

Novinky v systémové léčbě pokročilého a metastatického karcinomu žaludku

Dagmar Brančíková, Michal Eid

Interní hematologická a onkologická klinika FN Brno

I když se incidence karcinomu žaludku postupně snižuje, přetrvává vysoká mortalita a karcinom žaludku patří mezi nejagresivnější onemocnění. Na základě metaanalýzy přínosu chemoterapie v paliativní léčbě byly z novějších cytostatik, k ověřenému fluorouracilu, zhodnoceny jako přínosné i oxaliplatin, irinotekan a docetaxel v léčbě první linie, přínos antracyklinů a capecitabinu byl vyhodnocen jako nepřesvědčivý. Standardem pro léčbu I. linie u HER pozitivního karcinomu se stala kombinace s trastuzumabem, pro léčbu II. linie nejsou ale další blokátory HER receptoru zatím potvrzeny jako účinné. Jedinou účinnou biologickou látkou pro léčbu II. linie je zatím vyhodnocen ramucirumab. Přínos imunoterapie je zatím testován a ukazuje se, že bude potřeba pro tuto léčbu dalších prediktorů včetně patologického hodnocení.

Klíčová slova: karcinom žaludku, systémová léčba, chemoterapie, cílená léčba, imunoterapie, prediktivní marker.

News in systemic treatment of advanced and metastatic carcinoma of the stomach

Although the incidence of gastric cancer progressively decreases, high mortality still persists and stomach cancer is one of the most aggressive diseases. Based on the meta-analysis of the benefit of chemotherapy in palliative treatment, for good combination regimens with fluorouracil were evaluated oxaliplatin, irinotecan and docetaxel in first-line treatment, and the benefit of anthracyclines and capecitabine would be assessed as unconvincing. The standard for treatment of the first line in HER-positive carcinoma has become a combination with trastuzumab; for the II line treatment, however, no further HER receptor blockers have been confirmed as effective. The only effective biological agent for the treatment of the II line is currently evaluated with ramucirumab. The benefit of immunotherapy has so far been tested and it appears that further predictors will be needed for this treatment, including pathological assessment.

Key words: gastric cancer, systemic therapy, chemotherapy, target treatment, immunotherapy, predictive markers.

V České republice se incidence karcinomu žaludku postupně snižuje, přetrvává ale poměrně vysoká mortalita. Dle údajů SVOD z roku 2012 onemocní ročně 15,1/100 000 obyvatel (1). V celosvětovém měřítku se jedná o pátou nejčastější malignitu po karcinomu plic, prsu, tlustého střeva a prostaty. Podle standardizované incidence je výskyt u mužů asi dvojnásobně vyšší než u žen, a je třetí největší příčinou úmrtí na rakovinu u obou pohlaví po celém světě (723 000 úmrtí, 8,8% z celkového počtu). Nejvyšší odhadovaná úmrtnost je ve východní Asii (24 na 100 000 u mužů, 9,8 na 100 000 u žen), nejnižší v Severní Americe (2,8 a 1,5). Vysoká míra úmrtnosti se vyskytuje u obou pohlaví ve střední

a východní Evropě a ve střední a Jižní Americe (2). I v naší republice je jen asi 40% pacientů zachyceno ve stadiu I + II, zbývajících 60% je zachyceno ve stadiích pokročilých. Trend incidence a mortality v ČR sleduje trendy v západoevropských zemích, došlo k poklesu incidence o 50% od roku 1977 (z 30,3/100 000 obyvatel v roce 1977 na 15,1/100 000 obyvatel v roce 2015). Statistiky Národního onkologického registru (2012 www.svod.cz) neumožňují srovnání incidence karcinomu žaludku a karcinomu gastroezofageální junkce jehož incidence i u nás pravděpodobně roste. Riziko vzniku nemoci narůstá postupně s věkem, s nejvyšším výskytem ve věku 70–74 let (1).

