

Nové léky v léčbě karcinomu žaludku

Radka Obermannová¹, Kristýna Melichárková², Rostislav Vyzula¹

¹Klinika komplexní onkologické péče, MOU a LF MU v Brně

²Klinika dětské onkologie LF MU a FN Brno

Karcinom žaludku je celosvětově třetí nejčastější příčinou úmrtí na nádorové onemocnění. Ačkoliv má incidence i mortalita v posledních letech klesající tendenci, prognóza metastatického onemocnění je velmi vážná s téměř nulovým pětiletým přežitím. Cílená léčba nabízí nové možnosti v léčbě karcinomu žaludku. Dosud jedinými, v praxi používanými cílenými léky v případě metastatického onemocnění, jsou trastuzumab a ramucirumab. Trastuzumab je monoklonální HER2 protilátka, která vedla v kombinaci s chemoterapií v první linii k prodloužení přežití pacientů s metastatickým karcinomem žaludku. Aktuálně probíhají klinické studie ve dvou liniích metastatického onemocnění. V první linii se dvěma HER2 protilátkami trastuzumabem a pertuzumabem a v druhé linii s T-DM1, konjugátem HER2 protilátky s emtansinem. Význam HER2 inhibice v perioperačním podání je předmětem probíhající klinické studie INNOVATION, jejíž cílem je definovat přínos HER2 léčby u pacientů podstupujících radikální chirurgický výkon. Dalším, v praxi používaným cíleným lékem, je ramucirumab. Ramucirumab, monoklonální protilátka proti VEGF-2 receptoru, je účinný v druhé linii léčby metastatického karcinomu žaludku a to jak samostatně, tak v kombinaci s paklitaxelem. Přínos ostatních receptorových tyrozinkináz jako je EGFR, MET a FGFR v léčbě karcinomu žaludku dosud nebyl jasně definován. Řada studií s tyrozinkinázovými inhibitory neprokázala účinnost. Optimální volba lék – pacient dosud není jasná. Imunoterapie, obzvláště léčba checkpoint inhibitory, prožívá dynamický rozvoj napříč onkologickými diagnózami. Zatímco se v případě maligního melanomu a nemalobuněčného karcinomu plic použití checkpoint blokády etablovalo do klinické praxe, u nádoru žaludku teprve probíhají klinické fáze II/III a výsledky jsou očekávány. Článek shrnuje přehled moderních cílených léků, které byly testovány a jsou používány, vstupují nebo mají potenciál vstoupit do klinické praxe.

Klíčová slova: karcinom žaludku, cílená léčba, klinická praxe.

New agents for treatment of gastric cancer

Gastric cancer is the third most common cause of cancer death worldwide. Although the overall incidence and mortality of this disease have dramatically declined over the last few decades, the prognosis remains poor with the five year overall survival rate approaching zero. Targeted therapy may offer new possibilities for the treatment of gastric cancer. Only two targeted agents have reached common use in a metastatic setting: trastuzumab and ramucirumab. Trastuzumab monoclonal HER2 antibody used in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone, demonstrated a significant increase in overall survival in HER2 positive patients treated in first line therapy. Ongoing trials are investigating the efficacy of the combination of the two anti-HER2 monoclonal antibodies trastuzumab plus pertuzumab in first-line advanced gastric cancer and the antibody-cytotoxic drug conjugate trastuzumab-emtansine (TDM-1) in second-line advanced gastric cancer. INNOVATION is an ongoing phase III trial which should determine the benefit of HER2 treatment in a perioperative setting. Ramucirumab, a fully humanized monoclonal antibody against VEGFR-2, also entered into clinical practice and is effective in second-line gastric cancer given either alone or in combination with paclitaxel. The role of the other receptor tyrosine kinases, such as EGFR, MET and FGFR for drug therapy in gastric cancer remains to be determined. Agents targeting these other tyrosine kinase receptors have been widely tested and large scale studies with the corresponding inhibitors were unsuccessful. The optimal drug/patient choice is challenging and should be elucidated. Choosing the optimal drug for a specific patient is challenging and requires further research to be better understood. Immunotherapy, especially the immune checkpoint blockade is gradually becoming integrated into clinical practice. While immunotherapy is effective in treating tumors like melanoma and non-small cell lung cancer, its effectiveness in treating gastric cancer has yet to be determined: Phase II/III clinical trials in gastrointestinal and gastric cancers are still ongoing. The article summarizes modern targeted agents, which have already been tested, are in clinical use or could enter into clinical practice.

Key words: gastric cancer, targeted therapy, clinical practice.

