

Cielená liečba karcinómu žalúdka

MUDr. Vanda Ušáková, PhD.

Interná onkologická klinika, Onkologický ústav sv. Alžbety, Bratislava

Karcinóm žalúdka je ochorenie s celosvetovo klesajúcou incidenciou, avšak s vysokou mortalitou. Osemdesiat percent pacientov je diagnostikovaných v pokročilom štádiu, keď je nádor inoperabilný. Proteín HER2/neu býva zvýšene exprimovaný (overexpresia) pri 10 – 15 % pokročilých karcinómov žalúdka. Príčinou je najčastejšie amplifikácia génu HER2/neu. Trastuzumab sa stal štandardnou liečbou pre pacientov s HER-2 pozitívnym pokročilým karcinómom žalúdka.

Kľúčové slová: karcinóm žalúdka, cielená liečba, overexpresia HER2, trastuzumab.

Targeted therapy of gastric cancer

The incidence of gastric cancer has been declining globally but mortality remains high. 80 % are diagnosed at an advanced stage, when the tumour is inoperable. Protein HER2/neu is overexpressed in 10 – 15 % of advanced gastric cancers. It is a result of HER2/neu gene amplification. Trastuzumab has become a standard treatment for patients with HER-2 positive advanced gastric cancer.

Key words: gastric cancer, targeted therapy, HER2 overexpression, trastuzumab.

Onkológia (Bratisl.), 2014; roč. 9(5): 312–316

Úvod

Karcinóm žalúdka je druhá najčastejšia príčina úmrtia na onkologické ochorenia v celosvetovom meradle. Incidencia podlieha geografickej variabilite, najvyššia je v Ázii, krajinách Južnej Ameriky a východnej Európy. V ostatných desiatročiach sa posunula lokalizácia nádorov, distálnejšie sú zriedkavejšie, a naopak, je zvýšený nárast v oblasti gastroezofageálnej junkcie (GEJ) a distálneho pažeráka. Viac ako 90 % tvoria adenokarcinómy, ktoré sa podľa Laurenej klasifikácie rozdeľujú na difúzny (nediferencovaný) a intestinálny (dobře diferencovaný) typ. Prognóza závisí od štádia ochorenia, avšak len 20 % pacientov má lokalizované ochorenie v čase stanovenia diagnózy s 5-ročným preživaním približne 55 %. Početnosť 5-ročného prežívania pri lokálne pokročilom alebo metastatickom karcinóme žalúdka dosahuje v súčasnosti < 5 % (1). Histologický podtyp a štádium ochorenia sú najviac konzistentné prognostické faktory pri inoperabilnom karcinóme žalúdka. Po primárnej kuratívnej resekcii má významný vplyv na prognózu stav postihnutia lymfatických uzlín. Ďalšími prognostickými faktormi sú lokalizácia nádoru, stupeň diferenciácie a lymfovaskulárna

invázia. Proximálne nádory sú menej priaznivé ako distálne. Prežívanie podľa štádia ochorenia je uvedené v tabuľke 1.

Liečba lokálne pokročilého a metastatického ochorenia

Význam paliatívnej chemoterapie sa potvrdil metaanalýzou viacerých klinických štúdií, ktoré dokázali predĺženie celkového prežívania (OS – overall survival) o 6 mesiacov oproti najlepšej podpornej liečbe (BSC) (HR 0,39; 95 % CI: 0,28 – 0,52) (2). Všeobecné uplatnenie v liečbe má kombinovaná chemoterapia s použitím fluoropyrimidínov (5-FU) a cisplatiny. V režime ECF (epirubicín, cisplatina, 5-FU) sa pridaním antracyklínu dosiahli odpovede na liečbu (ORR) 46 % a medián OS 8,7 mesiaca (3). Nahradenie oxaliplatiny za cisplatínu a 5-FU za kapecitabín v štúdiu REAL-2 sa nepotvrdila inferiorita EOX (epirubicín, oxaliplatina, kapecitabín) režimu, ktorým sa dosiahol dlhší medián OS 11,2 mesiaca oproti 9,9 mesiaca pri ECF (HR 0,80; 90 % CI, 0,66 – 0,97; p = 0,02) (4). Štúdia TAX-325 potvrdila efektivitu docetaxelu (DCF verus CF) zvýšením liečebných odpovedí a zlepšením 2-ročného prežívania (18 % verus 9 %), avšak za cenu vyššej toxicity, a to

najmä hnačiek a neutropénie závažného stupňa (5). Z ďalších možností výberu iniciálnej liečby je S1 perorálny prípravok tvorený tegafurom, gime-racilom, oteracilom (v pomere 1 : 0,4 : 1), ktorý sa rutinne dlhodobo používa v Ázii. Štúdia fázy III FLAGS potvrdila noninferioritu teysuna v pvej línii liečby lokálne pokročilého a metastatického karcinómu žalúdka aj v našej populácii, pričom tolerancia liečby v ramene s teysunom bola lepšia než v ramene s 5-FU, a to v parametroch hematologickej aj nehematologickej toxicity (6). Pri progresii ochorenia ostáva možnosť predĺžiť celkové prežívanie výberom II. línie liečby, avšak dôležitý faktor je dobrý výkonnostný stav. Z cytostatík sa využíva irinotekán, paklitaxel, docetaxel. Následný výber chemoterapie by mal byť individualizovaný podľa celkového stavu pacienta a chemosenzitivity ochorenia.

