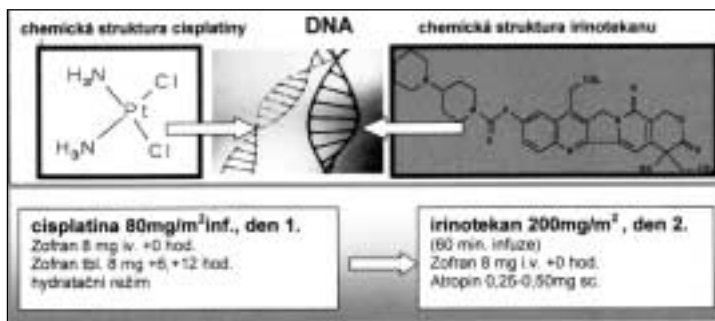
Vyhodnocení efektivity (objektivní odpovědi, RR), času do progresu (TTP), přežití (OS) a toxicity sekvenčního režimu cisplatinu, irinotekan v třítydenním intervalu jako chemoterapie 2.linie u pacientů s metastatickým adenokarcinomem žaludku a gastroezofageální junkce (GEJ). Do protokolu klinického sledování bylo dosud zařazeno 13 pacientů, kteří splňovali následující vstupní kritéria:

- histologicky verifikovaný adenokarcinom žaludku a gastroezofageální junkce
- klinické stadium IV (minimálně jedna měřitelná léze dle CT nebo rtg vyšetření)
- progresu onemocnění při chemoterapii režimem ELF
- věk 18–65 let
- ECOG performance status: 0–2
- hematologické parametry: neutrofilů >2x10⁹/L, trombocyty > 100 x 10⁹/L
- biochemické parametry: bilirubin < 1,5násobek horní hranice normy, transaminasy (AST, ALT) < 2,5násobek horní hranice normy, clearance kreatininu > 60 ml/min.
- nepřítomnost aktivní infekce
- nepřítomnost městnavé srdeční slabosti, nestabilní anginy pectoris, infarktu myokardu v posledním roce, nekontrolovatelné hypertenze, závažné arytmie
- vyloučení rizika obstrukčního ileu
- předpoklad přežití minimálně 3 měsíce
- předpoklad spolupráce pacienta
- podpis informovaného souhlasu

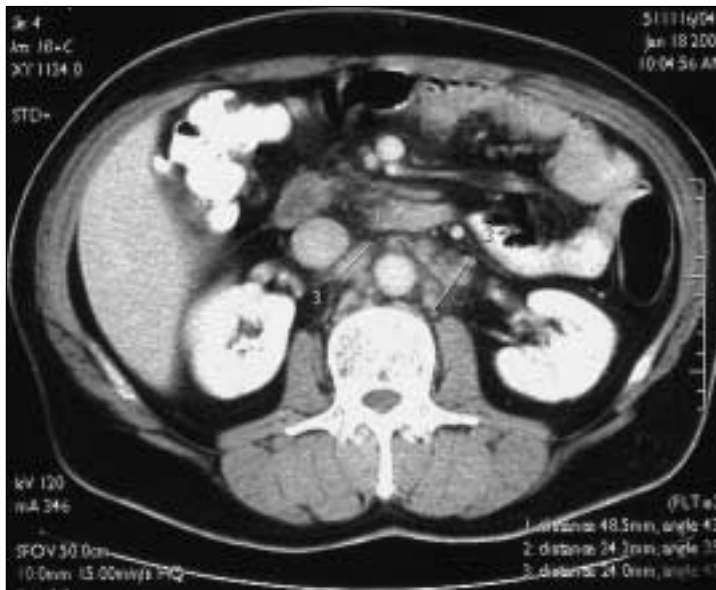
Léčba, hodnocení toxicity a odpovědi na léčbu

Do léčebného protokolu bylo dosud zařazeno 13 pacientů. Z prezentovaného souboru byla u 11 pacientů s metastatickým adenokarcinomem žaludku a gastroezofageální junkce zaznamenána progresu onemocnění v průběhu 1. linie chemoterapie kombinací ELF (etoposid 120 mg/m² iv., leukovorin 300 mg/m²

Obrázek č.1: terapeutické schéma kombinace cisplatina/irinotekan.



Obrázek č. 2: CT břicha, RP před zahájením léčby. Stav po resekci žaludku, v retroperitoneu patologické uzliny velikosti do 24 mm, splývající až na pakety, metastatický rozsev na omentu. Nádorové markery: CEA: 16,8 ug/l (referenční meze do 4,6), CA 19-9: 15 686 kU/l (referenční meze do 37,0).