Onkologie 2015; 9(6): 277–281

Úvod

Karcinom žaludku je v České republice onemocnění s nízkou incidencí ale vysokou mortalitou. Dle údajů SVOD z roku 2012 onemocní ročně 14,63/100 000 obyvatel (1). V celosvětovém měřítku zaujímá karcinom žaludku 9% z příčin úmrtí na nádorové choroby (2). Důvodem je absence screeningu ve většině zemí (vyjma asijských), pozdní záchyt a významná heterogenita

tohoto onemocnění. Téměř 2/3 pacientů jsou v době diagnózy zachyceni v inkurabilním lokálně pokročilém či metastatickém stadiu. Ačkoliv v posledních deseti letech došlo k mírnému prodloužení přežití pacientů s metastatickým onemocněním použitím kombinace standardních cytostatik, jedná se stále o nemoc s velmi špatnou prognózou a kombinovaná léčba chemoterapií vedla k mediánu přežití (mOS)

okolo 12 měsíců (3, 4, 5). S pokroky v molekulární analýze nádorů a rozvojem stanovení prediktorů léčebné odpovědi, byla testována řada molekulárních cílených léků i u karcinomu žaludku. Na základě publikovaných dat je však jejich vstup do klinické praxe velmi limitován. V rámci rozvoje personalizované medicíny je trastuzumab dosud jediným cíleným lékem v klinické praxi, který má stanoven léčebný prediktor. Druhým cíleným

Tabulka 1. Cílené léky testované u karcinomu žaludku

Dráha	Testovaný lék	Klinická studie	Linie léčby	Výsledek
MET	onartuzumab	MetGastric	I.	zastavena
	rilotumab	RILOMET	I.	zastavena
	AMG 337	Fáze I/II	II./III.	zastavena
HER2	pertuzumab	JACOB	I.	probíhá
	TDM 1	GATSBY	II.	probíhá
	trastuzumab	HELOISE	I.	negativní
	lapatinib	LoGIC/TyTAN	I./II.	negativní
EGFR	panitumumab	REAL3	I.	negativní
	cetuximab	EXPAND/RT0G0436	I./neoadjuvantní	probíhá
Angiogeneze	bevacizumab	AVAGAST/MAGIC- B	I./neoadjuvantní	probíhá
	ramucirumab	REGARD/RAINBOW	II.	pozitivní
	regorafenib	INTEGRATE	I	negativní
	apatinib	Apatinib	III.	probíhá
STAT3	BBI608	BRIGHTER	II.	probíhá
Imunitní checkpoints	PD-L1	MSB0010718C (fáze I)	II., III.	probíhá
	PD-1	Pembrolizumab (fáze I)	II., III	probíhá

lékem, který je recentně k dispozici v druhé linii léčby metastatického onemocnění, je VEGFR-2 monoklonální protilátka ramucirumab.

HER2 cílená léčba

V roce 2010 byla publikována studie fáze III **ToGA** (Trastuzumab for Gastric Cancer) (6), která demonstrovala účinnost trastuzumabu u HER2 pozitivních pacientů s karcinomem žaludku a gastroezofageální junkce (GEJ). Protein HER je kódován HER2/neu onkogenem a patří do HER2 rodiny tyrozinkinázových receptorů. Tyto receptory hrají ústřední roli v regulaci řady buněčných procesů jako je růst, přežití a migrace buněk. Jsou tedy vhodným kandidátem k použití molekulárně cílené terapie. HER2 overexprese je vyjádřena u 6–35 % karcinomů žaludku a vykazuje značnou heterogenitu v závislosti na lokalizaci a histologii (7). Vyšší HER2 pozitivita je popisována u karcinomu GEJ než u karcinomu žaludku (32 % vs. 18 %). Významný rozdíl overexprese pozorujeme i mezi intestinálním a difúzním karcinomem. Zatímco u intestinálního karcinomu, je HER2 overexprimován cca u 12–27 %, v případě difúzního karcinomu se jedná o 2–6 % nádorů (8). Na rozdíl od karcinomu prsu nemá HER2 overexprese u karcinomu žaludku jednoznačně prognostický význam (9, 10, 11).

