

Процена ефикасности и токсичности протокола цисплатин, 5-флуороурацил и леуковорин у односу на протокол 5-флуороурацил, доксорубицин и митомицин Ц у лечењу локално одмаклог и метастатског карцинома желуца

Зоран Андрић¹, Томислав Ранђеловић¹, Владимир Ковчин¹, Јасмина Гутовић¹, Слободанка Цревар², Зафир Муртезани¹, Сања Костић¹

¹Клиника за онкологију, Клиничко-болнички центар „Бежанијска коса“, Београд, Србија;

²Поликлиника „Интермед плус“, Београд, Србија

КРАТАК САДРЖАЈ

Увод О избору најефикаснијег и најмање токсичног хемиотерапијског протокола за лечење болесника с узнапредовалим карциномом желуца нема консензуса. Данас је доступно неколико терапијских протокола за његово лечење.

Циљ рада Циљ студије био је да се упореде ефикасност и токсичност хемиотерапијских протокола *FAM* (флуороурацил, доксорубицин, митомицин) и *CDDP, FU/FA* (цисплатин, флуороурацил, леуковорин) у лечењу болесника с локално одмаклим и метастатским карциномом желуца.

Методе рада Рандомизирано испитивање обухватило је 50 особа чија је болест била у стадијуму локално одмакле или метастатске болести и који претходно нису лечени хемиотерапијом. Процењивани су токсичност терапије, одговор на примењено лечење и преживљавање болесника. У статистичкој анализи података коришћени су χ^2 -тест, Каплан–Мајерове (*Kaplan–Meier*) криве и *logrank* тест.

Резултати Стопа одговора је у групи болесника који су примали *FAM* била 20%, а у групи која је примала *CDDP, FU/FA* 24% (у обе групе је код по 4% болесника забележен комплетан терапијски одговор), али без статистички значајне разлике. Медијана преживљавања је била 10,9 месеци у групи испитаника који су примали *FAM*, а 11,8 месеци у групи испитаника који су лечени протоколом *CDDP, FU/FA*, али без статистички значајне разлике. Смртног исхода услед лечења није било, али су се нехематолошке и хематолошке токсичности јавиле са значајно мањом учесталошћу код болесника који су примали *CDDP, FU/FA*.

Закључак Оба хемиотерапијска протокола су показала умерену ефикасност. Резултати студије говоре у прилог оправданости примене оба протокола, а с обзиром на токсичност, протоколу *CDDP, FU/FA* се може дати мала предност у лечењу болесника с локално одмаклим и метастатским карциномом желуца. Нове стратегије су неопходне ради постизања бољег терапијског дејства.

Кључне речи: карцином желуца; хемиотерапија; комбинација; ефикасност терапије; токсичност лека

УВОД

Иако се у последњих педесет година бележи смањење инциденције карцинома желуца широм света, ова болест се и даље налази на четвртном месту по стопи умирања болесника од малигну обобољења [1]. Карцином желуца је и даље изазов за лечење, јер се код већине оболелих особа болест открије када је већ узнапредовала. Патогенеза карцинома желуца је највероватније мултифакторска и чини комбинацију дејства фактора ризика из спољашње средине и постојања генетске предрасположености.

Дијагноза карцинома желуца се најчешће поставља касно, јер се код 80% болесника не испољавају симптоми обобољења у првим фазама развоја карцинома [2]. Губитак тежине, бол у трбуху, мучнина, повраћање, тежина у трбуху и симптоми желудачне улкусне болести удружени су с одмаклим стадијумима обобољења. Метода избора у дијагности-

ковању карцинома желуца јесте езофагогастроуденоскопија (ЕГД), која је високо специфична и сензитивна, нарочито када се комбинује с применом ендоскопске биопсије [3]. Патохистолошки, више од 95% малигну неоплазми желуца су аденокарциноми; осталих 5% чине лимфоми, лејомиосаркоми и ређе карциноидни тумори, карциносаркоми и сквамозелуларни карциноми [4].

Хируршка ресекција је и даље најефикаснији начин постизања локалне контроле болести, али је применљива само у 25-30% случајева. Кључна је улога одређивања стадијума болести у одвајању подгрупе болесника погодних за куративну хирургију од оних који могу остварити корист комбинованом хемиотерапијом (ХТ) и радиотерапијом или палијативним лечењем. У локално узнапредовалом и метастатском стадијуму болести терапија избора је ХТ, али још не постоје стандардни режим прве линије лечења.

Correspondence to:

Zoran ANDRIĆ
KBC „Bežanijska kosa“
Autoput bb, 11000 Beograd
Srbija
drzoranandric@gmail.com

ЦИЉ РАДА

Циљ рада био је да се упореди ефикасност два ХТ протокола и утврди који од њих има повољнији профил токсичности. Два испитивана ХТ протокола су комбинација флуороурацила, адриамицина и митомицина (FAM) и комбинација цисплатина (CDDP) и 5-флуороурацила и фолне киселине (FU/FA).

МЕТОДЕ РАДА

У рандомизирани ретроспективну студију четврте фазе укључени су болесници с хистолошком потврдом карцинома желуца чија је болест била у стадијуму локално одмакле или метастатске болести и који претходно нису били лечени применом ХТ ни адјувантним, ни системским приступом. Други критеријуми укључивања били су уобичајени критеријуми према препорукама водича референтних америчких и европских удружења стручњака за примену ХТ, што је процењено на основу клиничког налаза, резултата лабораторијских анализа и радиолошких снимака. На основу већ поменутих налаза такође се одлучивало о испуњености критеријума за неукључивање у студију у складу с референтним смерницама за лечење.

