

Trattamento medico del carcinoma gastrico metastatico

Medical treatment of metastatic gastric cancer

Alessandro Tuzi, Angela Buonadonna, Gian Maria Miolo, Elena Torrisi, Loredana Militello, Sergio Frustaci

SOC Oncologia Medica B, Centro di Riferimento Oncologico, Aviano (PN), Italia

Riassunto

Finalità. Identificare regimi chemioterapici in grado di determinare un alto tasso di risposte ed un prolungamento della sopravvivenza nel paziente con carcinoma gastrico metastatico. **Materiali e metodi.** È stata eseguita una revisione della letteratura concernente l'utilizzo di regimi contenenti Oxaliplatino (O), Capecitabina (X) o Docetaxel (D). Infine è stata posta attenzione all'utilizzo di Trastuzumab (T) nei pazienti con malattia metastatica HER2 3+ (ToGA Trial). **Risultati.** Recenti studi hanno dimostrato pari efficacia nell'utilizzo della X in sostituzione del 5-Fluorouracile (F) e dell'O rispetto al Cisplatino (C). L'associazione EOX ha mostrato un elevato *response rate* (RR) associato ad un profilo di tossicità accettabile, ed è da considerare come uno degli standard terapeutici. L'aggiunta del Docetaxel (D) alla doppietta CF determina un incremento del RR e del *time-to-progression* (TTP), a fronte di un aumento della tossicità ematologica. Nel complesso, anche la tripletta DOX potrebbe essere proposta come valida combinazione di prima linea. Uno studio di fase III ha dimostrato un incremento dell'*overall survival* (OS), della *progression free*

Summary

Purpose: To identify chemotherapy regimens able to determine an high response rate and increase time to progression in metastatic gastric cancer patients. **Materials and methods:** We reviewed the literature about chemotherapy regimens with Oxaliplatin (O), Capecitabine (X) or Docetaxel (D), with a special interest to Trastuzumab (T) in HER-2 positive metastatic disease (ToGA Trial). **Results:** Recent studies have demonstrated same efficacy for X as a substitute for 5-Fluorouracil (F) and O compared to Cisplatin (C). The regimen containing anthracyclines (EOX) showed a high response rate (RR) with a reasonable toxicity and it is currently one of the gold standard regimens. The addition of D to the CF regimen determines an higher RR and time to progression (TTP), but it also causes an higher hematologic toxicity. On the whole, the DOX regimen could represent a valid combination for first line chemotherapy. A phase III study has shown an increase in overall survival (OS), progression free survival (PFS) and RR in patients with HER-2 positive disease treated with T in combination with chemotherapy (CF).

Received/Pervenuto 16.3.2012 - Accepted/Accettato 25.5.2012

Address/Indirizzo: Alessandro Tuzi MD, Oncologia Medica B, Centro di Riferimento Oncologico, Via Franco Gallini 2, 33081 Aviano (Pordenone), Italia - Tel. (+ 39) 0434-659255 - Fax 0434-659319 - E-mail: alessandrotuzi@virgilio.it

survival (PFS) e del RR in pazienti con HER-2 overespresso trattati con T in associazione a chemioterapia (CF). **Conclusioni.** I risultati osservati dimostrano un'equivalenza di efficacia nell'utilizzo dell'Oxaliplatino (O) rispetto al Cisplatino (C) e della Capecitabina (X) rispetto al 5-Fluorouracile (F), con un miglior profilo di tossicità. L'utilizzo di uno schema a 3 farmaci contenente Docetaxel (DOX) potrebbe essere una valida alternativa. Alla luce dei dati dello studio ToGA, ai fini di un'adeguata scelta terapeutica risulta mandatorio valutare l'overespressione di HER2. *Eur. J. Oncol.*, 17 (2), 65-70, 2012

Parole chiave: carcinoma gastrico, chemioterapia, terapia biologica

Conclusion: The results from different studies show the same efficacy using O instead of C and X instead of F, with a lighter toxicity. The addition of Docetaxel to this regimen (DOX) could represent an efficient choice. After the results of the ToGA trial, the overexpression of HER-2 must be evaluated in order to give the best treatment to the patient. *Eur. J. Oncol.*, 17 (2), 65-70, 2012

Key words: gastric cancer, chemotherapy, biologic therapy

Introduzione

Il carcinoma gastrico rappresenta complessivamente la seconda causa di morte per cancro nel mondo e nonostante la progressiva riduzione dell'incidenza globale è ancora oggi la quarta neoplasia più diagnosticata.