Do studie **ToGA** bylo randomizováno 594 pacientů do ramene s 5-FU nebo kapecitabinem a cisplatinou s trastuzumabem každé 3 týdny do celkového počtu 6 cyklů, nebo se samotnou chemoterapií. Ve studii bylo 22,1 % pacientů HER2 pozitivních. Přidání trastuzumabu k chemoterapii znamenalo statisticky signi-

fikantní prodloužení PFS (6,7 vs. 5,5 měs., $p = 0,0002$) a prodloužení mOS (13,8 měsíce vs. 11,1 měsíce, $p = 0,0046$), v případě IHC2+/3+ a FISH amplifikace pak rozdíl v mOS činil více než čtyři měsíce (mOS 16 měsíců vs. 11,8 měsíce, HR 0,65). Maximální medián OS byl dosažen u skupiny IHC 3+/FISH+ (95 % CI: 0,50–0,87; HR 0,66), menší zisk pak měli pacienti s IHC2+ (95 % CI: 0,55–1,10; HR 0,78). Použití trastuzumabu nenavýšilo toxicitu. Pouze v případě kardiotoxicity došlo k asymptomatickému poklesu ejekční frakce u 5 % vs. 1 % pacientů v rameni s chemoterapií. Aktuálně byla předčasně ukončena studie fáze IIIb **HELOISE** (12), která zkoumala význam vyšší dávky trastuzumabu v této kombinaci (6 mg standardně versus 10 mg). Studie byla zastavena pro nedostatečnou účinnost vyšší dávky trastuzumabu.

Účinnost trastuzumabu v perioperačním období zkoumá recentně iniciovaná studie skupiny EORTC Innovation. Tato multicentrická mezinárodní studie fáze III zkoumá v plánovaných 3 ramenech kombinaci 5-fluorouracilu s platinou versus chemoterapie s trastuzumabem nebo v třetím rameni kombinaci stejné chemoterapie s trastuzumabem i pertuzumabem (13).

Trastuzumab emtansine (T-DM1) je konjugát HER2 protilátky trastuzumabu s cytostatikem inhibujícím mikrotubuly DM1 (derivát maytansinu). Trastuzumab umožňuje vazbu na HER2 receptor, který je následně internalizován do buňky, zde dojde k uvolnění emtansinu a v důsledku antimitotického účinku k buněčné smrti. T-DM1 je v praxi úspěšně používán v paliativní léčbě HER2 pozitivního karcinomu prsu

(14), klinické studie u karcinomu žaludku právě probíhají. Klinická studie fáze II/III **GATSBY** hodnotí účinnost a bezpečnost T-DM1 ve srovnání s terapií taxany u pacientů, kteří byli léčeni standardním režimem v první linii (5-FU + cisplatin). Pacienti jsou randomizováni do tří ramen (T-DM1 3,6 mg/kg à 3 týdny, T-DM1 2,4 mg/kg týdně nebo standardní chemoterapie založená na taxanu (docetaxel nebo paklitaxel) (15).

Pertuzumab je HER2 protilátka, která se v praxi používá u karcinomu prsu v kombinaci s trastuzumabem (16). V současné době je tato kombinace testována i v první linii pokročilého karcinomu žaludku – klinická studie JACOB (17).

Lapatinib je molekulou, která neprokázala účinnost u metastatického karcinomu žaludku. Jedná se o EGFR1 a HER2 inhibitor. Studie fáze III LOGIC v první linii léčby metastatického onemocnění (OS 12,2 vs. 10,5 měs., HR = 0,91, 95 % CI: 0,73–1,12) a studie stejné fáze v druhé linii metastatického onemocnění – TyTAN nepotvrdily význam přidání lapatinibu k chemoterapii v prodloužení celkového přežití (18, 19).

Anti-VEGF/anti-VEGFR cílená léčba

VEGF overexprese je vyjádřena asi u 60 % karcinomů žaludku a koreluje s pokročilým stadiem nemoci, vyšším rizikem rekurence, agresivitou onemocnění a špatnou prognózou (20, 21). První robustní studii fáze III, která hodnotila význam kombinace antiangiogenní léčby, konkrétně monoklonální protilátky **bevacizumabu**, s chemoterapií v rámci první linie metastatického onemocnění byla studie **AVAGAST** (22, 23).

Ve studii bylo léčeno 774 pacientů chemoterapií cisplatinou a kapecitabinem s nebo bez bevacizumabu. Výsledky studie byly negativní. Nebyl splněn primární cíl, jímž bylo signifikantní prodloužení celkového přežití, OS (12,1 vs. 10,1 měs. pro rameno s bevacizumabem, HR = 0,87, $p = 0,1002$); ačkoliv obojí, jak doba bez příznaků onemocnění, tak celková odpověď byly statisticky signifikantně významné pro rameno s bevacizumabem. PFS (6,7 vs. 5,3 měs., HR = 0,80, $p = 0,0037$) a ORR (46,0 % vs. 37,4 %, $p = 0,0315$). V neplánované analýze podskupin bylo OS pro pan-americkou podskupinu 6,8 vs. 11,5 měs. pro bevacizumab (HR = 0,63). Pro evropskou a asijsko-pacifickou podskupinu bylo OS 8,6 vs. 11,1 měs. (HR = 0,85), a 12,1 vs. 13,9 měs. (HR = 0,97) respektive, se všemi výsledky favorizujícími rameno s bevacizumabem. Není jasné, jak vysvětlit rozdíly u zkoumaných podskupin, zda je příčinou genetická odlišnost u různých etnik nebo rozdíly v následné léčbě. Asijští pacienti mají častější lokalizaci tumoru v oblasti distálního žaludku,