Током студије посматрани су: 1) токсичност терапије, која је процењивана на основу критеријума Националног института за рак Сједињених Америчких Држава [5] (комплетна крвна слика са диференцијалном леукоцитном формулом првог дана сваког циклуса ХТ, а у случају токсичности степена >2 до опоравка; функционални тестови јетре првог дана сваког циклуса ХТ, а у случају токсичности степена >2 до опоравка; ниво креатинина у серуму првог дана сваког циклуса ХТ, а у случају токсичности степена >2 до опоравка); 2) одговор на терапију, који је процењиван на основу стандардних критеријума [6] (након сваког другог циклуса ХТ примењиване су одговарајуће дијагностичке методе – рендгенографија плућа, ехотомографија абдомена, СТ грудног коша и абдомена – ради потврде постизања комплетне ремисије); 3) преживљавање болесника.

Поред одговора на лечење, ефикасност терапије процењивана је и на основу: трајања терапијског одговора (које се рачунало од тренутка постизања комплетне регресије, потврђене четири недеље од последњег циклуса ХТ до датума забележене прогресије или пак од дана првог третмана до датума потврђене прогресије у случају парцијалног терапијског одговора), укупног преживљавања (време од примене првог циклуса ХТ до смртног исхода, без обзира на узрок смрти) и стопе једногодишњег и двогодишњег преживљавања болесника.

Уводне дијагностичке методе за испитивање или снимање свих места захваћених болешћу понављане су после сваког другог циклуса ХТ, а подразумевале су рендгенографију плућа, ехотомографију абдомена, а код потврде комплетне ремисије болести компјутеризовану томографију (СТ) грудног коша и абдомена.

Други дијагностички поступци су примењивани у зависности од уочених симптома и знакова обољења који би указивали на нову локализацију болести.

Болесници предвиђени да примају терапију према протоколу FAM добијали су 5-флуороурацил у дози од $450 \text{ mg/m}^2 \text{ i.v.}$ (првог дана сваког циклуса ХТ – Д1) у болусном режиму, доксорубицин у дози од $50 \text{ mg/m}^2 \text{ i.v.}$ (Д1) и митомицин Ц у дози од 8 mg/m^2 (Д1). Интервали између циклуса ХТ у овој групи трајали су три недеље.

Болесници предвиђени да примају терапију према протоколу CDDP, FU/FA примали су 5-флуороурацил у дози од $425 \text{ mg/m}^2 \text{ i.v.}$ (Д1-5) у болусном режиму, леуковорин у дози од $20 \text{ mg/m}^2 \text{ i.v.}$ (Д1-5) и CDDP у дози од $80 \text{ mg/m}^2 \text{ i.v.}$ (Д1), уз одговарајућу уобичајену премедикацију. Интервали између циклуса трајали су четири недеље.

Критеријуми за прекид примене ХТ били су: напредовање болести после два циклуса ХТ и напредовање болести након постигнуте комплетне или парцијалне ремисије, односно стабилизације болести у групи CDDP, FU/FA, а у групи FAM након примене максималне кумулативне дозе доксорубицина (осам или девет циклуса, у зависности од телесне површине болесника, тј. 450 mg/m^2 доксорубицина).

Свака хематолошка и нехематолошка токсичност степена III-IV била је разлог за модификацију доза или одлагање лечења [5].

Добијени подаци су статистички обрађени применом метода дескриптивне статистике – мера централне тенденције (средња вредност, медијана) и мера варијабилитета (стандардна девијација и распон). За утврђивање значајности разлика коришћени су χ^2 -тест и Фишеров (Fisher) тест. За анализу и графички приказ вероватноће преживљавања и времена до прогресије болести код две групе болесника коришћена је Каплан–Мајерова (Kaplan–Meier) метода. За испитивање разлика у трајању одговора и укупном преживљавању болесника који су добијали две терапијске грање коришћен је *logrank* тест.

РЕЗУЛТАТИ

У Клиничко-болничком центру „Бежанијска коса” у Београду у периоду 2006–2009. године дијагностиковано је и лечено укупно 50 болесника с локално одмаклим или метастатским карциномом желуца. Сви болесници су лечени према препорукама Европског друштва за медицинску онкологију (ESMO): 25 је примало ХТ према протоколу FAM, а 25 према схеми CDDP, FU/FA. Обе групе испитаника биле су сличне према старости, полу, клиничком стадијуму обољења и општем здравственом стању (Табела 1).

Дифузни карцином желуца је била чешћа патохистолошка категорија у обе групе испитаника (72% у групи FAM и 76% у групи CDDP, FU/FA), али без статистички значајне разлике.

Од укупно 50 болесника, 19 је лечено због релапса болести (38%), а 31 болесник због иницијално

дијагностиковане метастатске болести (62%). Претходно је хируршки лечено 36% болесника који су примали протокол *FAM* и 40% који су лечени протоколом *CDDP, FU/FA*, и разлика није била статистички значајна. Просечно време до напредовања болести такође је било слично у обе групе (4,75 месеци и 4,63 месеца).

Укупно су примењена 263 циклуса ХТ: 130 у групи испитаника који су примали *FAM* и 133 код болесника који су примали терапијску грану *CDDP, FU/FA*. Медијана примењених циклуса по болеснику у групи која је примила *FAM* била је 5,0, са 95-процентним интервалом поверења (95%CI) од 4,8 до 5,6, а у групи испитаника који су примали *CDDP, FU/FA* 5,5, са 95%CI од 4,9 до 5,7.

