

Cílená léčba u pokročilého karcinomu žaludku – novinky v léčbě karcinomu žaludku

Andrea Jurečková, Michaela Všianská

Klinika komplexní onkologické péče, Masarykův onkologický ústav, Brno

Tento článek si klade za cíl shrnout přehled nových cílených léčiv používaných v léčbě pokročilého karcinomu žaludku a gastroezofageální junkce. Jejich účinnost je zatím předmětem mnoha klinických studií po celém světě. Poslední výzkumy ukazují, že tento typ malignity představuje heterogenní skupinu nádorů, které se liší expresí buněčných signálních molekul. Nová cílená léčiva nemají výraznější toxicitu než standardní cytostatika a jejich efektivita byla prokázána u řady jiných typů nádorů.

Klíčová slova: pokročilý karcinom žaludku, cílená léčba, trastuzumab, bevacizumab, lapatinib.

Targeted therapy in locally advanced gastric carcinoma – new trends in treatment

This article is aimed to summarize new targeted therapy used for treatment of advanced cancer of stomach and gastroesophageal junction. Their efficacy is being tested in numerous clinical trials worldwide. Recent findings have suggested that this type of malignancy is considered as a group of heterogenous tumors that differ in the expression of cell-signalling molecules. Toxicities of new targeted therapy do not overlap those of cytotoxic agents and their effectivity was approved in other types of tumors.

Key words: advanced gastric cancer, targeted therapy, trastuzumab, bevacizumab, lapatinib.

Onkologie 2012; 6(1): 24–27

Úvod

Karcinom žaludku je celosvětově druhou nejčastější příčinou úmrtí na nádorové onemocnění. Jeho incidence podléhá geografické variabilitě. Zatímco v Japonsku je přibližně 50 % karcinomů žaludku diagnostikováno v časném stadiu, v západním světě pouhých 27 %. V posledních třech desetiletích je pozorován nárůst incidence adenokarcinomů v oblasti gastroezofageální junkce (GEJ) a kardie. Bohužel většina pacientů v naší klinické praxi (přibližně 80 %) přichází již s lokálně pokročilým či metastatickým onemocněním. Jejich prognóza je velmi špatná – pětileté přežití se pohybuje okolo 5–20 % s průměrnou délkou přežití kratší než 1 rok (1).

Terapie pokročilého onemocnění

Paliativní chemoterapie hraje zásadní roli v léčbě pokročilého karcinomu žaludku. Její benefit byl potvrzen metaanalýzou řady klinických studií – jedná se především o prodloužení přežití ve srovnání s BSC o 6 měsíců (HR 0,39, 95 % CI: 0, 28–0,52), zlepšení kvality života spolu s lepší kontrolou symptomů (2). Přestože v klinických studiích byla testována celá řada chemoterapeutických režimů, dosud neexistuje mezinárodně akceptovaný standard péče. V Evropě a USA jsou nejčastěji používány léčebné režimy založené na kombinaci fluoropyrimidinu a platinového derivátu – například často používaný a dobře tolerovaný režim cisplatina/5-fluorouracil kontinuálně – s případným přidáním třetího léku, kterým může být taxan či antracyklin. Alternativně

lze podat i kombinaci etoposidu/fluorouracilu/leukovorinu. V tuto chvíli neexistuje standardní režim ani druhé či třetí linie, lékem druhé volby je např. irinotecan. Stále se hledají nové léčebné metody s přijatelným profilem toxicity, které by pozitivně ovlivnily nepříznivou prognózu pacientů s tímto závažným onemocněním.