dále méně metastáz jater a jsou mnohem častěji léčeni více liniemi pro metastatické onemocnění. Druhou negativní studií se stejnou protilátkou byla studie **AVATAR**, hodnotící tutéž kombinaci pouze na asijské populaci (24).

Recentně v roce 2014 byla publikována, ačkoliv pouze formou abstraktu, klinická studie fáze III hodnotící efekt **apatinibu** (25), perorálního tyrozinkinázového inhibitoru proti VEGFR-2. Pacienti asijského etnika s pokročilým karcinomem žaludku progredujícím na druhé linii paliativní chemoterapie byli léčeni monoterapií apatinibem 850 mg versus placebo. Léčba apatinibem vedla k 2měsíčnímu zisku v celkovém přežití (6,5 vs. 4,7 měs.; HR, 0,709; 95 % CI: 0,537-0,937; $p < 0,0149$). Nejčastějšími nežádoucími účinky byla hypertenze, proteinurie, hand and foot syndrom, krvácení, elevace jaterních testů.

Význam apatinibu i u evropské a americké populace stejně jako účinnost kombinace s chemoterapií musí být teprve definován.

Jediným antiangiogenním lékem, který prokázal signifikantní přínos v celkovém přežití i na evropské a americké populaci je ramucirumab. **Ramucirumab** je lidská IgG1 monoklonální protilátka proti receptoru pro vaskulární endoteliální růstový faktor VEGFR-2. Vazba na VEGFR-2 receptor vede k blokádě vazby ligandů VEGFA, VEGFB a aktivací molekulární cesty k inhibici angiogeneze. Ramucirumab byl testován v monoterapii a kombinaci v druhé linii metastatického onemocnění po selhání první linie léčby založené na kombinaci 5-fluorouracilu a platinového derivátu. Monoterapii s nejlepší podpůrnou léčbou hodnotila studie fáze III **REGARD** (26). Medián OS dosáhl statistické významnosti 5,2 vs. 3,8 měsíce ($p = 0,047$; HR 0,78), tedy výsledků podobných při použití cytostatik paklitaxelu, docetaxelu či irinotekanu. Navíc vliv na kvalitu života byl lepší v rameni s ramucirumabem versus nejlepší podpůrná léčba (BSC).

Kombinaci ramucirumabu s týdně podávaným paklitaxelem versus paklitaxel v monoterapii porovnávala randomizovaná studie fáze III **RAINBOW** (27). Studie byla dobře balancovaná, zahrnovala v obou ramenech přes 300 pacientů, z toho bílé etnikum představovalo 63 % v rameni s paklitaxelem a 59 % v rameni s placebem. Primárním cílem bylo OS, sekundárním cílem doba do progresu onemocnění (PFS), odpověď na léčbu (RR) a kontrola onemocnění. Kombinace paklitaxelu s ramucirumabem prodloužila přežití mOS 9,6 versus 7,4 měs. ($p < 0,0001$; HR 0,807) při mediánu follow up 7,9 měsíce. Nežádoucí účinky G3 a vyšší byly pozorovány pouze u 5 % pacientů léčených

kombinací a zahrnovaly neutropenii 41 % vs. 19 %, hypertenzi 14 % vs. 2 %, únavu 12 % vs. 5 %, anémii 9 % vs. 10 %, bolesti břicha 6 % vs. 3 %. Incidence febrilní neutropenie však byla nízká a srovnatelná v obou ramenech (3 % vs. 2 %).

Ramucirumab v kombinaci s paklitaxelem je neefektivnější léčebný režim v druhé linii a jeho použitím bylo dosaženo dosud nejdelšího přežití u tohoto chemorezistentního onemocnění. Kombinace by se měla stát součástí nového léčebného algoritmu pokročilého karcinomu žaludku.