Biologická liečba

Podobne ako pri iných nádorových ochoreniach, aj pri karcinóme žalúdka je v súčasnosti snaha identifikovať prediktívne a prognostické markery, ako je napríklad overexpresia špecifických proteínov a/alebo génových aberácií. Poznanie týchto biomarkerov umožňuje cieľnejší terapeutický prístup, a tým zvýšenie efektivity aplikovaného liečebného režimu. V prípade karcinómu žalúdka predstavuje v tejto intencii jeden z kľúčových cieľov HER2.

Trastuzumab v liečbe pokročilého karcinómu žalúdka

HER2 je protoonkogén lokalizovaný na dlhom ramienku chromozómu 17, kódujúci membránový receptor s tyrozínkinázovou aktivitou. Jeho fosforylácia je spojená s aktiváciou

Tabuľka 1. Prežívanie pacientov s karcinómom žalúdka podľa štádia (SEER dáta)

	1	2	3	4	5
IA	90,2	84,8	79,8	74,8	70,8
IB	87,4	77,9	69,9	62,7	57,4
IIA	82,1	67,4	57,2	50,2	45,5
IIB	76,8	58,3	46,0	38,4	32,8
IIIA	66,5	42,4	29,9	23,5	19,8
IIIB	61,6	35,4	22,9	17,8	14,0
IIIC	47,4	21,8	14,2	11,0	9,2
IV	27,0	10,0	5,6	4,5	4,0

Tabuľka 2. Vlastnosti nádorov žalúdka a gastroezofageálnej junkcie a HER 2 expresia

Klinické alebo patologické črty	Hlásené percentá (%) HER pozitivity
Lokalizácia tumoru	
GEJ	24 – 33
Nádor žalúdka	9 – 20
Laurenov histotyp	
Intestinálny typ	16 – 34
Difúzny typ	2 – 7
Zmiešaný	14 – 20
Metodika určenia	
Imunohistochemia (všetky pozitívne prípady)	42
Imunohistochemia (len 3+ prípady)	11
Fluorescencia in situ hybridizácia	23

signálnych dráh, ktorých výsledkom je zvýšená proliferácia nádorových buniek, zastavenie ich diferenciácie a blokáda apoptózy. Predstavuje teda významný riadiaci prvok v procese tumorigenézy a jeho overexpresia, ktorá je dôsledkom amplifikácie *HER2* génu, bola opísaná pri veľkom počte solídnych nádorov (7, 8). Napriek nejednotným záverom viaceré štúdie zároveň preukázali, že *HER2* expresia predstavuje pri karcinóme žalúdka nezávislý negatívny prognostický faktor (9, 10, 11). Zaujímavé však je, že tento prognostický význam nadobúda významný rozmer len v prípade intestinálneho typu karcinómu, pri difúznom type sa táto korelácia nepotvrdila (12). Na detekciu *HER2* statusu sú používané dve základné metódy založené na rozdielnom princípe. Prvú metódu reprezentuje imunohistochemické vyšetrenie (IHC), ktoré stanovuje prítomnosť receptora (proteínu) v membráne nádorovej bunky. Druhou metódou je in situ hybridizácia (ISH) (fluorescenčná – FISH alebo chromogénna, „silver“ – SISH), ktorá hodnotí počet kópií génu v jadre nádorovej bunky, čiže amplifikáciu *HER2* génu. Podstatou IHC je dôkaz membránovej pozitivity farbenia, pričom hodnotený je stupeň intenzity farbenia, charakter pozitivity (inkompletná/kompletná membránová aktivita) a percento nádorových buniek vykazujúcich reaktivitu. Na podklade uvedených parametrov je stanovené IHC skóre od 0 po 3+ s miernymi diferenciáciami v závislosti od typu analyzovaného materiálu (resektát/endobioptická vzorka). IHC skóre 0 a 1+ je z hľadiska hodnotenia overexpresie *HER2* považované za negatívne, skóre 3+ za pozitívne. V prípade IHC skóre 2+ je potrebné doplniť ISH (FISH/SISH), pričom najmä z dôvodu heterogeni-

Tabuľka 3. Výsledky štúdií s anti-HER 2 protilátkami

Fáza	n (lokalizácia nádoru)	Liečba	RR (%)	PFS/TTP	OS
Fáza II (Nicholas)	9 (nádor žalúdka a GEJ)	CP + DX + trastuzumab (prvá línia)	44	NR	NR
Fáza II (Cortés - Funes)	21 (nádor žalúdka)	CP + trastuzumab (prvá línia)	35	NR	NR
Fáza III (Bang)	594 (nádor žalúdka a GEJ)	5-FU + CP alebo XCP + trastuzumab	47	6,7 mes	13,8 mes
		5-FU + CP alebo XCP (prvá línia)	35	5,5 mes	11,1 mes

Vysvetlivky: GEJ – gastroezofageálna junkcia, CP – cisplatina, DX – docetaxel, XCP – kapecitabín + cisplatina, TTP – čas do zlyhania liečby, PFS – prežívanie bez progresie, NR – nie sú hlásenia, OS – celkové prežívanie

ty karcinómov žalúdka sa v súčasnosti preferuje metóda SISH. Konkordancia medzi IHC a ISH je v prípade použitia overených metód detekcie podľa výsledkov posledných štúdií vysoká, a to najmä pri silno pozitívnych (3+) a negatívnych (0) prípadoch (13, 14, 15, 16). Vyšetrenie *HER2* statusu je možné tak z resekátu, ako aj z bioptického materiálu získaného pri endoskopickom vyšetrení. Vzhľadom na potenciálnu heterogenitu tumoru je v prípade chirurgickej vzorky podstatné, aby bola reprezentatívna a zahŕňala intestinálnu časť tumoru, pri biopsii je nutné odobrať adekvátny počet viabilných vzoriek (ideálne 6 až 8) (16, 17).