Trastuzumab v léčbě pokročilého karcinomu žaludku

Jedním z významných terapeutických cílů je lidský receptor 2 pro epidermální růstový faktor (HER2 nebo ERBB2). Aktivace receptoru je spuštěna jeho dimerizací. Tím je zahájen sled dějů, které u nádorových buněk stimulují proliferaci, invazivitu a inhibují apoptózu. Protein HER2/neu je kódován genem, lokalizovaným na chromozomu 17q21. Amplifikace genu vede k overexpresi proteinu v buněčné membráně. Tato HER2 amplifikace či overexprese byla prokázána u karcinomu prsu, kde koreluje se špatnou prognózou, ale také u nádorů žaludku, vaječníků, slinných žláz, prostaty, plic a dalších (3, 4). Exprese závisí na histologii a primární lokalizaci tumoru. Tyto rozdíly byly potvrzeny ve studii ToGA, která byla zaměřena na pacienty s karcinomem žaludku. Z celkového souboru pacientů byla u 22 % potvrzena pozitivita HER2 (z toho 34 % intestinální typ, 6 % difúzní typ a 20 % smíšený typ, $p < 0,001$). Vyšší výskyt byl zaznamenán u tumorů GEJ 34 % ve srovnání se zbytkem žaludku 20 % (5). Role HER2 jako prognostického faktoru je kontroverzní – některé menší studie sice prokázaly přímou souvislost

mezi overexpresí HER2 a špatnými výsledky (6–8), ale největší studie (Grabsch, et al) v souboru 924 pacientů ukázala, že HER2 exprese nemá vliv na výsledky léčby u karcinomu žaludku (9).

Hodnocení HER2 stavu je zásadním krokem k výběru pacientů, kterým by mohla přinést benefit léčba trastuzumabem. HER2 testování se provádí standardně jako u karcinomu prsu 2 metodami: imunohistochemicky (IHC) a fluorescenční in situ hybridizací (FISH). Avšak skórovací systém pro HER2 u karcinomu prsu nelze automaticky aplikovat u karcinomu žaludku, což se potvrdilo právě ve výše zmíněné studii ToGA (na 168 vzorcích od pacientů) (10). Konkordance mezi FISH a IHC byla pozorována v 93,5 % ze 168 vzorků, avšak 11 vzorků FISH+ bylo IHC negativních (IHC 0 nebo 1+) nebo nejednoznačných (IHC 2+). Diskrepance zřejmě souvisí s nekompletní membránovou imunoreaktivitou a vyšší heterogenitou u nádorů žaludku ve srovnání s nádory prsu. Byl tedy vytvořen modifikovaný IHC skórovací systém pro karcinom žaludku – viz tabulka 1 (11). Pouze pacienti s overexpresí HER2 IHC 3+ nebo IHC2+, kteří jsou současně FISH+, jsou vhodní pro léčbu trastuzumabem. Na základě tohoto doporučení jde o přibližně 15 % pacientů s karcinomem žaludku.

Trastuzumab je rekombinatní humanizovaná IgG1-kappa monoklonální protilátka proti receptoru HER2/neu, která vazbou na tento receptor brání jeho dimerizaci, což má za následek blokádu aberantně aktivovaných signálních kaskád. Jeho protinádorový účinek u karcinomu žaludku je zesílen v kombinaci s chemoterapií

Tabulka 1. Imunohistochemické skóre HER2 u karcinomu žaludku a GEJ podle typu diagnostického vzorku (podle 11)

	Způsob barvení chirurgického vzorku	Způsob barvení bioptického vzorku	Hodnocení zvýšené exprese HER2
0	Žádná reaktivita nebo membránová reaktivita u <10 % nádorových buněk	Žádná reaktivita a žádná membránová reaktivita nádorových buněk	Negativní
1+	Mírná nebo naznačená membránová reaktivita u ≥ 10 % nádorových buněk, reaktivita pouze na části membrány	Shluk nádorových buněk s mírnou nebo naznačenou membránovou reaktivitou nezávisle na procentu barvených nádorových buněk	Negativní
2+	Slabá nebo střední reaktivita celé bazolaterální nebo laterální membrány u ≥ 10 % nádorových buněk	Shluk buněk se slabou nebo střední reaktivitou celé bazolaterální nebo laterální membrány nezávisle na procentu barvených nádorových buněk	Nejednoznačné
3+	Silná reaktivita celé bazolaterální nebo laterální membrány u ≥ 10 % nádorových buněk	Shluk buněk se silnou reaktivitou celé bazolaterální nebo laterální membrány nezávislý na procentu barvených nádorových buněk	Pozitivní

paklitaxelem, docetaxelem, capecitabinem, cisplatinou či irinotecanem (12, 13).