V současné době probíhá studie fáze III **RAINFALL**, která testuje efekt kombinace 5-fluorouracilu/kapecitabinu s cisplatinou a ramucirumabem v první linii HER2 negativního karcinomu žaludku a GEJ.

EGFR inhibice

EGFR protilátky efektivní v léčbě kolorektálního karcinomu byly také použity v klinickém testování u metastatického karcinomu žaludku. Ani jedna z běžně používaných protilátek však nepřinesla zisk u metastatického karcinomu žaludku. V recentní studii fáze III EXPAND bylo léčeno 904 pacientů s pokročilým adenokarcinomem GEJ a žaludku režimem kapecitabin a cisplatinou s anebo bez cetuximabu (28). Medián PFS byl 4,4 vs. 5,6 měs. ve prospěch pacientů léčených kombinací s protilátkou (HR = 1,09, 95 % CI: 0,92-1,29, $p = 0,32$). Navíc byla v rameni s cetuximabem zaznamenána vyšší incidence nežádoucích účinků stupně 3-4 (88 % vs. 77 %). Podobně ve studii REALIII byl zkoumán význam panitumumabu v kombinaci s chemoterapií v první linii léčby metastatického onemocnění. Dohromady 553 pacientů bylo randomizováno do skupiny EOX plus panitumumab versus EOX (29). Přidání panitumumabu vedlo k zhoršení celkového přežití s vyšším počtem nežádoucích účinků (medián 8,8 vs. 11 měs.).

Testování **erlotinibu**, perorálního inhibitoru tyrozinkinázy (TKI), bylo pro nedostatečnou účinnost zastaveno již v II. fázi klinického zkoušení (30).

Použití EGFR inhibice tedy není standardem v léčbě metastatického karcinomu žaludku.

Ostatní molekuly (MET, mTOR a FGFR inhibice, multikinázové TKI inhibitory)

c-MET (mesenchymal-epithelial transition factor) je onkogenem kodujícím membránový tyrozinkinázový receptor a vazbou růstového faktoru pro hepatocyty (HGF) je zahrnut do maligního procesu. MET exprese a amplifikace je

asociována se špatnou prognózou u karcinomu žaludku, a proto se jevila optimálním léčebným cílem. Bohužel ačkoliv v obou studiích fáze II byly zaznamenány povzbudivé výsledky, ani jedna ze studií fáze III neprokázala účinnost MET protilátek rilotumumabu a onartuzumabu (31, 32).

Použití **mTOR** inhibitoru, everolimu (33), neprodloužilo ve studii fáze III celkové přežití v druhé linii léčby a everolimus se stal neúspěšnou molekulou v léčbě metastatického karcinomu žaludku.

Podobně nejistým terapeutickým cílem je FGFR inhibice. Studie fáze II SHINE s experimentálním lékem AZD4547 cíleným proti FGFR1-3 použitým také v druhé linii nepřinesla očekávaný benefit (34).

Mutikinázová inhibice sunitinibem a sorafenibem ve studiích fáze II také nepřináší jednoznačné výsledky. Sunitinib byl testován v monoterapii v druhé linii u 78 pacientů. Medián PFS a OS byl 2,3 a 6,8 měs. (35). Ani kombinace s docetaxelem nevedla k prodloužení TTP a OS ve srovnání s monoterapií docetaxelem (36). Také sorafenib byl testován v kombinaci s chemoterapií, konkrétně docetaxelem a cisplatinou v první linii lokálně pokročilého a metastatického onemocnění (37). Studie fáze II prokázala ORR 41 %, mOS byl 13,6 měs., musí však být potvrzena dalšími probíhajícími trialys.

Imunoterapie, léčba checkpoint inhibitory

Imunoterapie, obzvláště léčba checkpoint inhibitory prožívá dynamický rozvoj napříč onkologickými diagnózami. Zatímco se v případě maligního melanomu a nemalobuněčného karcinomu plic použití checkpoint blokády etablovalo do klinické praxe, u nádoru žaludku probíhají klinické fáze II/III a výsledky jsou zatím nejisté (38).

První výsledky publikované formou abstraktu na ASCO GI hodnotí účinnost pembrolizumabu, PD-1 (programmed death receptor 1) protilátky, u skupiny pacientů, kteří mají PD-ligand (L)-1 pozitivní nádory. Zde bylo 39 pacientů předlčených první linií léčeno pembrolizumabem. Celkem 22 % pacientů zaznamenalo ORR. PD-L1 exprese byla asociována s ORR. 6měsíční PFS byl 24 %, 6měsíční OS byl 69 % při mediánu F-U 8,8 měsíce. Nežádoucí účinky byly minimální, pokles apetitu, únavu, hypoxie, periferní senzorická neuropatie (39). Čekáme na výsledky probíhajících studií fáze III.