Hodnotenie pozitivity *HER2* statusu vykazuje pri karcinómoch žalúdka viaceré osobitosti. Nádorové bunky, predovšetkým v prípade intestinálneho typu karcinómu, disponujú rozličnou membránovou expresiou proteínu. To v praxi znamená, že časť buniek vykazuje kompletnú membránovú pozitivitu, ale pri časti buniek je pozitivita obmedzená len na bazálnu a laterálnu časť cytoplazmy (13). Odlišná je aj expresia v rámci nádorovej populácie, ktorá je pri karcinóme žalúdka často nehomogénna (13). Vzhľadom na uvedené špecifiká sú kritériá na stanovenie *HER2* pozitivity pri karcinóme žalúdka odlišné od kritérií *HER2* testovania pri karcinóme prsníka. Na zabezpečenie vysokej kvality výsledkov sa jednoznačne odporúča, aby bolo testovanie realizované v centralizovaných referenčných centrách.

Overexpresia *HER2* je prítomná pri 10 – 15 % tumorov žalúdka (16 – 18) a stala sa podkladom na zavedenie cieľenej liečby trastuzumabom. Trastuzumab je rekombinantná humanizovaná monoklonálna protilátka proti receptoru *HER2/neu*, ktorá väzbou na tento receptor bráni jeho dimerizácii, čo má za následok blokádu aberrantne aktivovaných signálnych kaskád. Pri karcinóme žalúdka je jeho protinádorový účinok zosilnený v kombinácii s chemoterapiou. Z hľadiska typu karcinómu a jeho lokalizácie sú frekventovanejšie *HER2* pozitívne intestinálne typy karcinómov a karcinómy lokalizované v oblasti junkcie, ako je bližšie uvedené v tabuľke 2.

Klinické štúdie zamerané na liečbu trastuzumabom pri karcinóme žalúdka

V štúdiách fázy II s pokročilým karcinómom žalúdka alebo GEJ a overexpresiou *HER2/neu* dosahovali odpovede na liečbu trastuzumabom s cisplatinou +/- docetaxelom 35 % – 44 %, ako je uvedené v tabuľke 3 (19). Po nich nasledovala veľká registračná štúdia fázy III, ToGA (BO18255), ktorej výsledky boli publikované v roku 2010. Celkovo bolo zahrnutých 584 pacientov, ktorí v minulosti nedostávali liečbu pre *HER2*-pozitívny lokálne pokročilý alebo recidivujúci a/alebo metastatický adenokarcinóm žalúdka alebo GEJ. Liečba pozostávala z kombinácie cisplatiny, kapecitabínu alebo intravenózneho fluoropyrimidínu v porovnaní s rovnakou kombináciou s pridaním trastuzumabu. Iničiálna dávka trastuzumabu bola 8 mg/kg s ďalším pokračovaním v udržiavacej dávke 6 mg/kg raz za tri týždne. Primárnym sledovaným parametrom bolo OS. Trastuzumab s chemoterapiou pri *HER2* pozitivite (populácia s IHC3+ alebo FISH-pozitivita) štatisticky významne predĺžil medián OS o 2,7 mesiaca (HR 0,74; 95 % CI, 0,60 – 0,91; $p = 0,0046$). Liečebné odpovede pri trastuzumabe s chemoterapiou dosiahli 47 % oproti 35 % pri samotnej chemoterapii ($p = 0,0017$). Pri analýze *HER2* statusu bol efekt trastuzumabu významnejší pri IHC3+ alebo IHC2+/FISH-pozitivita, kde sa medián OS v ramene s trastuzumabom predĺžil o 4,2 mesiaca (HR 0,65) oproti samotnej chemoterapii. Nežiaduce účinky boli porovnateľné, pri závažných (stupeň 3 – 4) sa v ramene s trastuzumabom častejšie vyskytovali hnačky (9 % verus 4 %). Incidencia srdcového zlyhania bola rovnaká v oboch skupinách (20).

Na základe výsledkov ToGA štúdie sa testovanie *HER2* statusu v súčasnosti odporúča pri všetkých karcinómoch žalúdka v čase stanovenia iničiálnej diagnózy. Podľa aktuálnych odporúčaní Európskej liekovej agentúry (EMA) je liečba trastuzumabom indikovaná u pacientov s metastatickým tumorom žalúdka, ktorý

vykazuje IHC pozitivitu 3+ alebo IHC pozitivitu 2+ pri súčasnej amplifikácii génu potvrdené prostredníctvom ISH.