Између две посматране групе испитаника није било разлике у укупном терапијском одговору: 20% код болесника који су примали *FAM* и 24% који су примали терапијску грану *CDDP, FU/FA* (Табела 2).

У групи болесника која је примала *FAM* медијана преживљавања била је 11,00 месеци (95%CI=8-12), а у групи која је примала *CDDP, FU/FA* 11,80 месеци (95%CI=9-13). Разлика није била статистички значајна (Графикон 1).

Стопе једногодишњег и двогодишњег преживљавања испитаника који су лечени протоколима *FAM* и *CDDP, FU/FA* приказане су у табели 3.

Табела 1. Одлике испитиваних болесника
Table 1. Characteristics of the enrolled patients

Параметар Parameter		Групе болесника Groups of patients		p
		<i>FAM</i> (n=25)	<i>CDDP, FU/FA</i> (n=25)	
Пол Gender	Мушки Male	18 (72%)	20 (80%)	0.508
	Женски Female	7 (28%)	5 (20%)	
Старост (године) Age (years)	Медијана Median	61	57	0.170
	Распон Rang	41-72	40-70	
Опште стање (КИ) General condition (KI)	100%	3 (12%)	6 (24%)	0.439
	90%	16 (64%)	12 (48%)	
	80%	6 (24%)	7 (28%)	
Патохистолошка дијагноза тумора Pathohystological diagnosis of tumour	Дифузни тип Diffuse type	18 (72%)	19 (76%)	0.542
	Интестинални тип Intestinal type	7 (28%)	6 (24%)	
Стадијум болести Disease stage	Локално одмакли Locally advanced	4 (16%)	5 (20%)	0.713
	Метастатски Metastatic	21 (84%)	20 (80%)	
Ранија операција Previous surgery	Да Yes	9 (36%)	10 (40%)	0.771
	Не No	16 (64%)	15 (60%)	
Време до релапса болести – за оперисане (месеци) Time to relapse – for the operated (months)	Просечно Average	4.75	4.63	0.645
	Распон Rang	3-7	2-7	
Број циклуса ХТ Number of CHT cycles	Медијана Median	5.0	5.5	0.665
	Распон Rang	3-6	3-6	

КИ – индекс Карнофског; ХТ – хемиотерапија; n – број испитаника; *FAM* – флуороурацил, адриаминацин, митомицин; *CDDP, FU/FA* – цисплатин, 5-флуороурацил/фолна киселина
KI – Karnofsky Index; CHT – chemotherapy; n – number of patients; *FAM* – fluorouracil, adriamycin, mitomycin; *CDDP, FU/FA* – cisplatin, 5-fluorouracil/folinic acid

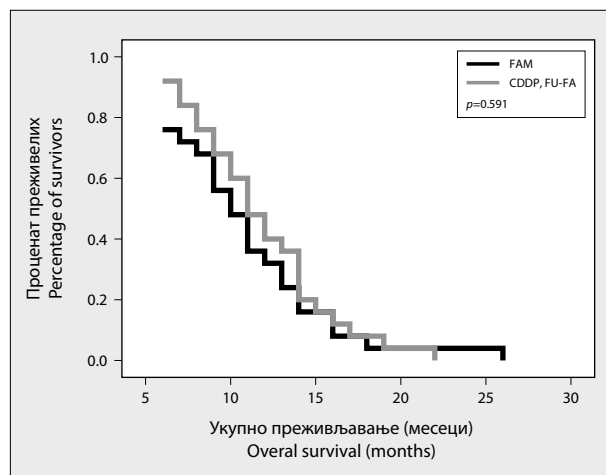
Поређењем укупног преживљавања болесника постигнутог применом ова два ХТ режима у односу на стадијум болести није утврђена разлика између посматраних група испитаника (Графикони 2 и 3). Медијана преживљавања болесника с локално одмаклом болешћу који су лечени протоколом *FAM* била је 16 месеци (95%CI=10,22), а болесника с метастатским стадијумом обољења у истој групи 10 месеци (95%CI=8,11; *logrank* тест, $p>0,05$), док је у групи испитаника који су примали *CDDP, FU/FA* медијана преживљавања болесника са стадијумом локално одмакле болести била 14,8 месеци (95%CI=11,19), а болесника с метастатским стадијумом обољења 10 месеци (95%CI=9,13; *logrank* тест, $p>0,05$).

Просечно време трајања одговора на терапију је у групи болесника који су примали *FAM* било је 5,3 месе-

Табела 2. Терапијски одговор испитаника две групе
Table 2. Therapeutic response of the patients of two groups

Терапијски одговор Therapeutic response	Групе болесника Groups of patients	
	<i>FAM</i> (n=25)	<i>CDDP, FU/FA</i> (n=25)
Комплетан одговор Complete response	1 (4%)	1 (4%)
Парцијални одговор Partial response	4 (16%)	5 (20%)
Укупан одговор Total response	5 (20%)	6 (24%)
Стабилна болест Stabile disease	12 (48%)	13 (52%)
Напредовање болести Disease in progression	8 (32%)	6 (24%)