Klinické studie zaměřené na trastuzumab u karcinomu žaludku

Cortéz-Funes, a kol. (14) zařadil do studie fáze II 21 pacientů s pokročilým karcinomem žaludku nebo GEJ a overexpresí HER2/neu. Léčba byla kombinovaná s cisplatinou v třítydenním režimu. Celková odpověď na léčbu činila 35 % (u 17 hodnotitelných pacientů). Vliv na přežití dosud není znám. Nebyla popsána toxicita gr. IV.

První randomizovanou studií fáze III byla studie ToGA (10), do níž bylo zahrnuto celkem 584 nemocných. Pacienti s pokročilým inoperabilním karcinomem žaludku – tj. recidivující a/nebo metastatickým – byli léčeni v experimentálním rameni chemoterapií 1. linie na bázi fluorouracilu nebo capecitabinu a cisplatinu (6 cyklů á 3 týdny) v kombinaci s trastuzumabem, ve srovnávacím rameni pak bez tohoto preparátu. Výsledky ukazují zlepšení mediánu přežití v kombinovaném rameni (13,8 vs. 11,1 měsíců, $p = 0,0048$; HR 0,74), přežití bez relapsu onemocnění (PFS) činilo 6,7 vs. 5,5 měsíců ve prospěch trastuzumabu. Celková odpověď na léčbu byla 47,3 % v rameni s trastuzumabem oproti 34,5 % v rameni se samotnou chemoterapií. Bezpečnostní profil byl v obou skupinách srovnatelný. Nemocní s karcinomy HER-2 IHC2+/FISH+ nebo IHC3+ léčení trastuzumabem měli delší přežití proti pacientům se samotnou chemoterapií (16 vs. 11,8 měsíce, HR 0,65, 95% CI 0,51–0,83).

Další látky působící proti receptorům rodiny EGFR/ERBB/HER Cetuximab (Erbitux®)

Cetuximab je chimérická IgG1 monoklonální protilátka proti extracelulární doméně receptoru pro epidermální růstový faktor (EGFR/ERBB1/HER1). Působí jako kompetitivní inhibitor přirozených ligandů receptoru.

V klinické studii fáze II (15) u předléčených pacientů s neresekabilním adenokarcinomem

jícnu nebo žaludku byl podáván cetuximab v monoterapii v obvyklých dávkách. Zařazeno bylo 35 pacientů, avšak jen 3 pacienti dosáhli léčebné odpovědi, medián do progresu činil 1,6 měsíců a medián celkového přežití 3,1 měsíců. Cetuximab v monoterapii u předléčených pacientů má tedy minimální klinický efekt.

Velká klinická studie EXPAND (16) je multicentrická randomizovaná studie fáze III hodnotící účinnost cetuximabu v kombinaci s cisplatinou a capecitabinem v 1. linii léčby pacientů s pokročilým/metastatickým adenokarcinomem žaludku a GEJ. Primárním cílem studie je přežití bez známek progresu. Nábor do studie byl ukončen v roce 2010, zařazeno bylo celkem 870 pacientů ze 185 center po celém světě. Výsledky zatím nebyly publikovány.

Lapatinib (Tyverb®)

Lapatinib je orální tyrozinkinázový inhibitor s duálním účinkem proti receptorům pro epidermální růstový faktor (EGF): EGFR/ErbB1/HER1 a ErbB2/HER2/neu. V preklinických studiích vedl lapatinib k inhibici růstu buněčných linií HER-2 pozitivního karcinomu žaludku bez souvislosti s expresí EGFR proteinu.

U asijské populace právě probíhá otevřená randomizovaná klinická studie fáze III – lapatinib a paclitaxel u ErbB2+ karcinomu žaludku (TYTAN). Jedná se o léčbu ve 2. linii, primárním cílem je celkové přežití a plánováno je zařazení 260 nemocných z 5 asijských zemí.

Další aktuálně otevřenou klinickou studií fáze III je LOGIC, do níž bude zařazeno 410 pacientů s HER2+ pokročilým karcinomem žaludku a GEJ. Léčebné schéma odpovídá kombinaci oxaliplatinu a capecitabinu s lapatinibem nebo placebem.

Multikinázové inhibitory

V rámci klinických studií fáze I/II je testován sunitinib, sorafenib a axitinib v kombinaci s chemoterapií u pokročilého karcinomu žaludku.