Napriek tomu, že liečba trastuzumabom je indikovaná pri metastatickom ochorení, HER2 status je vo väčšine prípadov vyšetrovaný len pri primárnom nádore, keďže metastatické ložiská sú zriedkavo resekované a biopsizované. Konkordancia medzi HER2 statusom primárneho tumoru a metastázy bola zatiaľ predmetom len limitovaného počtu štúdií (21, 22). V prvej z uvedených štúdií bol verifikovaný identický HER2 status pri 49 primárnych tumoroch a ich korenšpondujúcich metastaticky postihnutých lymfatických uzlinách. V štúdii realizovanej Bozzettim et al. (21) bola HER2 amplifikácia pozorovaná pri 10 zo 68 primárnych tumorov (15 %), 4 vzorky z celkového počtu 72 nebolo možné vyhodnotiť z technických príčin. V rámci metastatických lézií boli vhodné na vyšetrenie všetky vzorky, pričom HER2 amplifikácia bola pozorovaná pri 11 z celkového počtu 72 vyšetrených metastáz (15 %). Celková konkordancia teda dosiahla 94,9 %, zaznamenaný bol len jeden prípad diskordancie medzi primárnym tumorom a metastázou, keď amplifikácia nebola verifikovaná v primárnom tumore, ale len v metastatickej lézii. Podobne sa dosiahla aj vysoká celková konkordancia medzi IHC a FISH. V oboch uvedených štúdiách bol stupeň konkordancie medzi primárnou a metastatickou léziou vysoký, čo naznačuje, že HER2 status zostáva v prípade karcinómu žalúdka vo väčšine prípadov nezmenený. Avšak vzhľadom na nízky počet doteraz analyzovaných prípadov nie je v súčasnosti možné stanoviť v tomto smere jednoznačné odporúčania a potrebné sú ďalšie štúdie.

Inhibítory receptorov pre epidermálne rastové faktory (EGFR)

Overexpresia EGFR je pri adenokarcinómoch ezofágu a žalúdka v 27 – 55 %, býva spojená s horšou prognózou (23).

Cetuximab je chimérická IgG1 monoklonová protilátka proti extracelulárnej doméne receptora pre epidermálny rastový faktor (EGFR/ERBB1/HER1). V klinickej štúdii fázy II u predliečených pacientov s neresekabilným adenokarcinómom žalúdka sa cetuximab aplikoval v monoterapii v úvodnej dávke 400 mg/m² a následne 250 mg/m² v týždňových intervaloch. Celkový počet bol 35 pacientov s mediánom času do zlyhania liečby (TTP) 1,6 mesiaca a OS 3,1 mesiaca (24). Monoterapia cetuximabom dokázala minimálnu efektivitu v skupine predliečených pacientov. Veľká randomizovaná štúdia fázy III EXPAND

porovnávala účinnosť prvolíniovej liečby s cisplatinou a kapecitabínom oproti rovnakej kombinácii s navyše pridaným cetuximabom. Zahrnutých bolo 904 pacientov s lokálne pokročilým alebo metastatickým karcinómom žalúdka alebo GEJ. Primárny cieľ bolo prežívanie bez progresie (PFS), ktoré dosiahlo v cetuximabovom ramene 4,4 mesiaca oproti 5,6 mesiaca pri samotnej chemoterapii (HR: 1,09; 95 % CI 0,92 – 1,29; p = 0,32). Cetuximab s chemoterapiou viedol k častejšiemu výskytu závažných nežiaducich účinkov (stupeň 3 – 4) zahŕňajúcich hnačku, hypomagneziémiu, hypomagneziémiu a kožný raš (25).

Obdobné výsledky s anti-EGFR liečbou priniesla štúdia REAL-3 s panitumumabom (plne humanizovaná monoklonová protilátka) u 553 nepredliečených pacientov s metastatickým alebo lokálne pokročilým adenokarcinómom žalúdka a GEJ. Panitumumab sa aplikoval v dávke 9 mg/kg každé tri týždne s modifikovaným režimom EOX (epirubicín 50 mg/m² d1 oxaliplatinu 100 mg/m² d1, kapecitabín 1 000 mg/m² d1 – 21). V ramene bez panitumumabu bol EOX režim v štandardnom dávkovaní (epirubicín 50 mg/m², oxaliplatinu 130 mg/m² a kapecitabín 1 250 mg/m² d1 – 21). Medián OS, čo bol primárne sledovaný parameter, dosiahol s panitumumabom 8,8 mesiaca oproti 11,3 mesiaca pri samotnej chemoterapii (HR 1,37; 95 % CI 1,07 – 1,76; p = 0,013). Pri panitumumabe sa vyskytovali závažné nežiaduce účinky (stupeň 3 – 4), prevažne hnačky, hypomagneziémiu, mukozitída a kožná toxicita (26).

Vzhľadom na uvedené závery štúdií by sa v súčasnosti inhibítory epidermálneho rastového receptora nemali používať v liečbe lokálne pokročilého alebo metastatického karcinómu žalúdka a GEJ u neselektovanej skupiny pacientov.