$p>0,05$



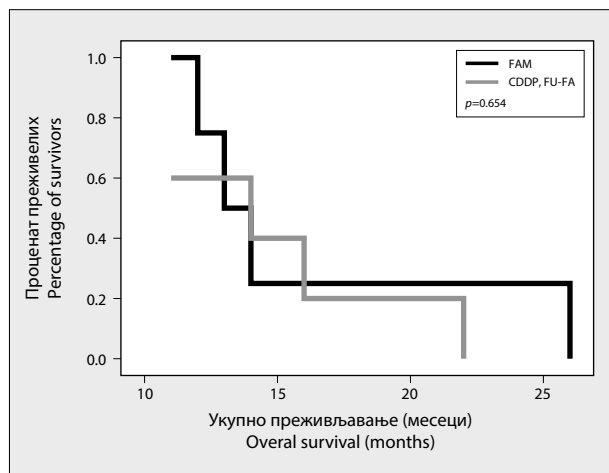
Графикон 1. Разлика у укупном преживљавању болесника између две терапијске групе

Graph 1. The difference in overall survival between two therapy groups

Табела 3. Стопа једногодишњег и двогодишњег преживљавања испитаника две групе

Table 3. One-year and two-year survival rates of the patients of two groups

Преживљавање Survival	Групе болесника Groups of patients	
	<i>FAM</i> (n=25)	<i>CDDP, FU/FA</i> (n=25)
Једногодишње One-year	9 (36%)	12 (18%)
Двогодишње Two-year	1 (4%)	0



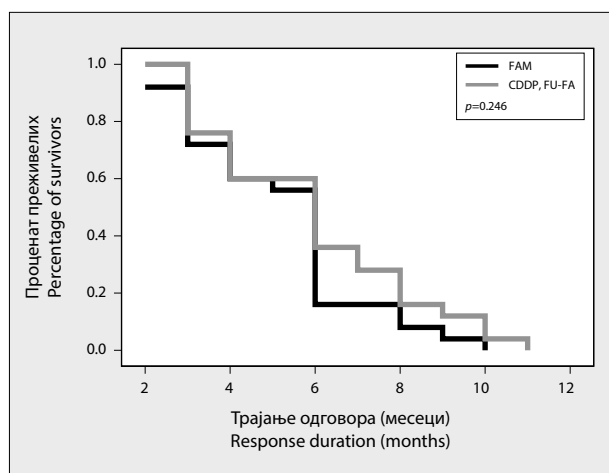
Графикон 2. Разлика у укупном преживљавању болесника с локално одмаклим карциномом желуца између две терапијске групе
Graph 2. The difference in overall survival of patients with locally advanced gastric cancer between two therapy groups

ца, а код испитаника који су лечени протоколом CDDP, FU/FA 5,9 месеци (Графикон 4). Ова разлика није била статистички значајна.

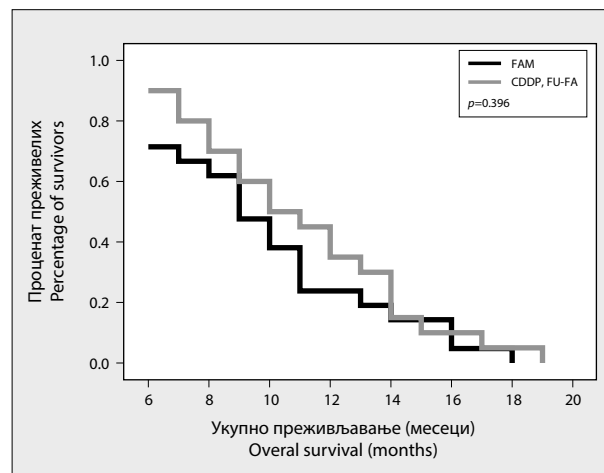
Ни у једној групи испитаника нису забележене фебрилне неутропеније, нити смрти изазване тровањем.

У табели 4 приказана је разлика у клинички значајној токсичности између две групе испитаника, где се види да је значајно већа појава хематолошких токсичности трећег и четвртог степена и алопеције у односу на број испитаника у групи болесника који су примали FAM. Ова разлика била је високо статистички значајна (Фишеров тест).

У значајно већем броју циклуса у групи болесника који су лечени протоколом FAM забележене су алопеција и хематолошка токсичност трећег и четвртог степена у поређењу са групом болесника који су примали CDDP, FU/FA ($p < 0,01$), док је појава периферне неуропатије (III и IV степена) забележена у значајно већем броју циклуса у групи испитаника лечених протоколом CDDP, FU/FA у поређењу са другом групом болесника ($p < 0,01$). Треба поменути да су све неуропати-



Графикон 4. Разлика у трајању одговора између две терапијске групе
Graph 4. The difference in response duration between two therapy groups



Графикон 3. Разлика у укупном преживљавању болесника с метастатским карциномом желуца између две терапијске групе
Graph 3. The difference in overall survival of patients with metastatic gastric cancer between two therapy groups

је биле II и III степена и да су болесници лечени конзервативним методама. Дијареје трећег степена установљене су код два испитаника која су примала FAM и три болесника групе која је лечена према протоколу CDDP, FU/FA. Ова разлика није била статистички

Табела 4. Токсичности III и IV степена у две групе испитаника у односу на број болесника

Table 4. Toxicities gradus III i IV in two subject groups with respect to number of patients

Токсичност Toxicity	Групе болесника Groups of patients		p
	FAM (n=25)	CDDP, FU/FA (n=25)	
Без токсичности Without toxicities	3 (12%)	18 (72%)	<0.01
Хематолошка токсичност Hematological toxicity	3 (12%)	-	<0.01
Периферна неуропатија Peripheral neuropathy	-	4 (16%)	<0.01
Алопеција Alopecia	20 (80%)	-	<0.01
Дијареја Diarrhea	2 (8%)	3 (12%)	>0.05
Бубрежна токсичност Renal toxicity	-	-	-