Závěr

Karcinom žaludku je heterogenní onemocnění. Léčba metastatického stadia chemoterapií

dosáhla maxima možného efektu s mediánem prežití okolo 12 měsíců, v případě HER pozitivitu kombinací chemoterapie a trastuzumabu až 16 měsíců. Jediným dalším úspěšným cíleným lékem, který vstupuje do klinické praxe je VEGFR-2 protilátka ramucirumab. Ramucirumab je účinný v druhé linii metastatického onemocnění jak v monoterapii tak v kombinaci s chemoterapií. Velké naděje jsou kladeny do imunitních checkpoint inhibitorů. Zda bude i karcinom žaludku optimálním léčebným cílem pro imunitní léčbu ukáží probíhající studie vyšších fází. V éře cílené léčby se neselektivní použití jednotlivých cílených léků nejeví úspěšné bez dostatečně silného prediktoru odpovědi. Budoucnost léčby karcinomu žaludku spočívá v personalizaci, tedy cílené terapii na základě molekulární predikce. V loňském roce byla publikována práce singapurských autorů, která na základě analýzy 295 karcinomů žaludku, rozdělila karcinom žaludku do čtyř skupin na základě dominance molekulárních vlastností: s EBV virózou spjatý karcinom žaludku, MSI high, tedy nádory s vysokou mikrosatelitní nestabilitou, genomicky stabilní nádory a chromozomálně nestabilní nádory (CIN) (39). Autoři zároveň definovali pro jednotlivé skupiny molekulární dráhy, které se mohou stát předmětem testování cílené terapie. Tato práce představuje první krok v budoucí stratifikaci pacientů k optimálnímu léčebnému postupu.