Lapatinib je duálny inhibítor intracelulárnej tyrozínkinázovej domény receptorov EGFR a HER2. Pri kombinácii lapatinibu (1 250 mg/deň) s kapecitabínom/oxaliplatinou sa v štúdii TRIO-013/LOGIC nedosiahol primárny cieľ, ktorým bolo OS s mediánom 12,2 mesiaca pri lapatinibe oproti 10,5 mesiaca pri sólo chemoterapii (HR 0,91; 95 % CI 0,73 – 1,12). Z detailnejšej analýzy mali prospech z liečby lapatinibom iba pacienti < 60 rokov (HR = 0,69) a ázijská populácia (HR = 0,68). Hnačky a kožná toxicita (stupeň 3) boli frekvencovanejšie v lapatinibovom ramene (27). Štúdia TyTAN bola zameraná na krajiny Ázie, kde sa porovnávala účinnosť lapatinibu s paklitaxelom oproti samotnému paklitaxelu v II. línii liečby HER2 pozitívneho (FISH+, IHC3+) pokročilého karcinómu žalúdka (28). Pridaním lapatinibu sa

nedosiahol štatisticky významný rozdiel v PFS (5,4 mesiaca verus 4,4 mesiaca HR 0,85; 95 % CI 0,663 – 1,13) ani OS (14,0 verus 7,6 mesiaca, HR 0,59; 95 % CI 0,37 – 0,93).

Inhibítory angiogenézy

Blokáda vaskulárneho endoteliálneho rastového faktora (VEGF) predstavuje ďalšiu možnosť cielej liečby. Bevacizumab, monoklonová protilátka anti-VEGF, bol predmetom viacerých klinických štúdií. Najznámejšou je AVAGAST (29) multicentrická fáza III, v ktorej sa porovnávala účinnosť bevacizumabu v dávke 7,5 mg/kg s kapecitabínom a cisplatinou oproti placebu s uvedenou chemoterapiou v I. línii liečby lokálne pokročilého alebo metastatického karcinómu žalúdka a GEJ. Celkovo bolo zaradených 774 pacientov. Bevacizumab s chemoterapiou viedol k signifikantne vyššiemu ORR (46 % verus 37 %) a mediánu PFS (6,7 mesiaca verus 5,3 mesiaca, HR 0,80; 95 % CI 0,68 – 0,93), avšak medián OS nedosiahol štatisticky významné predĺženie 12,1 mesiaca oproti 10,1 mesiaca (HR 0,87; 95 % CI 0,73 verus 1,03). Zaujímavosť je, že sa prežívanie odlišovalo podľa geografických regiónov. Najväčší prínos bevacizumabu na OS bol v americkej populácii, kde sa dosiahol takmer 5-mesačný rozdiel (HR = 0,63).

Ramucirumab (IMC-112B)

Ramucirumab je monoklonálna protilátka, ktorá sa špecificky viaže na extracelulárnu časť receptora pre endotelový rastový faktor (VEGFR-2) inhibujúci väzbu ligandu a aktiváciu receptora. Pri lokálne pokročilom alebo metastatickom karcinóme žalúdka a GEJ sa jeho význam dokázal v II. línii liečby po zlyhaní režimov obsahujúcich flupyrimidín alebo cisplatinu. V štúdii REGARD (30) u 355 predliečených pacientov predĺžil ramucirumab (8 mg/kg à 2 týždne) medián OS oproti placebu o 1,4 mesiaca (HR 0,78; 95 % CI 0,60 – 0,998). Toxicita bola porovnateľná s výnimkou hypertenzie, ktorá sa frekvencovanejšie vyskytovala pri ramucirumabe (16 % verus 8 %). Účinky novej liečby potvrdzuje aj randomizovaná dvojito zaslepená štúdia fázy III RAINBOW, ktorá porovnávala účinnosť kombinácie paklitaxelu s ramucirumabom (8 mg/kg) oproti paklitaxelu s placebom pri metastatickom karcinóme žalúdka alebo GEJ. Zaradených bolo 665 pacientov, ktorí mali progresiu ochorenia počas liečby s cisplatinou a flupyrimidíni v I. línii alebo do 4 mesiacov od jej ukončenia. Pri dvojkombinácii sa pozorovalo štatisticky významné predĺženie mediánu OS o viac ako 2 mesiace (9,63 mesiaca verus 7,36 mesiaca, HR

0,807; 95 % CI 0,678 – 0,962). Takisto v ostatných sledovaných parametroch ako PFS (4,4 mesiaca verzus 2,9 mesiaca) a ORR (28 % verzus 16 %) sa dosiahli lepšie výsledky s kombinovanou liečbou (31). V ramene s ramucirumabom bol zaznamenaný vyšší počet závažných neutropénií (40 % verzus 18,8 %), avšak výskyt febrilnej neutropénie bol porovnateľný (3,1 % verzus 2,4 %). Z ostatných závažných nežiaducich účinkov (3. a vyšší stupeň) sa pri ramucirumabe vyskytovali najmä hypertenzia, anémia, slabosť, bolesti abdomenu a asténia. O tom, či je efektívnejšia monoterapia alebo kombinácia s paklitaxelom, nie sú jednoznačné závery, pretože chýba dostatočné množstvo porovnávacích štúdií. Americký úrad pre kontrolu potravín a liečiv (FDA) registroval v apríli 2014 na základe výsledkov štúdie REGARD ramucirumab v monoterapii na liečbu lokálne pokročilého a/alebo metastatického karcinómu žalúdka alebo GEJ po progresii na predchádzajúcej liečbe zahŕňajúcej fluoropyrimidíny alebo cisplatinu.