Si stima che alla diagnosi circa il 50-60% di pazienti abbiano una malattia non operabile (localmente avanzata o metastatica). Sommando le recidive locali, si può concludere che circa il 80-85% dei pazienti con carcinoma gastrico non è suscettibile di intervento chirurgico radicale. La prognosi nella malattia non operabile è infausta, con una sopravvivenza mediana che varia fra i 7-10 mesi dei pazienti con malattia metastatica o recidivante, e i 12-15 mesi di quelli con malattia localmente avanzata (e quindi potenzialmente suscettibile di trattamenti loco regionali).

Per questi motivi, nell'ultimo decennio sono stati condotti *trials* clinici volti ad identificare regimi chemioterapici e nuovi farmaci sempre più adatti ad incrementare il tasso di risposte e prolungare la sopravvivenza.

Tra questi, risultati interessanti sono stati ottenuti con l'Oxaliplatino, la Capecitabina e il Docetaxel. Gli ultimi due sono attualmente approvati nel tratta-

mento dell'adenocarcinoma gastrico e della giunzione gastro-esofagea.

Oxaliplatino e Capecitabina

Per quanto riguarda l'Oxaliplatino, la combinazione del farmaco con Capecitabina, sia in regimi tri-settimanali che con schedule settimanali (XELOX e regimi CAPOX), ha dimostrato un'attività simile a quella dell'associazione con il 5-Fluorouracile (1-4).

La combinazione dei 2 farmaci è stata indagata in uno studio di fase III (REAL 2), che ha messo a confronto 4 diversi regimi a 3 farmaci: Epirubicina-Cisplatino-Fluorouracile (ECF), Epirubicina-Cisplatino-Capecitabina (ECX), Epirubicina-Oxaliplatino-Fluorouracile (EOF) ed Epirubicina-Oxaliplatino-Capecitabina (EOX) in 1000 pazienti arruolati (5, 6). Questo studio ha evidenziato una tendenza ad un aumento della sopravvivenza globale per Capecitabina vs 5-Fluorouracile (ECX + EOX vs ECF + EOF: HR: 0,88, IC 95%: 0,77-1,00, p 0,05), mentre si è ottenuta una differenza statisticamente significativa nella sopravvivenza globale fra EOX ed ECF (mediana 11,2 mesi vs 9,9 mesi; HR: 0,8, 95% CI: 0,66-0,97, p 0,02). I regimi EOX ed ECX hanno dimostrato inoltre un tasso di risposte superiore al 45%

(Tabella 1). La combinazione EOX si è dimostrata molto maneggevole, con un tasso di neutropenia di grado 3/4 del 27,9% vs 51% ottenuta con ECX e 41% con ECF, a fronte però di un incremento della tossicità gastrointestinale (diarrea 11,9% con EOX) (Tabella 2).

Docetaxel

Per quanto riguarda il Docetaxel (D), in uno studio di fase II randomizzato (7) è stata valutata l'efficacia del farmaco in associazione a Cisplatino (DC) o alla doppietta Cisplatino-Fluorouracile (DCF). Il braccio di controllo era rappresentato dal regime ECF. Nei 41 pazienti trattati con DCF la *Overall Response Rate* (ORR: risposte complete + Risposte parziali) è stata di 56%, vs 50% con ECF e 42% con DC (Tabella 3). Fra gli obiettivi secondari, nei pazienti trattati con Docetaxel si è osservato un incremento del tempo a progressione (TTP 7,8 mesi con DCF vs 5,4 mesi con ECF e 4,4 mesi con DC) e della sopravvivenza globale (OS 11 mesi con DC, 10,4 mesi con DCF, 8,2 mesi con ECF). Per contro, l'aggiunta di Docetaxel ha determinato un importante incremento della tossi-

cità ematologica, sia in termini di neutropenia di grado 3/4 che in termini di neutropenia febbrile.

Nello studio multicentrico di fase III V-325, 445 pazienti sono stati randomizzati a ricevere 5-Fluorouracile e Cisplatino +/- Docetaxel (8). Lo studio ha raggiunto l'obiettivo primario, che era quello di dimostrare un incremento del TTP del regime a tre farmaci rispetto alla doppietta (TTP 5,6 mesi vs 3,7 mesi, $p < 0,001$ con una riduzione del rischio di morte del 32%; OS 9,2 mesi vs 8,6 mesi, $p 0,02$). Anche la ORR si è dimostrata maggiore nel braccio di pazienti trattati con DCF (37% vs 25%). Per quanto riguarda la tollerabilità, pur dimostrando un profilo di tossicità accettabile, va sottolineato come la tripla abbia determinato un consistente incremento delle neutropenie (82% vs 57%) e della tossicità gastrointestinale (in particolare stomatiti e diarrea). Il valore dei risultati va analizzato anche alla luce delle caratteristiche della popolazione in studio, rappresentata da un 97% di pazienti con malattia metastatica, di cui un 81% con due o più organi coinvolti; l'84% era sintomatico al basale ed il 57% ha sperimentato un calo ponderale di oltre il 5%. DCF deve quindi essere considerato come uno dei regimi di riferimento per questa patologia.