Obrázek č. 3: CT břicha, RP po skončení léčby. Nezvětšená homogenní játra bez ložiskových změn, densitně v normě. Slezina, nadledviny, ledviny, pankreas beze změn v CT obraze. Velikostní regrese uzlin retroperitonea ad normam, bez průkazu infiltrace omenta nebo peritonea. Nádorové markery: CEA: 1,3 ug/l, CA 19-9: 17 kU/l.



iv, 5-fluorouracil 500 mg/m² iv, vše den 1.-3., interval 3-4 týdny dle hematologické toxicity). Medián podaných cyklů byl 3 (2-6). U dvou pacientů došlo k progresi základního onemocnění po chemoterapii 5-fluorouracil, doxorubicin, mitomycin a karboplatina podané mimoústavně.

Chemoterapeutický režim cisplatina/irinotekan byl podáván podle následujícího schématu: cisplatina 80 mg/m² den 1. s hydratací a podáním setronů, irinotekan v dávce 200 mg/m² den 2. s profylaktickým podáním atropinu, interval mezi cykly 3 týdny (obr.č.1). Před zařazením a v průběhu studie byly monitorovány základní hematologické a biochemické parametry, terapeutická odpověď byla hodnocena po 2-3 seriích chemoterapie dle nádorových markerů, CT a rtg vyšetření. (tab.č. 4). Toxicita byla hodnocena podle stupnice National Cancer Institute Common Toxicity Criteria. V případě hematologické toxicity druhého stupně a vyšší byl další cyklus chemoterapie odložen o týden do úplné restituce krevního obrazu, v případě opakované hematologické toxicity následovala redukce dávky irinotekanu o 25%.

Výsledky

V období od července 2001 do března 2003 bylo léčeno v rámci protokolu 13 pacientů, 8 mužů a 5 žen, medián věku 49 let (věkové rozmezí 27-58 let). Prezentovaný soubor představuje prognosticky velmi nepříznivou skupinu pacientů s progresí onemocnění v průběhu 1. linie paliativní chemoterapie. Se značnou agresivitou onemocnění koreluje i dominující histologický typ níže diferencovaného hlenotvorného karcinomu (10 pacientů) a masivní rozsah metastatické postižení (medián počtu metastatických lokalit 3, rozmezí 2-5, tab. č. 5). Stran terapeutické účinnosti a toxicity je hodnotitelných 12 pacientů, celkově bylo podáno 46 cyklů chemoterapie cisplatina/irinotekan, medián 3 (rozmezí 2-7).

Vyhodnocení efektivity režimu:

Dle zobrazovacích metod a dynamiky nádorových markerů jsme zaznamenali v jednom případě kompletní remisi onemocnění (CR). U čtyř pacientů bylo dosaženo parciální remise onemocnění (PR), stabilizace onemocnění (SD) byla konstatována u dalších šesti pacientů, v jednom případě byla zaznamenána progresie onemocnění. Celkově tak bylo dosaženo 42% léčebných odpovědí (tab. č. 6). Pacient s dosaženou CR je 17 měsíců od zahájení léčby, dosud bez známek relapsu onemocnění, s trvající normalizací nádorových markerů. U 3 pacientů s dosaženou stabilizací onemocnění dle CT vyšetření byla laboratorně zaznamenána v jednom případě normalizace, v druhém případě 50% pokles nádorových markerů, v jednom případě došlo k výrazné regresi ascitu. Čas do progresie onemocnění (TTP) lze dosud hodnotit u 7 pacientů, medián je 4,5 měsíce (rozmezí 2-7,5).

Vyhodnocení toxicity režimu:

V průběhu léčby nebyla u žádného pacienta zaznamenána v souvislosti s podáváním režimem život ohrožující toxicita nebo zhoršení PS. Předcházející paliativní chemoterapie režimem ELF byla provázena u všech pacientů totální alopecíí. Nejčastějšími nežádoucími účinky chemoterapie irinotekan/cisplatina byla hematologická toxicita. Leukopenie 3. a 4. stupně se vyskytla u 6 z 12 hodnotitelných paci-

Tabulka č. 4: Přehled vyšetření před zahájením a v průběhu léčby režimem Irinotekan/cisplatina.