Табела 5. Токсичности III и IV степена у две групе испитаника у односу на број примењених циклуса хемиотерапије

Table 5. Toxicities grada III i IV in two subject groups with respect to the number of applied cycles of chemotherapy (CHT)

Токсичност Toxicity	Групе болесника Groups of patients		p
	FAM (n=130)	CDDP, FU/FA (n=133)	
Хематолошке Haematological	9	-	<0.01
Дијареја Diarrhoea	4	4	>0.05
Алопеција Alopecia	89	-	<0.01
Бубрежне компликације Renal complications	-	-	-
Периферна неуропатија Peripheral neuropathy	-	6	<0.01

n – број циклуса хемиотерапије

n – number of cycles of chemotherapy

значајна ($p>0,05$), а није био потребан ни прекид терапије (Табела 5).

Опште стање болесника утицало је на одлуку да ли ће болесници и после напредовања болести након примарне ХТ бити лечени секундарном ХТ. У нашој студији су по четири болесника у обе групе лечена секундарном ХТ (супротни протоколи, код два болесника капецитабин). Забележена је високо статистички значајна разлика у преживљавању испитаника који су примали секундарну ХТ у односу на оне који је нису примали: средња вредност преживљавања код ових болесника била је 18,3 месеца, а код испитаника који нису примали секундарну ХТ 10,7 месеци.

ДИСКУСИЈА

Карцином желуца се убраја у релативно хемиосензитивне туморе. Без лечења, болесници са стадијумом локално одмакле и метастатске болести живе од три месеца до пет месеци [7]. На основу ранијих истраживања сада је потпуно јасно да ХТ код ових болесника значајно продужава њихово укупно преживљавање (применом различитих протокола и до 13 месеци) (Табела 6).

Флуороурацил је лек који као монотерапија показује стопе одговора до 21%, па је на основу тога и најчешће коришћен у оквиру различитих комбинованих протокола у лечењу болесника с одмаклим и метастат-

ским карциномом желуца [8, 9]. Слично дејство су у монотерапији показали и антрациклини и митомидин Ц [10], па је ова комбинација лекова (FAM) дуго примењивана као стандард у лечењу оболелих од карцинома желуца. Међутим, ове комбинације лекова (прва генерација) нису показале очекиване резултате у вези с ефикасношћу, уз цену високе токсичности [11]. Једна од студија Европске организације за истраживање и лечење рака (EORTC) [12] доказала је да је комбинација FAM са метотрексатом (FAMTX) делотворнија од самог протокола FAM и када је у питању стопа одговора, и када је реч о укупном преживљавању болесника. У обе групе испитаника у овој студији забележене су смрти услед токсичности (FAMTX 4%, FAM 3%). Једногодишње преживљавање било је 41% у групи болесника који су примали FAMTX, а 29% у групи испитаника који су лечени протоколом FAM, док две године није преживео ниједан болесник из ове групе, за разлику од 9% болесника који су примали FAMTX. Ефикасност ове комбинације лекова је доведена у питање после објављивања резултата студије из 1985. године, када су приказане исте стопе одговора и преживљавање у групама болесника који су примали FAM и монотерапију 5-флуороурацилом [13]. На основу резултата студија у којима је постигнут позитиван ефекат монотерапије цисплатином у лечењу карцинома желуца код око 20% болесника [14], цисплатин је уведен у различите комбиноване режиме. У првим студијама протокол етопозид, доксорубин и цисплатин (EAP) показао је ефикасност од 64% [15]. Нешто касније рађене студије су забележиле одговор код 30-40% болесника, а уочен је и велики број смрти услед токсичности [16, 17]. Протокол етопозид, леуковорин и 5-флуороурацил (ELF) уведен је ради смањења токсичности и, премда су прелиминарни резултати говорили у прилог овом режиму (стопе одговора 53%), касније студије нису потврдиле његову корист [18, 19].

Разлог за испитивање цисплатина у комбинацији са 5-флуороурацилом код болесника с карциномом желуца је синергистичко дејство с флуороурацилом. Утврђени су и синергистички механизми дејства продужене инфузије 5-флуороурацила и цисплатина код карцинома желуца: појачање модулаторног дејства леуковорина и повећање броја апоптоза у туморском ткиву [20]. Многи аутори су наишли на потешкоће у доказивању користи додавања цисплатина у односу на монотерапију флуороурацилом. Корејска студија фазе III упозорила је да се, упркос значајном продужењу времена до напредовања болести, није уочило продужење укупног преживљавања болесника који су примали цисплатин и 5-флуороурацил у односу на монотерапију флуороурацилом [21]. У студији јапанских аутора такође није утврђено продужење преживљавања болесника [22]. Као разлог за овакве резултате у две групе болесника поменути су и различити прогностички фактори који су могли да утичу на њихово преживљавање. Иако није било статистички значајне разлике, скирусни типови карцинома, метастазе у јетри и перитонеумска карциноза забележени су с ве-

Табела 6. Приказ изабраних студија које су упоређивале различите хемиотерапијске режиме у лечењу локално одмаклог и метастатског карцинома желуца

Table 6. Review of chosen studies in which different chemotherapeutic regimens for treatment of locally advanced and metastatic gastric cancer were compared