Inhibítory tyrozínkináz

Predstavujú najpočetnejšiu skupinu „targetových“ onkologických liekov, sú súčasťou receptorov pre viaceré rastové faktory, ako napríklad VEGFR, EGFR. Jedným z nich je erlotinib, ktorý inhibuje tyrozínkinázovú doménu EGFR. Pri stratifikácii podľa miesta iniciálneho postihnutia u predtým neliečených pacientov pre lokálne pokročilý alebo metastatický karcinóm žalúdka a GEJ sa dosiahol s erlotinibom medián OS 3,5 mesiaca pri nádoroch v oblasti žalúdka a 6,7 mesiaca pri GEJ (32). Ďalším inhibítorom tyrozínkinázovej domény EGFR je gefitinib. V klinickej štúdii fázy III COG (Cancer Oesophagus Gefitinib) sa porovnala účinnosť gefitinibu v dávke 500 mg denne oproti placebo pri skvamocelulárnom karcinóme alebo adenokarcinóme ezofágu a GEJ s dokázanou progresiou na predchádzajúcej chemoterapii. Primárne sledovaný parameter bol medián OS, ktorý je porovnateľný v oboch ramenách (3,73 mesiaca pre gefitinib verzus 3,67 mesiaca pre placebo, HR 0,90). Závažná toxicita pri liečbe gefitinibom bola najmä slabosť (11 %) a diareja (6 %). Gefitinib v II. líniovej liečbe nezlepšuje celkové prežívanie, v súčasnosti nie sú dostupné žiadne prediktívne biomarkery, ktoré by identifikovali skupinu pacientov s benefitom z uvedenej liečby (33). Sorafenib inhibuje niekoľko tyrozínkináz naraz, ako napríklad VEGFR, PDGFR (receptory pre rastový faktor doštičiek), RAF a iné. V prvolíniovej liečbe metastatického alebo lokálne pokročilého karcinómu žalúdka sa v klinickej štúdii fázy II aplikoval v dávke 400 mg 2-krát denne v kombinácii

s doxetaxelom a cisplatinou. Zaradených bolo 44 pacientov s dosiahnutím ORR 41 %, mediánu PFS 5,8 mesiaca a OS 13,6 mesiacov (34). Tolerancia liečby bola dobrá, avšak celkové výsledky štúdie nepotvrdili superioritu sorafenibu v porovnaní s výsledkami starších štúdií pri samotnej liečbe s cisplatinou a docetaxelom.

Inhibítory mTOR

Dráha PI3K-AKT mTOR (mammalian target of rapamycin) sa podieľa na prenose signálov z vonkajšieho prostredia do vnútra bunky, k aktivácii mTOR dochádza pri 60 % karcinómov žalúdka. Everolimus v štúdii vo fáze II v dávke 10 mg/deň u 54 predliečených pacientov s pokročilým karcinómom žalúdka viedol k dosiahnutiu stabilizácie ochorenia v 55 % s PFS 2,8 mesiaca a mediánu OS 10 mesiacov (35). Na základe sľubných výsledkov prebehla klinická štúdia fázy III (GRANITE) s dokázanou progresiou po 1. a 2. línii chemoterapie pre pokročilý karcinóm žalúdka (36). Everolimus sa porovnával s placebom u 665 randomizovaných pacientov v pomere 2 : 1. OS ako primárne sledovaný parameter nepotvrdil superioritu everolimu v uvedenej štúdii (5,39 mesiaca verzus 4,34 mesiaca, HR 0,9; 95 % CI, 0,75 – 1,08; p = 0,1244).

C-MET

C-MET, protoonkogén kódujúci hepatocytárny rastový receptor (HGFR) s tyrozínkinázovou aktivitou, je amplifikovaný pri viacerých nádorových ochoreniach, nevynímajúc karcinóm žalúdka. Zvýšená expresia C-MET koreluje s metastatickým postihnutím a skráteným OS. Rilotumumab (plne humanizovaná monoklonová protilátka, anti-HGFR) sa porovnal v dávke 15 mg/kg alebo 7,5 mg/kg s ECX (epirubicín 50 mg/m² d1, cisplatin 60 mg/m² d1, kapecitabín 625 mg/m² 2-krát denne, d1 – 21) oproti placebo s uvedeným režimom chemoterapie (37). U 121 zaradených pacientov dosiahol medián PFS (primárny cieľ) s rilotumumabom 15 mg/kg medián 5,1 mesiaca, pri dávke 7,5 mg/kg medián 6,8 mesiaca oproti 4,2 mesiaca s placebom (HR 0,69). Závažné nežiaduce účinky z liečby rilotumumabom zahŕňali hlavne neutropéniu (44 % verzus 11 %) a venózy tromboembolizmus (20 % verzus 10 %). Rilotumumab dokázal v kombinácii s ECX režimom oproti placebo vyššiu efektivitu, očakávanými budú výsledky fázy III s MET-pozitívnym karcinómom žalúdka a GEJ.