Tabella 1 - Studio REAL-2: risultati (5).

Tipo di trattamento	ECF (N=263)	ECX (N=250)	EOF (N=245)	EOX (N=244)
Morti				
N. pazienti	225	213	213	199
Hazard Ratio (95% CI)		0,92 (0,76-1,11)	0,96 (0,79-1,15)	0,80 (0,66-0,97)
P value		0,39	0,61	0,02
Sopravvivenza globale				
Mediana (Mesi)	9,9	9,9	9,3	11,2
Ad un anno % (95% CI)	37,7 (31,8-43,6)	40,8 (34,7-46,9)	40,4 (34,2-46,5)	46,8 (40,4-52,9)
Sopravvivenza libera da progressione				
Mediana (Mesi)	6,2	6,7	6,5	7,0
N. pazienti progrediti o morti	237	231	221	213
Hazard Ratio (95% CI)		0,98 (0,82-1,17)	0,97 (0,81-1,17)	0,85 (0,70-1,02)
P value		0,80	0,77	0,07
Risposte				
Complessive % (CI 95%)	40,7 (34,5-46,8)	46,4 (40,0-52,8)	42,4 (36,1-48,8)	47,9 (41,5-54,3)
Complete %	4,1	4,2	2,6	3,9
Parziali %	36,6	42,2	39,8	44,0
P value		0,20	0,69	0,11

Tabella 2 - Studio REAL-2: Eventi avversi (5).

Tipo di evento	ECF		ECX		EOF		EOX	
	Qualsiasi grado	Grado 3-4	Qualsiasi grado	Grado 3-4	Qualsiasi grado	Grado 3-4	Qualsiasi grado	Grado 3-4
	percentuale							
Anemia	78,4	13,1	79,5	10,5	65,8	6,5	64,2	8,6
Piastrinopenia	14,5	4,7	17,0	4,8	13,4	4,3	21,1	5,2
Neutropenia	73,6	41,7	85,6	51,1	68,4	29,9	62,9	27,6
Neutropenia febbrile	13,2	9,3	10,5	6,7	11,5	8,5	9,8	7,8
Diarrea	39,3	2,6	41,9	5,1	62,7	10,7	61,7	11,9
Stomatite	50,9	1,3	39,3	1,7	44,4	4,4	38,1	2,2
Sindrome mano-piede	29,8	4,3	45,9	10,3	28,9	2,7	39,3	3,1
Nausea e Vomito	79,1	10,2	82,1	7,7	83,1	13,8	79,9	11,4
Neuropatia periferica	30,0	0,4	36,3	1,7	79,6	8,4	83,7	4,4
Sonnolenza	89,7	16,6	92,7	15,5	90,2	12,9	96,1	24,9
Alopecia	81,5	44,2	82,5	47,4	75,4	27,7	74,2	28,8
Tromboembolismo	16,9	NA	13,3	NA	7,7	NA	7,5	NA
Morte entro 60 giorni (CI 95%)	7,2 (4,7-11,1)		5,6 (3,4-9,3)		5,7 (3,4-9,5)		6,1 (3,8-10,0)	

Tabella 3 - ECF vs TC vs TCF Tasso di risposte (7)

	ECF	TC	TCF
Tasso di risposte (revisione indipendente)	N 40	N 38	N 41
Risposte complete %	2,5	5,3	4,9
Risposte parziali %	22,5	13,2	31,7
Risposte complete + Risposte parziali %	25	18,5	36,6
CI 95%	13-41	8-34	22-53
Tasso di risposte valutate dagli sperimentatori			
Risposte complete + Risposte parziali %	50	42	46
CI 95%	34-66	26-59	40-72