Аутор [референца] Author [reference]	Протокол Protocol	Број испитаника Number of patients	Стопа одговора (%) Response rate (%)	Укупна медијана преживљавања (месеци) Overall survival median (months)
Ohtsu [22]	5-FU	105	11.4	7.1
	CF	105	34.3	7.3
	UFTM	70	8.6	6
Vanhoefler [24]	FAMTX	133	12	6.7
	ELF	132	9	7.2
	FUP	134	20	7.2
Icli [25]	ECF	67	15.3	5
	EFC	67	20.3	6
Webb [26]	ECF	111	45	8.9
	FAMTX	108	21	5.7
Ross [27]	ECF	289	42.4	9.4
	MCF	285	44.1	8.7
Наша студија Our study	FAM	25	20	10.9
	CDDP, FU/FA	25	24	11.8

5-FU – 5-флуороурацил; CF – цисплатин, 5-флуороурацил; UFTM – урацил, FT-207, митомидин Ц; FAMTX – флуороурацил, адриаамин, митомидин + метотрексат; ELF – етопозид, леуковорин, 5-флуороурацил; FUP – флуороурацил, цисплатин; ECF – епирубин, цисплатин, 5-флуороурацил; EEC – етопозид, епирубин, цисплатин; MCF – митомидин, цисплатин, флуороурацил; FAM – флуороурацил, адриаамин, митомидин; CDDP – цисплатин; FU/FA – 5-флуороурацил/фолна киселина

5-FU – 5-fluorouracil; CF – cisplatin, 5-fluorouracil; UFTM – uracil, FT-207, mitomycin C; FAMTX – fluorouracil, adriamycin, mitomycin + methotrexate; ELF – etoposide, leucovorin, 5-fluorouracil; FUP – fluorouracil, cisplatin; ECF – epirubicin, cisplatin, 5-fluorouracil; EEC – etoposide, epirubicin, cisplatin; MCF – mitomycin, cisplatin, fluorouracil; FAM – fluorouracil, adriamycin, mitomycin; CDDP – cisplatin; FU/FA – 5-fluorouracil/folinic acid

ћом учесталосту код испитаника који су лечени цисплатином. Анализом подгрупа испитаника у односу на наведене категорије, резултат медијане укупног преживљавања је говорио у корист групе болесника која је примала цисплатин. То је био довољан мотив за покушај да се овај лек и флуороурацил утврде као нови стандард у лечењу особа с метастатским карциномом желуца, међутим, већа инциденција токсичности у тој групи, као и већи број болесника који је одбио да настави лечење били су фактори који су онемогућили ову намеру. С обзиром на то да је примарни циљ ове две студије било укупно преживљавање болесника, цисплатин није препоручен као стандард за лечење од карцинома желуца.

У нашој студији резултати лечења две групе болесника применом два ХТ протокола нису се статистички значајно разликовали: укупна стопа одговора у групи испитаника који су примали *FAM* била је 20%, а у групи испитаника лечених протоколом *CDDP, FU/FA* 24%. Укупна медијана преживљавања болесника у потоњој групи била је нешто већа (11,8 месеци), али у односу на испитанике који су примали *FAM* (10,9 месеци) није забележена статистички значајна разлика. Разлика у преживљавању испитаника две групе није утврђена ни у погледу стадијума болести. Наиме, као што се и очекивало, испитаници с обољењем у метастатској фази живели су краће од болесника с локално одмаклом болешћу. У групи испитаника који су лечени протоколом *FAM* медијана преживљавања болесника с локално одмаклом болешћу била је 16 месеци, а с обољењем у метастатском стадијуму 10 месеци. У групи испитаника који су примали *CDDP, FU/FA* медијана преживљавања болесника с локално одмаклом болешћу била је 14,8 месеци, а болесника код којих је утврђен метастатски стадијум обољења 10 месеци.

У нашем истраживању није забележена статистички значајна разлика у погледу трајања терапијског одговора. У групи испитаника који су лечени протоколом *FAM* медијана трајања одговора била је 5,3 месеца, а у групи лечених протоколом *CDDP, FU/FA* 5,9 месеци. Једногодишње преживљавање болесника прве групе било је 36%, а болесника друге групе 48%, док је две године преживео само један болесник који је примао *FAM*.

Разлика у стопама одговора и укупном преживљавању болесника између наше студије и истраживања у свету може се тумачити чињеницом да наша серија ипак има најмањи број болесника и да ниједна од раније рађених студија (осим јапанских аутора) није примењивала 5-флуороурацил у болусним дозама, већ у континуираним режимима.

Ни у једној групи испитаника нису забележене смрти услед токсичности, као ни фебрилне неутропеније. Значајно већи број хематолошких токсичности трећег и четвртог степена и алопеција у односу на број испитаника забележен је у групи болесника који су примали *FAM*, што је била високо статистички значајна раз-

лика. У групи болесника који су лечени протоколом *CDDP, FU/FA* дијагностиковано је више периферних неуропатија, али већина је била степена *I* и *II*, што није захтевало додатне промене начина лечења или његов прекид.

Чак ни после извођења свих ових студија у свету још нема консензуса о томе који је ХТ протокол најефикаснији у лечењу особа с карциномом желуца. Иако многи протокол *ECF* (епирубицин, цисплатин, флуороурацил) сматрају једним од најделотворнијих, његова ефикасност је процењена у само једној рандомизираној студији фазе *III*, те су потребна додатна испитивања. Дотад се као подједнако активни могу користити протоколи *ELF, FUP* (флуороурацил, цисплатин) и *FAMTX*. Треба поменути и групу биолошких лекова, од којих скорашње студије највише издвајају херцептин (студија *TOGA*) и цетуксимаб [23]. Даља истраживања су потребна до увођења једног од протокола у стандард лечења особа оболелих од карцинома желуца.