	vyšetření před zahájením chemoterapie	vyšetření před každým cyklem chemoterapie	vyšetření po každých 3 cyklech chemoterapie
anamnéza	X		
TNM klasifikace, histologie	X		
fyzikální vyšetření	X	X	X
performance status	X	X	X
symptomy	X	X	X
váha, povrch těla	X	X	X
hematologie (KO, diff, INR, aPTT)	X + KO, Diff. týdně	X	X
biochemie (ionty, JT, albumin, celk. bílkovina, clearance kreat.)	X	X	X
Tu markery (CEA, Ca 19-9, CA 125*)	X	X	X
EKG	X		je-li indikováno
Rtg plic	X		X
CT břicha ± pánve	X		X
RIN	X	X	X
další metody, pokud indikováno	X		
hodnocení léze	X		X
hodnocení toxicity	X	X	X

* provádíme při podezření či průkazu peritoneální diseminace

Tabulka č. 5: Charakteristika souboru pacientů léčených režimem irinotekan/cisplatina.

Pacient č.	Věk	Pohlaví	Lokalizace TU	Histologie	Počet cyklů ELF	Orgánové postižení	Počet cyklů iri/cDDP	Léčebná odpověď
1	51	M	G	nízce dif.	3	T, OM, LU	7	CR
2	39	Ž	G	nízce dif.	3	T, J, PER	3	SD
3	46	Ž	G	nízce dif.	3	T, PER, A, O	2	SD
4	52	M	GEJ	nízce dif.	3	T, J, LU	6	PR
5	58	M	G	nízce dif.	6	T, LU, S	3	PD
6	27	Ž	G	difuzní	2	P, LU, VLU	2	SD
7	67	M	G	nízce dif.	3	T, LU, P	2	SD
8	39	M	G	dif.scirhot	x	T, J, LU, A	3	SD
9	56	Ž	G	nízce dif.	3	T, LU, PER, O	6	PR
10	35	M	GEJ	kribriformní	2	T, LU, VLU	5	PR
11	49	M	GEJ	nízce dif.	3	T., J	1	NE
12	27	Ž	G	nízce dif.	xx	T, OM, O, A, LU	3, léčba pokračuje	PR
13	57	M	G	nízce dif.	3	T, OM, LU	3	SD

zkratky: M: muž, Ž: žena, G: žaludek, GEJ: gastroezofageální junctce, T: primární tumor, LU: regionální lymfatické uzliny, VLU: vzdálené lymfatické uzliny, P: plíce, J: játra, O: ovarium, A: ascites, OM: omentum, S: skelet, PER: peritoneum, CR: kompletní remise, PR: parciální remise, SD: stabilizace onemocnění, PD: progresse onemocnění, NE: nezhodnoceno

X: předchozí chemoterapie: 5-fluorouracil, doxorubicin, mitomycin a karboplatina

XX: předchozí chemoterapie: intraperitoneální aplikace karboplatiny

Tabulka č. 6: Efektivita a toxicita režimu irinotekan/cisplatina, hodnoceno u 12 pacientů.

Charakteristika souboru		Performance status (ECOG)	Léčebná odpověď:	Toxicita	
				hematologická	nehematologická
počet pacientů	13	PS 0: 4	CR: 1 PR: 4 SD: 6	anemie	nefrotoxicita:
věkové rozmezí	27-58 let			G1: 1 G2: 2 G3: 0 G4: 0	G1: 2 G2: 1 G3: 0 G4: 0
medián věku:	49 let			trombocytopenie:	nauzea/vomitu
počet MTS lokalit	2/1 3/8	PS 2: 2	PD: 1 NE: 1	G1: 3 G2: 0 G3: 0 G4: 0	G1: 2 G2: 4 G3: 0 G4: 0
počet pacientů	4/3 5/1			neutropenie:	průměr
				G1: 1 G2: 2 G3: 4 G4: 2	G1: 1 G2: 3 G3: 0 G4: 0

entů, v jednom případě šlo o febrilní neutropenii. U 6 pacientů (50%) byla podána 100% plánovaná dávka chemoterapie, z důvodu hematologické toxicity byla u 5 pacientů redukována dávka irinotekanu o 25%, pouze u 1 pacienta byla pro laboratorní (klinicky nevýznamné) zhoršení renálních funkcí provedena redukce dávky cisplatinu o 25%. V souvislosti s léčebným režimem se nevyskytla gastrointestinální toxicita 3. a 4. stupně. Podrobnější rozbor toxicity uvádí tab. č. 6.