Záver

Napriek pokrokom v diagnostike s vypracovaním skríningových programov vo vyspelých

krajinách naďalej ostáva väčšina pacientov iniciálne s inoperabilným lokálne pokročilým alebo metastatickým karcinómom žalúdka a GEJ. Systémová chemoterapia zmiernuje symptómy ochorenia a zlepšuje celkové prežívanie oproti najlepšej podpornej liečbe. V snahe optimalizovať stratégiu liečby prebiehajú klinické štúdie s využívaním biologík v monoterapii alebo v kombinácii s chemoterapiou. Trastuzumab zatiaľ, ako jediný, dokázal prínos v I. líniovej liečbe pri HER2 pozitívnom karcinóme žalúdka a GEJ vo zvýšení odpovede na liečbu a takisto v predĺžení mediánu celkového prežívania bez zhoršenej kvality života. Dôležitá je primárna detekcia stavu HER2 s využitím metodiky IHC a FISH, ktorá je možná z resekátu, ako aj z bioptického materiálu získaného endoskopickým vyšetrením. Ramucirumab, anti VEGFR-2, má efektivitu po zlyhaní predchádzajúcej liečby na báze fluoropyrimidínov a cisplatiny. Ostatné štúdie, ktoré zahŕňali anti-EGFR (cetuximab, panitumumab, erlotinib, gefitinib) a anti-VEGF (bevacizumab, sorafenib) v kombinácii s chemoterapiou nedokázali jednoznačný vplyv na prežívanie pri liečbe pokročilého karcinómu žalúdka a GEJ. Lapatinib takisto nepriniesol očakávané výsledky v zlepšení OS v I. a II. línii liečby, a podobne je to s m-TOR inhibítormi u predliečených pacientov. Nevyhnutné sú ďalšie klinické štúdie, ktoré by presnejšie stratifikovali pacientov podľa rizikových faktorov a zreteľnejšie detegovali prínos biologickej liečby.

Literatúra

1. Edge SB, Byrd DR, Compton CC, Fritz AG, Greene FL, Trotti AIII. *AJCC, Cancer staging manual*. 7th. ed. New York: Springer, 2010. 117–121.
2. Wagner AD, Grothe W, et al. Chemotherapy in advanced gastric cancer: a systematic review and meta-analysis based on aggregate data. *J Clin Oncol*. 2006;24:2903–2909. A meta-analysis that showed the benefit of chemotherapy for patients with advanced gastric cancer.
3. 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* 1997;15(1):261–267.
4. Okines AF, Norman AR, McCloud P, et al. Meta-analysis the REAL-2 and ML17032 trials: evaluating capecitabine-based combination chemotherapy and infused 5-fluorouracil-based combination chemotherapy for the treatment of advanced oesophago-gastric cancer. *Ann Oncol*. 2009;20(9):1529–1534.
5. Ajani JA, Moiseyenko VM, Tjulandin S, et al. Clinical Benefit With Docetaxel Plus Fluorouracil and Cisplatin Compared With Cisplatin and Fluorouracil in a Phase III Trial of Advanced Gastric or Gastroesophageal Adenocarcinoma: The V-325 Study Group. *J. Clin. Oncol*. 2007;25:3205–3209.
6. Ajani JA, Rodriguez W, Bodoky G, et al. Multicenter phase III comparison of cisplatin/S-1 with cisplatin/infusional fluorouracil in advanced gastric or gastroesophageal adenocarcinoma study: the FLAGS trial. *J Clin Oncol*. 2010;28(9):1547–1553.
7. Slamon DJ, Godolphin W, Jones LA, et al. Studies of the HER-2/neu proto-oncogene in human breast and ovarian cancer. *Science*. 1989;244:707–712.