ЗАКЉУЧАК

На основу постављених циљева рада, методолошких претпоставки и образложених резултата, могу се формулисати следећи закључци:

1. Ефикасност примењених хемиотерапијских режима у погледу постигнутог укупног терапијског одговора је очекиваног нивоа, у складу је с подацима из литературе и није била различита у посматраним групама болесника;
2. Остварена медијана преживљавања болесника који су лечени протоколом *FAM* од 10,9 месеци није се статистички значајно разликовала од медијане преживљавања у групи испитаника који су примали *CDDP, FU/FA* од 11,8 месеци. Медијане преживљавања у обе групе испитаника су нешто веће од оних које су забележене у литератури. Није било разлике у медијани преживљавања испитаника две групе у односу на стадијум болести;
3. Није остварена разлика у трајању максимално постигнутог терапијског одговора две групе;
4. Једногодишње и двогодишње преживљавање испитаника обе групе биле су на очекиваном нивоу, а налази су у складу с подацима из литературе;
5. Токсичност два испитивана ХТ режима је такође била очекиваног – различитог – профила. Запажене су статистички значајно већа укупна хематолошка токсичност и алопеција у групи испитаника који су лечени протоколом *FAM* у поређењу са групом болесника који су примали *CDDP, FU/FA*;
6. Ова студија својим резултатима говори у прилог оправданости примене у свакодневној клиничкој пракси оба терапијска режима, а с обзиром на степен токсичности, протоколу *CDDP, FU/FA* се може дати блага предност.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ferlay J, Autier P, Boniel M, Heanue M, Colombet M, Boyle P. Estimates of the cancer incidence and mortality in Europe in 2006. *Ann Oncol.* 2007; 18:581-92.
2. Koh TJ, Wang TC. Tumors of the stomach. In: Feldman M, Friedman LS, Sleisenger MH. *Sleisenger & Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease.* 7th ed. Philadelphia: Saunders; 2002. p.829-44.
3. Cappell MS, Friedel D. The role of esophagogastro-duodenoscopy in the diagnosis and management of upper gastrointestinal disorders. *Med Clin North Am.* 2002; 86:1165-216.
4. Gunderson LL, Donohue JH, Burch PA. Stomach. In: Abeloff MD. *Clinical Oncology.* New York: Churchill Livingstone; 2001. p.323:1413-6.
5. National Cancer Institute. Common terminology criteria for adverse events – instructions and CTCAE v3.0 Instructions and Guidelines. Build 3.07 [updated 2006 Aug 9; cited 2008 Jul 7]. Available from: http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/ctc.htm.
6. Miller AB, Hogestraeten B, Staquet M, Winkler A. Reporting results of cancer treatment. *Cancer.* 1981;47:207-14.
7. Pyrhonen S, Kuitunen T, Nyandoto P, Kouri M. Randomized comparison of fluorouracil, epidoxorubicin, and methotrexate (FEMTX) plus supportive care with supportive care alone in patients with non-resectable gastric cancer. *Br J Cancer.* 1995; 71:587-91.
8. Popov IP, Jelić SB, Krivokapić ZV, Jezdić SD, Pesko PM, Micev MT, et al. Bimonthly 24 h infusion of high-dose 5-fluorouracil vs EAP regimen in patients with advanced gastric cancer. A randomized phase II study. *Med Oncol.* 2008; 25:73-80.
9. Moynihan T, Hansen R, Anderson T, Quebbeman E, Beatty P, Ausman R, et al. Continuous 5-fluorouracil infusion in advanced gastric carcinoma. *Am J Clin Oncol.* 1988; 11:461-4.
10. Cocconi G. Chemotherapy of advanced gastric cancer: to be completely rewritten? *Ann Oncol.* 1994; 5:8-11.
11. MacDonald J, Schein P, Woolley P, Smythe T, Ueno W, Hoth D, et al. 5-Fluorouracil, doxorubicin, and mitomycin (FAM) combination chemotherapy for advanced gastric cancer. *Ann Intern Med.* 1980; 93:533-6.
12. Wils J, Bleiberg H, Dalesio O, Blijham G, Mulder N, Planting A, et al. An EORTC Gastrointestinal Group evaluation of the combination of sequential methotrexate and 5-fluorouracil, combined with adriamycin in advanced measurable gastric cancer. *J Clin Oncol.* 1986; 4:1799-803.
13. Cullinan S, Moertel C, Fleming T, Rubin J, Krook J, Everson L, et al. A comparison of three chemotherapeutic regimens in the treatment in advanced pancreatic and gastric carcinoma. *JAMA.* 1985; 253:2061-7.
14. Sastre J, Garcia-Saenz JA, Diaz-Rubio E. Chemotherapy of gastric cancer. *World J Gastroenterol.* 2006; 12(2):204-13.
15. Preusser P, Wilke H, Achterrath W, Fink U, Lenaz L, Heinicke A, et al. Phase II study with the combination etoposide, doxorubicin, and cisplatin in advanced measurable gastric cancer. *J Clin Oncol.* 1989; 7:1310-7.
16. Kelsen D, Atiq OT, Saltz L, Niedzwiecki D, Ginn D, Chapman D, et al. FAMTX versus etoposide, doxorubicin, and cisplatin: a random assignment trial in gastric cancer. *J Clin Oncol.* 1992; 10:541-8.
17. Ajani JA, Baker J, Pisters PW, Ho L, Mansfield PF, Feig BW, et al. CPT-11 plus cisplatin in patients with advanced, untreated gastric or gastroesophageal junction carcinoma: results of a phase II study. *Cancer.* 2002; 94:641-6.
18. Wilke H, Preusser P, Fink U. New developments in the treatment of gastric cancer. *Semin Oncol.* 1990; 17:61-70.
19. Partyka S, Dumas P, Ajani JA. Combination chemotherapy with granulocyte-macrophage-colony stimulating factors in patients with locoregional and metastatic gastric adenocarcinoma. *Cancer.* 1999; 85:2336-9.
20. Kim R, Tanabe K, Inoue H, Toge T. Mechanism(s) of antitumor action in protracted infusion of low dose 5-fluorouracil and cisplatin in gastric carcinoma. *Int J Oncol.* 2002; 20:549-55.
21. Kim NK, Park YS, Heo DS, Suh C, Kim SY, Park KC, et al. A phase III randomized study of 5-fluorouracil and cisplatin versus 5-fluorouracil, doxorubicin, and mitomycin C versus 5-fluorouracil alone in the treatment of advanced gastric cancer. *Cancer.* 1993; 71:3813-8.
22. Ohtsu A, Shimada Y, Shirao K, Bouku N, Hyodo I, Saito H, et al. Randomized phase III trial of fluorouracil alone versus fluorouracil plus cisplatin versus uracil and tegafur plus mitomycin in patients with unresectable, advanced gastric cancer: The Japan Clinical Oncology Group Study (JCOG9205). *J Clin Oncol.* 2003; 21:54-9.
23. Bang YJ, Van Cutsem E, Feyereislova A, Chung HC, Shen L, Sawaki 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.
24. Vanhoefer U, Rougier P, Wilke H, Ducreux MP, Lacave AJ, Van Cutsem E, et al. Final results of a randomized phase III trial of sequential high-dose methotrexate, fluorouracil, and doxorubicin versus etoposide, leucovorin, and fluorouracil versus infusional fluorouracil and cisplatin in advanced gastric cancer: A trial of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Gastrointestinal Tract Cancer Cooperative Group. *J Clin Oncol.* 2000; 18:2648-57.
25. Icli F, Celik I, Aykan F, Uner A, Demirkazik A, Ozet A, et al. A randomized phase III trial of etoposide, epirubicin, and cisplatin versus 5-fluorouracil, epirubicin, and cisplatin in the treatment of patients with advanced gastric carcinoma. *Cancer.* 1998; 83:2475-80.
26. Webb A, Cunningham D, Scarffe JH, Harper P, Norman A, Joffe JK, et al. Randomized trial comparing epirubicin, cisplatin and fluorouracil versus fluorouracil, doxorubicin and methotrexate in advanced esophagogastric cancer. *J Clin Oncol.* 1997; 15:261-7.
27. Ross P, Nicolson M, Cunningham D, Valle J, Seymour M, Harper P, et al. Prospective randomized trial of 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.