Diskuse

Sekvenční, třítydenní režim cisplatin/irinotekan ve stejném dávkovacím schématu byl poprvé použit v našem ústavu již v září 1998, kdy v dostupné literatuře nebyly žádné zprávy o efektivnosti této kombinace. Režim byl použit jako chemoterapie 2. linie u pacienta s diagnózou nízce diferencovaného adenokarcinomu rekta, klinického stadia IV, intenzivně předléčeného kontinuálním 5-fluorouracilem. Na CT vyšetření bylo před zahájením této léčby patrné metastatické postižení jater a patologické uzliny retroaortální, paraaortální a interaortokavální, splývající v pakety, způsobující výrazný algický syndrom vyžadující aplikaci opioidů. Po šesti cyklech byla kombinovaná chemoterapie ukončena s efektem kompletní remise, normalizace nádorových markerů, vymizení algického syndromu a vzestupem hmotnosti o 8kg. Nebyla zaznamenána hematologická ani jiná toxicita. Teprve v únoru 2002 se objevuje článek japonských autorů hodnotící kombinaci týdně aplikace irinotekanu (60 mg/m²) a nízké dávky cisplatinu (6 mg/m²) u 11 pacientů s kolorektálním karcinomem refrakterním na podání 5-fluorouracilu. Touto kombinací bylo dosaženo 36% léčebných odpovědí (31).

Na našem pracovišti používáme u pacientů s metastatickým adenokarcinomem žaludku a gastroezofageální junkce v 1. linii nejčastěji chemoterapeutický režim ELF pro jeho relativně dobrou snášenlivost a možnost ambulantní aplikace, nebo cirkadiánně modulovaný režim s 5-fluorouracilem a cisplatinou (32,33).

Chemoterapie 2.linie v léčbě tohoto onemocnění není dosud definována. Protinádorová účinnost, prokazatelný synergismus, nezkřížená rezistence, rozdílný mechanismus účinku a rozdílné spektrum nežádoucích účinků irinotekanu a cisplatinu vytváří slibné předpoklady pro užití těchto cytostatik v léčbě metastatického adenokarcinomu žaludku.

V tabulce č.3 uvádíme efektivitu a toxicitu v literatuře publikovaných studií fáze I,II kombinace irinotekan/cisplatin v léčbě metastatického nebo lokálně pokročilého adenokarcinomu žaludku nebo GEJ. Ve většině případů se jednalo o chemoterapii 1.linie. V literatuře však dosud nebyla publikována tato kombinace v třítydenním a sekvenčním podání. V našem ačkoliv početně velkém souboru šlo u všech pacientů o chemo-

terapii 2. linie, přičemž 11 z 13 pacientů bylo předléčeno režimem ELF. U všech pacientů byla konstatována progresse onemocnění v průběhu chemoterapie 1. linie. Na značnou agresivitu onemocnění a chemorezistenci ukazuje vedle nepříznivého histologického typu nádoru (v drtivě většině případů nízce diferencovaný adenokarcinom) i skutečnost, že u dvou pacientů došlo k progresi onemocnění již po 2 seriích chemoterapie režimem ELF, u 8 pacientů po 3 cyklech. Pouze u 1 pacienta byla zaznamenána po 3 seriích chemoterapie dle zobrazovacích metod a nádorových markerů stabilizace onemocnění, po 6. serii však konstatována PD. Nezanedbatelnou skutečností je i fakt, že na rozdíl od výše prezentovaných studií, kdy měli pacienti jedno nebo maximálně dvě orgánová postižení, se pohyboval počet metastatických lokalit v našem souboru v rozmezí 2-5, medián 3. Přes všechny tyto nepříznivé parametry prokázal režim irinotekan/cisplatin vysoké procento léčebných odpovědí (RR:42%). Na poměrně vysoké hematologické toxicitě režimu se nejspíše velkou měrou podílí i kontinuální léčba pacientů, kdy interval mezi skočenou chemoterapií 1. linie a zahájením chemoterapie 2. linie se pohyboval jen mezi 3-5 týdny a kdy byla zaznamenána i častá myelotoxicita s nutností dávkové redukce nebo prodloužení intervalu mezi jednotlivými cykly ELF (neutropenie G2: 4 pacienti, neutropenie G3: 4 pacienti). Cisplatin vykazuje in vitro synergismus v kombinaci s irinotekanem, zejména je-li podána 24-48 hodin před aplikací irinotekanu. Tento synergismus sice nebyl jednoznačně vysvětlen, ale lze předpokládat následující mechanismy:

1. Protinádorový efekt cisplatinu je komplexní, kdy se předpokládá víceúrovňové působení. Vznikají aberantní vazby mezi řetězci DNA (intrastrand a interstrand cross links). Alkylací guaninových a adeninových bazí dochází k chybnému párování a změně struktury DNA, depurinace vede ke zlomům DNA. Existují důkazy o ovlivnění signálních buněčných drah kontrolujících růst, diferenciaci a stresovou odpověď buněk. Dochází ke zvýšené kumulaci buněk v G2 fázi buněčného cyklu. Nádorové buňky vystavené působení cisplatinu vykazují morfologické a biochemické známky apoptotické smrti.
2. Irinotekan působí specificky v G2 fázi buněčného cyklu a pravděpodobně brání reparačním pochodům cisplatinou indukovaného postižení DNA.

Závěr

Kombinovaná chemoterapie cisplatin/irinotekan vykázala u předléčených nemocných s generalizovaným karcinomem žaludku dobrou efektivitu bez výskytu závažné nebo život ohrožující toxicity. Režim považujeme za vhodnou paliativní chemoterapii.

Literatura

1. Edvard Geryk, Věra Kolcová, Vladimír Žáček: Trendy počtů onkologicky nemocných v České republice
2. Jemal A, Thomas A, Murray T, et al: Cancer statistics 2002. *CA Cancer J Clin* 52(1):23-47, 2002.
3. Murad AM, Santiago FF, Petroianu A, et al: Modified therapy with 5-fluorouracil, doxorubicin, and methotrexate in advanced gastric cancer. *Cancer* 72:37-41, 1993.
4. Pyrhonen S, Kuitunen T, Kouri M: A randomized, phase III trial comparing fluorouracil, epidoxorubicin and methotrexate (FEMTX) with best supportive care in non-resectable gastric cancer (abstract). *Ann Oncol* 3(suppl):12, 1992.
5. Glimelius B, Hoffmann K, Haglund U, et al: Initial or delayed chemotherapy with best supportive care in advanced gastric cancer. *Ann Oncol* 5:189-190, 1994.
6. Scheithauer W, Komek G, Zeh B, et al: Palliative chemotherapy versus supportive care in patients with metastatic gastric cancer. A randomized trial (abstract). Second International Conference on Biology, Prevention, and Treatment of GI Malignancy, p 68. Köln, Germany, 1995.
7. Comis R, Carter SK: Integration of chemotherapy into combined modality treatment of solid tumors. *Cancer Treat Rev* 1:221-238, 1974.
8. Kelsen DP, Magill G, Cheng E, et al: Phase II trial of etoposide (VP-16) in

- the treatment of upper gastrointestinal malignancies (abstract). *Proc Am Soc Clin Oncol* 1:96, 1982.
9. Lacave A, Izarzugaza I, Aparicio L, et al: Phase II clinical trial of cis-dichlorodiammineplatinum in gastric cancer. *Am J Clin Oncol* 6:35-38, 1983.
10. Cullinan SA, Moertel CG, Fleming TR, et al: A comparison of three chemotherapeutic regimens in the treatment of advanced pancreatic and gastric carcinoma: Fluorouracil vs fluorouracil and doxorubicin vs fluorouracil, doxorubicin, and mitomycin. *JAMA* 253:2061-2067, 1985.
11. Wils JA, Klein HO, Wagener DJ, et al: Sequential high-dose methotrexate and fluorouracil combined with doxorubicin—a step ahead in the treatment of advanced gastric cancer: A trial of the Gastrointestinal Tract Cooperative Group. *J Clin Oncol* 9:827-831, 1991.
12. Webb A, Cunningham D, Scarffe JH, et al: Randomized trial comparing epirubicin, cisplatin, and fluorouracil versus fluorouracil, doxorubicin, and methotrexate in advanced esophagogastric cancer. *J Clin Oncol* 15:261-267, 1997.
13. Wilke H, Wils J, Rougier P, et al: Preliminary analysis of a randomized phase III trial of FAMTX versus ELF versus cisplatin/FU in advanced gastric cancer (GC) (abstract). *Proc Am Soc Clin Oncol* 14:206, 1995.
14. De Vita, Hellman, Rosenberg. Principles & Practice Of Oncology 6th edition 2001