*Práce byla podpořena MZ ČR – RO/MOU
00209805LO 1413.*

Literatura

1. Epidemiologie zhoubných nádorů v České republice. Dostupný z: http://www.svod.cz/graph/?sessid=3ii77sp4bsrddve-0m9i7riq6&typ=incmor&diag=C16&pohl=&kraj=&vek_od=1&vek_do=18&zobrazeni=table&incidence=1&mortalita=1&mi=0&vyvocet=c&o. Cit 2015-08-31.
2. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, et al. GLOBOCAN 2012 v10 Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC Cancer Base 11 [database on the Internet] Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013. [Accessed September 1, 2014]. Available from: <http://globocan.iarc.fr>
3. Cunningham D, Starlin N, Rao S, et al. Capecitabine and oxaliplatin for advanced esophagogastric cancer. *N Engl J Med* 2008; 358: 36–46.
4. 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.
5. Kang YK, Kang WK, Shin DB, et al. Capecitabine/cisplatin versus 5-fluorouracil/cisplatin as first-line therapy in patients with advanced gastric cancer: a randomised phase III noninferiority trial. *Ann Oncol* 2009; 20: 666–673.
6. Bang YJ, Cutsem E, Feyereislova 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. *The Lancet*, Volume 376, Issue 9742, Pages 687 – 697, 28 August 2010 doi:10.1016/S0140-6736(10)61121-X.
7. Ruschoff J, Hanna W, Bilous M, Hofmann M, Osamura RY, Penault-Llorca F, et al. HER2 testing in gastric cancer: a practical approach. *Modern pathology: an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc.* 2012;25(5): 637–650.
8. Gravalos C, Jimeno A. HER2 in gastric cancer: a new prognostic factor and a novel therapeutic target. *Ann Oncol* [PMID: 18441328 DOI: 10.1093/annonc/mdn169] 2008; 19:1523-1529.
9. Dang HZ, Yu Y, Jiao SC. Prognosis of HER2 over-expressing gastric cancer patients with liver metastasis. *World journal of gastroenterology: WJG*. doi:10.3748/wjg.v18.i19.2402 [PMC free article] [PubMed] 2012;18(19): 2402–2407.
10. Gomez-Martin C, Garralda E, Echarrí MJ, Ballesteros A, Arcediano A, Rodriguez-Peralto JL, et al. HER2/neu testing for anti-HER2-based therapies in patients with unresectable and/or metastatic gastric cancer. *Journal of clinical pathology*. doi: 10.1136/jclinpath-2012-200774 [PMC free article] [PubMed] 2012; 65(8): 751–757.
11. Janjigian YY, Werner D, Pauligk C, Steinmetz K, Kelsen DP, Jager E, et al. Prognosis of metastatic gastric and gastroesophageal junction cancer by HER2 status: a European and USA International collaborative analysis. *Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2012;23(10): 2656–2662.
12. HELOISE Study: A Study of Herceptin (Trastuzumab) in Combination With Cisplatin/Capecitabine Chemotherapy in Patients With HER2-Positive Metastatic Gastric or Gastro-oesophageal Junction Cancer. Dostupný z <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01450696>. Cit 2015-08-31.
13. Neoadjuvant Study Using Trastuzumab or Trastuzumab With Pertuzumab in Gastric or Gastroesophageal Junction Adenocarcinoma (INNOVATION) Dostupný z <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02205047>. Cit 2015-08-31.
14. Clinical trial number NCT01419197 for „A Study of Trastuzumab Emtansine in Comparison With Treatment of Physician's Choice in Patients With HER2-Positive Breast Cancer Who Have Received at Least Two Prior Regimens of HER2-Directed Therapy (TH3RESA)“ at ClinicalTrials.gov. Retrieved 2013-02-23.
15. ClinicalTrials.gov: A study of trastuzumab emtansine versus taxane in patients with advanced gastric cancer. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01641939>.
16. Pertuzumab, trastuzumab and docetaxel for HER2-positive metastatic breast cancer (CLEOPATRA) study: overall survival results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. Swain SM, Kim SB, Cortes J, et al. *Lancet Oncol*. doi: 10.1016/S1470-2045(13)70130-X. Epub 2013 Apr 18. 2013 May;14(6): 461–471.
17. Taberner J et al. Pertuzumab (P) with trastuzumab (T) and chemotherapy (CTX) in patients (pts) with HER2-positive metastatic gastric or gastroesophageal junction (GEJ) cancer: An international phase III study (JACOB). *J Clin Oncol* (suppl; abstr TPS4150) 2013: 31.
18. 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* 31 (suppl; abstr LBA4001), 2013.
19. Satoh T, et al. Lapatinib plus paclitaxel versus paclitaxel alone in the second-line treatment of HER2-amplified advanced gastric cancer in Asian populations: TyTAN-a randomized, phase III study. *J Clin Oncol*. 2014; 32: 2039-49.
20. Shi H, Xu JM, Hu NZ, Xie HJ. Prognostic significance of expression of cyclooxygenase-2 and vascular endothelial growth factor in human gastric carcinoma. *World J Gastroenterol* [PMID: 12854133], 2003; 9: 1421–1426.
21. Maeda K, Chung YS, Ogawa Y, Takatsuka S, Kang SM, Ogawa M, Sawada T, Sowa M. Prognostic value of vascular endothelial growth factor expression in gastric carcinoma. *Cancer* 1996; [PMID: 8608475] 77: 858–863.
22. Van Cutsem E, et al. Bevacizumab in combination with chemotherapy as first-line therapy in advanced gastric cancer: a biomarker evaluation from the AVAGAST randomized phase III trial. *J Clin Oncol*. 2012; 30: 2119–2127.
23. Ohtsu A, Shah MA, Van Cutsem E, Rha SY, Sawaki A, Park SR, Lim HY, Yamada Y, Wu J, Langer B, Starnawski M, Kang YK. 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 [PMID: 21844504 DOI: 10.1200/JCO.2011.36.2236]; 29: 3968–3976.
24. Shen L, Jin L, Xu JM, Pan HM, Dai G, Qin S, Wang L, Wang J, Yang Z, Yongqian S. Efficacy and tolerability of bevacizumab plus capecitabine and cisplatin in Chinese patients with locally advanced or metastatic gastric/gastroesophageal junction cancer (AGC): Results from the AVATAR study. *J Clin Oncol* 2012; 30 (suppl 4): abstract 73.
25. Qin S. Phase III study of apatinib in advanced gastric cancer: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Oncol* 32:5s, 2014 (suppl; abstr 4003).
26. Fuchs CHS, Tomasek J, Zong CHJ et al. Ramucirumab monotherapy for previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (REGARD): an international, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet* Volume 383, No. 9911, 2014 (4); 31–39.
27. Wilke HJ, Muro K, Cutsem E et al. Ramucirumab plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel in patients with previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (RAINBOW): a double-blind, randomised phase 3 trial. *The Lancet*. Volume 15, No. 11, 2014: 1224–1235.
28. Lordick F, Kang YK, Chung HC, Salman P, Oh SC, Bodoky G, Kurteva G, Volovat C, Moiseyenko VM, Gorbunova V, Park JO, Sawaki A, Celik I, Götte H, Melezinková H, Moehler M. 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 [PMID: 23594786 DOI: 10.1016/S1470-2045(13)70102-5]; 14: 490–499.
29. Waddell T, Chau I, Cunningham D, Gonzalez D, Okines AF, Okines C, Wotherspoon A, Saffery C, Middleton G, Wadsley J, Ferry D, Mansoor W, Crosby T, Coxon F, Smith D, Waters J, Iveson T, Falk S, Slater S, Peckitt C, Barbachano Y. Epirubicin, oxaliplatin, and capecitabine with or without panitumumab for patients with previously untreated advanced oesophagogastric cancer (REAL3): a randomised, open-label phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013 [PMID: 23594787 DOI: 10.1016/S1470-2045(13)70096-2]; 14: 481–489.
30. Dragovich T, McCoy S, Fenoglio-Preiser CM, Wang J, Benediti JK, Baker AF, Hackett CB, Urba SG, Zaner KS, Blanke CD, Abbruzzese JL. Phase II trial of erlotinib in gastroesophageal junction and gastric adenocarcinomas: SWOG 0127. *J Clin Oncol* 2006 [PMID: 17050876 DOI:10.1200/JCO.2006.07.1316]; 24: 4922–4927.
31. Cunningham D, et al. Phase III, randomized, double-blind, multicenter, placebo (P)-controlled trial of rilotumumab (R) plus epirubicin, cisplatin and capecitabine (ECX) as first-line therapy in patients (pts) with advanced MET-positive (pos) gastric or gastroesophageal junction (G/GEJ) cancer: RILOMET-1 study. *J Clin Oncol* 2015;33 (suppl; abstr 4000).
32. Shah MA, Bang YJ, Lordick F, et al. METGastric: A phase III study of onartuzumab plus mFOLFOX6 in patients with metastatic HER2-negative (HER2-) and MET-positive (MET+) adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction (GEC). *J Clin Oncol* 33, 2015 (suppl; abstr 4012) Dostupný z: <http://www.oclc.org/oclc/man925cat/toc.htm>. Cit. 2003; 04-09.
33. Ohtsu A, et al. Everolimus for previously treated advanced gastric cancer: results of the randomized, double-blind, phase III GRANITE-1 study. *J Clin Oncol*. 2013; 31: 3935–3943.
34. Bang YJ, et al. A randomized, open-label phase II study of AZD4547 (AZD) versus Paclitaxel (P) in previously treated patients with advanced gastric cancer (AGC) with Fibroblast Growth Factor Receptor 2 (FGFR2) polysomy or gene