Evaluation of the Efficacy and Toxicity of Protocol Cisplatin, 5-Fluorouracil, Leucovorin Compared to Protocol Fluorouracil, Doxorubicin and Mitomycin C in Locally Advanced and Metastatic Gastric Cancer

Zoran Andrić¹, Tomislav Randjelović¹, Vladimir Kovčič¹, Jasmina Gutović¹, Slobodanka Crevar², Zafir Murtezani¹, Sanja Kostić¹

¹Clinic for Oncology, Medical Centre "Bežanijska kosa", Belgrade, Serbia;

²Polyclinic Intermed Plus, Belgrade, Serbia

SUMMARY

Introduction Still there is no consensus on the choice of the most efficient and the least toxic chemotherapy regimen in the treatment of advanced gastric cancer. Nowadays few therapy protocols are available for treating this disease.

Objective Study was conducted to compare the efficacy and toxicity of FAM (fluorouracil, doxorubicin, mitomycin C) with CDDP and FU/FA (cisplatin, 5-fluorouracil, leucovorin) protocols in patients with locally advanced and metastatic gastric cancer.

Methods This randomized study involved a group of 50 patients with locally advanced or metastatic gastric cancer, who had not previously undergone chemotherapy treatment. Progression free survival, overall survival and drug toxicity were evaluated. For statistical analysis chi-square test, Kaplan-Meier curve and the log rank test were used.

Results The overall response rate was 20% in the group treated with FAM and 24% in the group treated with CDDP, FU/FA (4%

of patients from each group had complete response), but without significant statistical difference. Median survival was 10.9 months in the FAM group and 11.8 months in CDDP, FU/FA group, with no statistically significant difference. Non-haematological and haematological toxicities of CDDP, FU/FA were considerably less frequent than of FAM, and there was no treatment related deaths in any of the groups.

Conclusion Both investigated regimens demonstrated moderate efficacy. The study shows in favour of justified application of both protocols, while in regard to toxicity CDDP and FU/FA can be recommended as preferable treatment for locally advanced and metastatic gastric cancer. New strategies should be considered for better efficacy in the treatment of advanced gastric cancer. New strategies are necessary with the goal to achieve a better therapeutic effect.

Keywords: gastric cancer; chemotherapy; combination; treatment efficacy; drug toxicity

Примљен • Received: 10/05/2010

Прихваћен • Accepted: 30/08/2011