15. Lacave AJ, Baron FJ, Anton LM et al. Combination chemotherapy with cisplatin and 5-fluorouracil 5-day infusion in the therapy of advanced gastric cancer: a phase II trial. *Ann Oncol* 1991, 2: 751-754.
16. Rougier P, Ducreux M, Mahjoubi M et al. Efficacy of combined 5-fluorouracil and cisplatin in advanced gastric carcinomas. A phase II trial with prognostic factor analysis. *Eur J Cancer* 1994, 30A: 1263-1269.
17. Hsiang YH, Wu HY, Liu LF: Topoisomerases: Novel therapeutic targets in cancer chemotherapy. *Biochem Pharmacol* 37:1801-1802, 1988.
18. Lavelle F, Bissery MC, Andre S, et al: Preclinical evaluation of CPT-11 and its active metabolite SN-38. *Semin Oncol* 23:11-20, 1996.
19. Kambe M, Wakui A, Nakao I, et al: A late phase II study of irinotecan (CPT-11) in patients with advanced gastric cancers (abstract). *Proc Am Soc Clin Oncol* 12:198, 1996.
20. Masumoto N, Nakano S, Esaki T, et al: Sequence-dependent modulation of anticancer drug activities by 7-ethyl- 10-hydroxycamptothecin in an HST-1 human squamous carcinoma cell line. *Anticancer Res* 15:405-409, 1995.
21. Kano Y, Suzuki K, Akutsu M, et al: Effects of CPT-11 in combination with other anti-cancer agents in culture. *Int J Cancer* 50:604-610, 1992.
22. Masumoto N, Nakano S, Esaki T, et al: Inhibition of cis-diamminedichloroplatinum (II)-induced DNA interstrand cross-link removal by 7-ethyl-10-hydroxy-camptothecin in HST-1 human squamous-carcinoma cells. *Int J Cancer* 62:70-75, 1995.
23. Fukuda M, Nishio K, Kanzawa F, et al: Synergism between cisplatin and topoisomerase-I inhibitors NB-506 and SN-38 in human small cell lung cancer cells. *Cancer Res* 56:789-793, 1996.
24. Saltz LB, Spriggs D, Schaaf LJ, et al: Phase I clinical and pharmacologic study of weekly cisplatin combined with weekly irinotecan in patients with advanced solid tumors. *J Clin Oncol* 16:3858-3865, 1998.
25. Shirao K, Shimada Y, Kondo H, et al: Phase I-II study of irinotecan hydrochloride combined with cisplatin in patients with advanced gastric cancer. *J Clin Oncol* 15:921-927, 1997.
26. Boku N, Ohtsu A, Shimada Y, et al: Phase II study of a combination of irinotecan and cisplatin against metastatic gastric cancer. *J Clin Oncol* 17:319-23, 1999.
27. Ilson DH, Saltz L, Enzinger P, et al: Phase II trial of weekly irinotecan plus cisplatin in advanced esophageal cancer. *J Clin Oncol* 17:3270-3275, 1999.
28. Ilson D, Enzinger P, Saltz L, et al: Phase II trial of weekly irinotecan + cisplatin in advanced gastric cancer (abstract 994). *Proc Am Soc Clin Oncol* 18:260a, 1999.
29. Ajani JA, Baker J, Pisters PW, Ho L, Feig B, Mansfield PF. Irinotecan plus cisplatin in advanced gastric or gastroesophageal junction carcinoma *Oncology (Huntingt)* 2001 Mar;15 (3 Suppl 5):52-4
30. Ajani JA, Baker J, Pisters PW, Ho L, Mansfield PF, Feig BW, Charnsangavej C. Irinotecan/cisplatin in advanced, treated gastric or gastroesophageal junction carcinoma. *Oncology (Huntingt)* 2002 May; 16(5 Suppl 5):16-8
31. Shinya Shimada, Yasushi Yagi, Kenji Shiomori, et al: Outpatient therapy with irinotecan and low-dose cisplatin for metastatic colorectal cancer resistant to 5-fluorouracil, *Oncology reports* 9: 783-787, 2002
32. Vyzula, R.: Chronoterapie v onkologii. In: Vorlíček, J., Vyzula, R., Adam, Z. (Eds.): *Praktická onkologie – vybrané kapitoly*, s 47 - 60, Grada Publishing, 1.vydání, Praha, 2000, 339.
33. Vyzula, R., Tomášek, J., Kiss, I., Tobolíková, V., Marková, J.: Chronoterapie kombinací 5-fluorouracil/cisplatina/leukovorin metastatického karcinomu gastrointestinálního traktu. *Sborník abstraktů, BOD 2000, Brno, abstr. 73.*