Jiné možnosti cílené léčby u pokročilého karcinomu žaludku a GEJ

Blokáda vaskulárního endoteliálního růstového faktoru (VEGF) představuje další možnost cílené léčby. Exprese VEGF byla nalezena až u 51 % karcinomů žaludku. Je spojena s vyšším rizikem relapsu onemocnění a kratším přežitím, což bylo prokázáno v řadě prací. Neutralizace VEGF komplexně blokuje novotvorbu cév v nádoru a jeho růst.

Bevacizumab (Avastin®)

Becizumab je humanizovaná monoklonální protilátka proti VEGF.

V rámci klinické studie fáze II z Memorial Sloan Kettering Cancer Center (Shah a kol.) (17) bylo léčeno 47 pacientů s metastatickým karcinomem žaludku nebo GEJ režimem s cisplatinou, irinotecanem a bevacizumabem. Léčebné odpovědi dosáhlo 34 nemocných, medián doby do progresu odpovídal 8,3 měsícům a medián přežití 12,3 měsícům.

Multicentrická studie fáze III AVAGAST (18) zkoumala účinnost kombinované léčby capecitabine s cisplatinou a bevacizumabem nebo placebem v 1. linii léčby pokročilého karcinomu žaludku. Zařazeno bylo 774 pacientů. Celková odpověď na léčbu činila 46 % pro rameno s bevacizumabem vs. 37,4 % pro samotnou chemoterapii. Medián doby do progresu činil 6,7 měsíců vs. 5,3 měsíců ve prospěch bevacizumabu ($p = 0,0037$). Nedošlo však k signifikantnímu prodloužení doby přežití, což byl primární cíl studie (12,1 měsíců u bevacizumabu vs. 10,1 měsíců u chemoterapie, HR 0,87; $p = 0,1002$). Zajímavé je, že přežití se lišilo podle zeměpisných regionů.

IMC-1121B (ramucirumab drug-product)

Jedná se o rekombinantní lidskou monoklonální protilátku imunoglobulin G, která se specificky váže na extracelulární doménu VEGFR-2. Blokuje vazbu ligandu VEGF na receptor VEGFR-2 a tím inhibuje aktivaci, proliferaci a migraci lidských endoteliálních buněk.

Momentálně probíhá dvojité zaslepená klinická studie fáze III srovnávající IMC-1121B a nejlepší podpůrnou péči (BSC) vs. placebo a BSC v léčbě metastatického karcinomu žaludku a GEJ progredujícího po 1. linii léčby na bázi cisplatinu nebo fluoropirimidinů.

mTOR inhibitory

Dráha PI3K-AKT-mTOR (mammalian target of rapamycin) se podílí na přenosu signálů z vnějšího prostředí a nitra buňky. Ovlivňuje buněčný růst, proliferaci, apoptózu, angiogenezi a jiné pochody v buňkách. K aktivaci mTOR dochází u 60–64 % karcinomů žaludku.

Ve světě aktuálně probíhá multicentrická klinická studie fáze III (GRANITE-1) u pacientů s karcinomem žaludku, kteří jsou předlěčeni chemoterapií a ve 2. nebo 3. linii léčby užívají temsirolimus vs. placebo.

Závěr

Navzdory pokrokům v oblasti diagnostiky, chirurgických technik, chemoterapie a radioterapie zůstává prognóza nádorů žaludku velmi nepříznivá a celkové přežití v případě pokročilého onemocnění nepřesahuje 1 rok. V rámci klinických studií je zkoumáno mnoho molekul cílených proti specifickým buněčným strukturám. Trastuzumab zatím jako jediná cílená molekula prokázal v randomizované klinické studii u HER2 pozitivního karcinomu žaludku mírné, avšak klinicky signifikantní zlepšení odpovědi na léčbu i přežití, aniž by došlo k negativnímu ovlivnění kvality života nemocných.