8. Koeppen HK, Wright BD, Burt AD, et al. Overexpression of HER2/neu in solid tumours: an immunohistochemical survey. *Histopathology*. 2001;38:96–104.
9. Allgayer H, Babic R, Gruetzner KU, et al. c-erbB-2 is of independent prognostic relevance in gastric cancer and is associated with the expression of tumor-associated protease systems. *J Clin Oncol*. 2000;18:2201–2209.
10. Im SA, Lee KE, Nam E, Kim DY, et al. Potential prognostic significance of p185(HER2) over-expression with loss of PTEN expression in gastric carcinomas. *Tumori*. 2005;91:513–521.
11. Shinohara H, Morita S, Kawai M, et al. Expression of HER2 in human gastric cancer cells directly correlates with antitumor activity of a recombinant disulfide-stabilized anti-HER2 immunotoxin. *J Surg Res*. 2002;102:169–177.
12. Barros-Silva JD, Leitao D, Afonso L, et al. Association of ERBB2 gene status with histopathological parameters and disease-specific survival in gastric carcinoma patients. *Br J Cancer*. 2009;100:487–493.
13. Hofmann M, Stoss O, Shi D, Buttner R, van de Vijver M, Kim W, et al. Assessment of a HER2 scoring system for gastric cancer: results from a validation study. *Histopathology*. 2008;52:797–805.
14. Takehana T, Kunitomo K, Kono K, et al. Status of c-erbB-2 in gastric adenocarcinoma: a comparative study of immunohistochemistry, fluorescence in situ hybridization and enzyme-linked immuno-sorbent assay. *Int J Cancer*. 2002;98:833–837.
15. Kim MA, Jung EJ, Lee HS, et al. Evaluation of HER-2 gene status in gastric carcinoma using immunohistochemistry, fluorescence in situ hybridization, and real-time quantitative polymerase chain reaction. *Hum Pathol*. 2007;38:1386–1393.
16. Gravalos C, Jimeno A. HER2 in gastric cancer: a new prognostic factor and a novel therapeutic target. *Ann Oncol*. 2008;19:1523–1529.
17. Hofmann M, Stoss O, Shi D, Buttner R, van de Vijver M, Kim W, et al. Assessment of a HER2 scoring system for gastric cancer: results from a validation study. *Histopathology*. 2008;52:797–805.
18. Chung HC, Bang YJ, Xu JM, et al. *Human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) in gastric cancer (GC): results of the ToGA trial screening programme and recommendations for HER2 testing*. ECCO Abstract 6511, Vol. 34; Berlin: Germany, 2009.
19. Fornaro L, Lucchesi C, Caparelli C, Vasile E, Caponi S, Gionochi L, Masi G, Falcone A. AntiHER agents in gastric cancer: from bench to bedside. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol*. 2011;8:369–383.
20. 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 Oct 16;376(9749):687–697.
21. Marx AH, Tharun L, Muth J, et al. HER-2 amplification is highly homogenous in gastric cancer. *Hum Pathol*. 2009;40:769–777.
22. Bozzetti C, Negri FV, Lagrasta CA, et al. Comparison of HER2 status in primary and paired metastatic sites of gastric carcinoma. *Br J Cancer*. 2011;104:1372–1376.
23. Kim MA, Lee HS, Lee HE, Jeon YK, Yang HK, Kim WH. EGFR in gastric carcinomas: prognostic significance of protein overexpression and high gene copy number. *Histopathology*. 2008;52:738–746.
24. Chan JA, Blazskowski LS, Enzinger PC, et al. A multicenter phase II trial of single agent cetuximab in advanced gastric and esophageal adenocarcinoma. *Ann J Oncol*. 2011;22(6):1367–1373.
25. Lordic F, Kang YK, Chung HC, et al. Capecitabine and cisplatin with or without cetuximab for patients with previously untreated advanced gastric cancer (EXPAND): a randomised open-label phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2013;14(6):490–499.
26. Waddell T, Chau I, Cunningham D, et al. Epirubicin, oxaliplatin, and capecitabine with or without panitumumab for patients with previously untreated advanced oesophagogastric cancer (REAL 3): a randomised, open-label phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2013;14(6):481–489.
27. Hecht JR, Bang YJ, Qin S, et al. Lapatinib in combination with capecitabine plus oxaliplatin (CapeOx) in HER2-positive advanced or metastatic gastric, esophageal, or gastroesophageal adenocarcinoma (AC): The TRIO-013/LOGIC Trial. *J Clin Oncol*. 2013; 31 (suppl. Abstr LBA4001).
28. Bang YJ, et al. A randomized, open-label, phase III study of lapatinib in combination with weekly paclitaxel versus weekly paclitaxel alone in the second-line treatment of HER2-amplified advanced gastric cancer (AGC) in Asian population: Tytan study. *J Clin Oncol*. 2012; Suppl 34, Abstr 11.
29. Ohtsu A, Shah MA, Van Cutsem E, et al. Bevacizumab in combination with chemotherapy as first-line therapy in advanced gastric cancer: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III study. *J Clin Oncol*. 2011;29:3968–3976.
30. 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 Oncology*. 2014;383(9911):31–39.
31. Wilke H, Van Cutsem E, Cheul Oh S, Bodoky G, et al. RAINBOW: A global, phase III, randomized, double-blind study of ramucirumab plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel in the treatment of metastatic gastroesophageal junction (GEJ) and gastric adenocarcinoma following disease progression on first-line platinum- and fluoropyrimidine-containing combination therapy rainbow IMCL CP 12-0922 (4T-IE-JVBE). *J Clin Oncol*. 2014; 32 (suppl 3; abstr LBA7).
32. Dragovic T, McCoy S, Fenoglio-Preiser CM, Wang J, et al. Phase II trial of erlotinib in gastroesophageal junction and gastric adenocarcinomas: SWOG 0127. *J Clin Oncol*. 2006;24:4922–4927.
33. Dutton SJ, Ferry DR, Blazeby JM, Abbas H, Dahle-Smith A, Mansoor W, et al. Gefitinib for oesophageal cancer progressing after chemotherapy (COG): a phase 3, multicentre, double-blind, placebo-controlled randomised trial. *Lancet Oncology*. 2014;15(8):894–904.
34. Sun W, Powell M, O'Dwyer PJ, Catalano P, et al. Phase II study of sorafenib in combination with docetaxel and cisplatin in the treatment of metastatic or advanced gastric and gastroesophageal junction adenocarcinoma: ECOG 5203. *J Clin Oncol*. 2010;28:2947–2951.
35. Doi T, Muro K, Boku N, et al. Multicenter phase II study of everolimus in patients with previously treated metastatic gastric cancer. *J Clin Oncol*. 2010;28:1904–1910.
36. Van Cutsem E, Yeh K, Bang Y, Shen L, Ajani JA, et al. Phase III trial of everolimus (EVE) in previously treated patients with advanced gastric cancer (AGC): GRANITE-1. *J Clin Oncol*. 2012; 4, LBA3.
37. Iveson T, C Donehower R, Davidenko I, Tjulandin S, Dep-tala A, Harrison M, et al. Rilotumumab in combination with epirubicin, cisplatin, and capecitabine as first-line treatment for gastric or oesophagogastric junction adenocarcinoma: an open-label, dose de-escalation phase 1b study and a double-blind, randomised phase 2 study. *Lancet*. 2014;23:1470–2045.

MUDr. Vanda Ušáková, PhD.

Interná onkologická klinika
Onkologický ústav sv. Alžbety
Heydukova 10, 812 50 Bratislava
vanda.usakova@ousa.sk