amplification (amp): SHINE study. J Clin Oncol 2015;33 (suppl; abstr 4014).

35. Doi T, Sun Y, Shen L, Qin S, Ng WT, Tursi JM, Lechuga MJ, Lu DR, Ruiz-Garcia A, Sobrero A. Phase II study of sunitinib as second-line treatment for advanced gastric cancer. Invest New Drugs 2011 [PMID: 20461441 DOI:10.1007/s10637-010-9438-y]; 29: 1449–1458.

36. HY, Kang WK. Randomised phase II trial of docetaxel and sunitinib in patients with metastatic gastric cancer who were previously treated with fluoropyrimidine and platinum. Br J Cancer 2012 [PMID: 22460270 DOI: 10.1038/bjc.2012.100]; 106: 1469–1474.

37. Sun W, Powell M, O'Dwyer PJ, Catalano P, Ansari RH, Benson AB. Phase II study of sorafenib in combination with do-

cetaxel and cisplatin in the treatment of metastatic or advanced gastric and gastroesophageal junction adenocarcinoma ECOG 5203. J Clin Oncol 2010 [PMID:20458043 DOI: 10.1200/JCO.2009.27.7988]; 28: 2947–2951.

38. Sharma P, Allison JP. The future of immune checkpoint therapy. Science. 2015; 348: 56–61.

39. Muro K, et al. Relationship between PD-L1 expression and clinical outcomes in patients (Pts) with advanced gastric cancer treated with the anti-PD-1 monoclonal antibody pembrolizumab (Pembro; MK-3475) in KEYNOTE-012. J Clin Oncol 2015; 33(Suppl 3; abstr 3).

40. Cancer Genome Atlas Research Network. Comprehensive molecular characterization of gastric adenocarcinoma. Nature. 2014; 513: 202–209.

Článek doručen redakci: 3. 11. 2015

Článek přijat k publikaci: 25. 11. 2015

MUDr. Radka Obermannová

Klinika komplexní onkologické péče, MOU

a LF MU v Brně

Žlutý kopec 7, 656 53 Brno

obermannova@mou.cz