Chemioterapia: conclusioni

In una importante meta-analisi (9, 10) sono state analizzate l'efficacia e la tossicità dei più comuni regimi chemioterapici utilizzati nel carcinoma gastrico avanzato. Un primo confronto è stato condotto fra regimi contenenti 5-Fluorouracile, Cisplatino ed Antraciclina rispetto alla doppietta 5-Fluorouracile e Cisplatino. I dati, tratti da 3 studi per un totale di 501 pazienti analizzati, hanno dimostrato un vantaggio nell'utilizzo di tre farmaci, con una riduzione del ri-

schio di morte del 23% (HR per OS 0,77, 95% CI 0,62-0,91). Un secondo confronto è stato condotto fra triplette di 5-Fluorouracile, Cisplatino ed Antraciclina vs 5-Fluorouracile e Antraciclina. Anche in questo caso, i dati ottenuti da 7 studi (1147 pazienti totali) hanno dimostrato un vantaggio nell'utilizzo dei tre farmaci in combinazione rispetto alla doppietta (HR per OS 0,83, CI 0,76-0,91). Un terzo confronto ha riguardato combinazioni con o senza Irinotecano. Sui tre studi analizzati si è osservata una HR per OS di 0,88 (CI 0,73-1,06) nei pazienti trattati con regimi

contenenti Irinotecano. In conclusione, la meta-analisi ha dimostrato un vantaggio nell'utilizzo della tripletta contenente 5-Fluorouracile, Cisplatino ed Antraciclina rispetto alle doppiette. Non si è osservato un vantaggio significativo né un miglior profilo di tossicità nelle combinazioni contenenti Irinotecano.

Va ricordato che nella scelta del trattamento di I linea vanno sempre tenuti in considerazione i fattori influenzanti la prognosi, quali il *Performance Status*; la presenza o assenza di metastasi epatiche e/o peritoneali; il valore della fosfatasi alcalina serica. La sopravvivenza mediana per pazienti a prognosi buona, moderata o scarsa è di 12,7 mesi, 8,6 mesi, e 4,3 mesi rispettivamente. Il tasso di sopravvivenza ad un anno è di 52,4% (95% CI, 47,8%-56,7%), 33,1% (95% CI, 20,3%-36,0%) e 13,7% (95% CI, 8,9%-19,4%), rispettivamente (11).

Terapia biologica

Negli ultimi anni anche nel carcinoma gastrico, sempre maggior interesse è stato rivolto alle terapie a bersaglio molecolare.

In particolare è stato testato l'utilizzo di terapie mirate al blocco della cascata di segnale mediata dall'*Epidermal Growth Factor Receptor* (EGFR); terapie anti-angiogenetiche e con inibitori delle tirosin-chinasi. Da uno di questi studi si è ottenuta l'approvazione all'utilizzo in prima linea del Trastuzumab (12).

Circa il 20% dei pazienti con carcinoma gastrico presenta infatti un'iperespressione della proteina HER2 sulla superficie delle cellule tumorali (13-15). Questo dato correla con la presenza di una malattia più aggressiva ed a peggior prognosi.

Nello studio di fase III ToGA Trial (12), 584 pazienti con carcinoma gastrico e della giunzione gastro-esofagea sono stati randomizzati a ricevere chemioterapia con Cisplatino in associazione a Capecitabina oppure 5-Fluorouracile +/- Trastuzumab. I risultati hanno dimostrato un incremento statisticamente significativo della sopravvivenza nei pazienti trattati con Trastuzumab, con una OS di 13,8 mesi nel braccio in studio rispetto a 11,1 mesi nel braccio con sola chemioterapia, associata ad una riduzione del rischio di morte del 26% (HR 0,74, 95% CI 0,60, 0,91, $p < 0,005$). Un'analisi post-hoc esplorativa ha

mostrato una sopravvivenza globale mediana di 16,0 mesi in un sottogruppo di pazienti i cui tumori erano caratterizzati da una sovra-espressione proteica di HER2 (definito come immunoistochimica IHC 3+ o IHC 2+ FISH+). Anche per tutti gli obiettivi secondari (sopravvivenza libera da progressione, tempo a progressione, tasso di risposte, beneficio clinico, durata della risposta, qualità di vita) si è osservato un miglioramento nel braccio di pazienti trattati con Trastuzumab. Lo spettro di tossicità fra i due gruppi è risultato sovrapponibile, non evidenziandosi differenze nemmeno fra gli eventi cardiologici. In seguito ai risultati di questo studio, a gennaio 2010 la *European Medicines Agency* (EMA) ha approvato l'indicazione per l'utilizzo in prima linea del Trastuzumab in associazione a Cisplatino e 5-Fluorouracile o Capecitabina.