Literatura

1. De Vita F, Giuliani F, Silvestris N, et al. Human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) in gastric cancer: a new therapeutic target. *Cancer Treatment Reviews* 36S3 (2010).
2. Wagner AD, Grothe W, Haerting J, et al. Chemotherapy in advanced gastric cancer: a systematic review and meta-analysis based on aggregate data. *J Clin Oncol* 2006; 24: 2903–9. A meta-analysis that showed the benefit of chemotherapy for patients with advanced gastric cancer.
3. Meza-Junco J, Au HJ, Sawyer MB. Trastuzumab for gastric cancer. *Expert opinion Biol. Therapy* 2009; 9(12): 1543–1551.
4. Rose JS, Bekaii-Saab TS. New developments in the treatment of metastatic gastric cancer: focus on trastuzumab. *Onco Targets and Therapy* 2011; 4: 21–26.
5. 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: 4991–4997.
6. Ajani JA, Moiseyenko VM, Tjulandin S, et al. Quality of life with docetaxel plus cisplatin and fluorouracil compared with cisplatin and fluorouracil from a Phase III trial for advanced gastric or gastroesophageal adenocarcinoma: the V-325 Study Group. *J Clin Oncol* 2007; 25: 3210–3216.
7. Bouche O, Raoul JL, Bonnetain F, et al. Randomized multicenter Phase II trial of a biweekly regimen of fluorouracil and leucovorin (LV5FU2), LV5FU2 plus cisplatin, or LV5FU2 plus irinotecan in patients with previously untreated metastatic gastric cancer: A Fe' de' ration Francophone de Cance' rologie Digestive Group Study—FFCD 9803. *J Clin Oncol* 2004; 22: 4319–4328.
8. Moehler M, Eimermacher A, Siebler J, et al. Randomized Phase II evaluation of irinotecan plus high-dose 5-fluorouracil and leucovorin (ILF) versus 5-fluorouracil, leucovorin, and etoposide (ELF) in untreated metastatic gastric cancer. *Br J Cancer* 2005; 92: 2122–2128.
9. Grabsch H, Sivakumar S, Gray S, et al. HER2 expression in gastric cancer: Rare, heterogeneous and of no prognostic value – conclusions from 924 cases of two independent series. *Cell Oncol* 2010; 32: 57–65.
10. Van Cutsem E, Kang Y, Chung H, et al. Efficacy results from the ToGA trial: A phase III study of trastuzumab added to standard chemotherapy in firstline human epidermal growth factor receptor 2-positive advanced gastric cancer. *J Clin Oncol* (Meeting Abstracts) 2009; 27(15S): LBA4509.
11. Hofmann M, Stoss O, Shi D, et al. Assessment of a HER2 scoring system for gastric cancer: results from a validation study. *Histopathology* 2008; 52: 797–805.
12. Fujimoto-Ouchi K, Sekiguchi F, Yasuno H, et al. Antitumor activity of trastuzumab in combination with chemotherapy in human gastric cancer xenograft models. *Cancer Chemother Pharmacol* 2007; 59: 795–805.
13. Kim SY, Kim HP, Kim YJ, et al. Trastuzumab inhibits the growth of human gastric cancer cell lines with HER2 amplification synergistically with cisplatin. *Int J Oncol* 2008; 32: 89–95.
14. Cortés-Funes H, Rivera F, Alés I, et al. Phase II of trastuzumab and cisplatin in patients with advanced gastric cancer with HER2/neu overexpression/amplification. 2007 ASCO Annual Meeting Proceedings. *J Clin Oncol* 2007; 25(18s): abstract 4613.
15. Chan JA, Blazskowsky LS, Enzinger PC. A multicenter phase II trial of single-agent cetuximab in advanced gastric and esophageal adenocarcinoma. *Am J Oncol* 2011; 22(6): 1367–1373. Epub 2011 Jan 7.
16. Erbitux in combination with Xeloda and cisplatin in advanced esophago-gastric cancer, Multicenter, open label, randomized controlled study (EXPAND), Merck Serono.
17. Shah MA, Ramanathan RK, Ilson DH, et al. Multicenter phase II study of irinotecan, cisplatin and bevacizumab in patients with metastatic gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma. *J Clin Oncol* 2006; 24: 5201–5206.
18. 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.

Článek přijat redakcí: 12. 12. 2011

Článek přijat k publikaci: 30. 1. 2011

MUDr. Andrea Jurečková

Klinika komplexní onkologické péče

Masarykův onkologický ústav

Žlutý kopec 7, 656 53 Brno

jureckova@mou.cz