Terapia biologica: conclusioni

In considerazione dei risultati sopra descritti, risulta ad oggi mandatorio eseguire il test per la valutazione dell'iperespressione dell'HER2 in tutti i pazienti cui venga diagnosticato un adenocarcinoma gastrico o della giunzione gastroesofagea al IV stadio (16). Essendo rari i casi in cui è disponibile direttamente il pezzo operatorio, un problema da affrontare riguarda l'adeguatezza del materiale istologico ottenuto mediante biopsie in corso di esofago-gastroduodenoscopia. Ai gastroenterologi vengono quindi richiesti almeno 6-8 prelievi biotipici, così da ottenere materiale quantitativamente e qualitativamente sufficiente per l'analisi molecolare. Nel caso in cui l'immunoistochimica desse un risultato HER2 2+ sarà necessario ricorrere alla FISH.

Alla luce delle analisi di costo-efficacia, dovrebbero essere considerati candidabili a terapia con Trastuzumab i pazienti HER2 3+ ed HER2 2+ con FISH amplificata. Devono essere utilizzati metodi di determinazione accurati e convalidati (17, 18).

Bibliografia

1. Borner MM, Dietrich D, Stupp R, *et al.* Phase II study of Capecitabine and Oxaliplatin in first- and second-line treatment of advanced or metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2002; 20: 1759-66.

2. Scheithauer W, Kornek GV, Raderer M, *et al.* Randomized multicenter phase II trial of two different schedules of Capecitabine plus Oxaliplatin as first-line treatment in advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2003; 21: 1307-12.
3. Zeuli M, Nardoni C, Pino MS, *et al.* Phase II study of Capecitabine and Oxaliplatin as first-line treatment in advanced colorectal cancer. *Ann Oncol* 2003; 14: 1378-82.
4. Cassidy J, Tabernero J, Twelves C, *et al.* XELOX (Capecitabine plus Oxaliplatin): active first line therapy for patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2004; 22: 2084-91.
5. Cunningham D, Rao S, Starling N, *et al.* Randomized multicentre phase III study comparing Capecitabine with fluorouracil and Oxaliplatin with cisplatin in patients with advanced oesophagogastric cancer: The REAL-2 Trial. *Proceedings of ASCO-06 abstr 4017*, 2006.
6. Cunningham D, Starling N, Rao S, *et al.* Capecitabine and Oxaliplatin for advanced esophagogastric cancer. *N Engl J Med* 2008; 358 (1): 36-46.
7. Roth AD, Fazio N, Strupp R, *et al.* Docetaxel, Cisplatin, and Fluorouracil; Docetaxel and Cisplatin; and Epirubicin, Cisplatin, and Fluorouracil As Systemic Treatment for Advanced Gastric Carcinoma: A Randomized Phase II Trial of the Swiss Group for Clinical Cancer Research. *J Clin Oncol* 2007; 25: 3217-23.
8. 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 (31): 4991-7.
9. Wagner AD, Grothe W, Harting J, *et al.* Chemotherapy in advanced gastric cancer: a systematic review and meta-analysis based on aggregate data. *J Clin Oncol* 2006; 24 (18): 2903-9.
10. Wagner AD, Unverzagt S, Grothe W, *et al.* Chemotherapy for advanced gastric cancer (Review). *Cochran Database Syst Rev* 2010; 17(3): CDOO4064.
11. Chau I, Ashley S, Cunningham D. Validation of the Royal Marsden hospital prognostic index in advanced esophagogastric cancer using individual patient data from the REAL 2 Study. *J Clin Oncol* 2009; 27 (19): e3-e4 (letter).
12. 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): 687-97.
13. Gravalos C. HER2 in gastric cancer: a new prognostic factor and a novel therapeutic target. *Ann Oncol* 2008; 19: 1523-9.
14. Hofmann M, Stoss O, Shi D, *et al.* Assessment of a HER-2 scoring system for gastric cancer: results from a validation study. *Histopathology* 2008; 52: 797-805.
15. Tanner M, Hollmén M, Junntila T, *et al.* Amplification of HER-2 in gastric carcinoma: association with Topoisomerase II alpha gene amplification, intestinal type, poor prognosis and sensitivity to trastuzumab. *Ann Oncol* 2005; 16: 273-8.
16. Okines A, Cunningham D. Trastuzumab in gastric cancer. *European Journal of Cancer* 2010; 46 (11): 1949-59.
17. Shiroiwa T, Fukuda T, Shimosuma K. Cost-effectiveness analysis of trastuzumab to treat HER2-Positive advanced gastric cancer based on the randomised ToGA trial. *Br J Cancer* 2011; 105 (9): 1273-8.
18. National Institute of Guidance for Health and Clinical Excellence. NICE guidance on Trastuzumab for the treatment of HER2-positive metastatic gastric cancer. Nov 2010. Available on: <http://guidance.nice.org.uk/TA208>