Přínos chemoterapie

Chemoterapie je nejčastěji užívanou léčbou u lokálně pokročilého a metastatického onemocnění. Nejstaršími a nejověřenějšími účinnými látkami jsou fluorouracil, a také cisplatin v kombinaci. Z novějších léků se osvědčily i oxaliplatin, taxany – zejména docetaxel a irinotecan. Na základě metaanalýzy 60 randomizovaných studií (11 698 pacientů) s cílem hodnocení celkového přežití (OS) oproti pouze symptomatické léčbě (BSC) u pokročilých nádorů bylo zjištěno, že chemoterapie zvyšuje celkové přežití přibližně o 6,7 měsíce více než BSC – poměr rizika HR 0,3 (95% intervaly spoleh-

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

MUDr. Dagmar Brančíková, Ph.D., Brancikova.Dagmar@fnbrno.cz

Interní hematologická a onkologická klinika FN Brno, Jihlavská 20, 625 00 Brno

Převzato z: *Klin Farmakol Farm* 2018; 32(3): 15–18

Článek přijat redakcí: 19. 6. 2018

Článek přijat k publikaci: 9. 8. 2018

Tab. 1. Přehled efektu nejčastěji užívaných chemoterapeutických režimů

| Ref. | Regimen | No. of patients | Response rate | Median PFS/TTP and OS (mo) |
|------------------------|-----------------------------|-----------------|-------------------------------------|--|
| Van Cutsem et al. (25) | DCF vs. CF | 445 | 37 % vs. 25 % | TTP, 5,6 vs. 3,7; OS, 9,2 vs. 8,6 |
| Cunningham et al. (20) | EOF vs. EOX vs. ECX vs. ECF | 1 002 | 42,4% vs. 47,9% vs. 46,4% vs. 40,7% | PFS, 6,5 vs. 7,0 vs. 6,7 vs. 6,2; OS, 9,3 vs. 11,2 vs. 9,9 vs. 9,9 |
| Kang et al. (21) | CX vs. CF | 316 | 41 % vs. 29% | PFS, 5,6 vs. 5,0; OS, 10,5 vs. 9,3 |
| Al-Batran et al. (24) | FLC vs. FLO | 220 | 34,8% vs. 24,5% | PFS 5,8 vs. 3,9; OS, 10,7 vs. 8,8 |
| Dank et al. (32) | IF vs. CF | 333 | 31,8% vs. 25,8% | TTP, 5,0 vs. 4,2; OS, 9,0 vs. 8,7 |
| Koizumi et al. (36) | CS vs. S | 305 | 54% vs. 31 % | PFS, 6,0 vs. 4,0; OS, 13 vs. 11 |
| Ajani et al. (39) | CS vs. CF | 1 053 | 29,1% vs. 31,9% | PFS, 4,8 vs. 5,5; OS, 8,6 vs. 7,9 |
| Yoshida et al. (40) | DS vs. S | 635 | 38,8% vs. 26,8% | PFS, 5,29 vs. 4,17; OS, 12,48 vs. 10,78 |

DCF – Docetaxel, cisplatin and fluorouracil; CF – Cisplatin and fluorouracil; EOF – Epirubicin, oxaliplatin and fluorouracil; EOX – Epirubicin, oxaliplatin and capecitabine; ECX – Epirubicin, cisplatin and capecitabine; ECF – Epirubicin, cisplatin and fluorouracil; CX – Cisplatin and capecitabine; FLO – Fluorouracil, leucovorin and oxaliplatin; FLC – Fluorouracil, leucovorin and cisplatin; IF – Irinotecan and cisplatin; CS – Cisplatin and S-1; S-1; DS – Docetaxel and S-1; PFS – Progression-free survival; OS – Overall survival; TTP – Time-to progression

livosti (CI). Kombinovaná chemoterapie je lepší než monochemoterapie (HR 0,84) a zlepšuje přežití o další měsíc, má ale o něco vyšší toxicitu. Přínos epirubicinu v kombinaci s třemi léky, při němž je cisplatina nahrazena dalšími dvěma oxaliplatinou a 5-FU je nahrazena kapecitabinem (EOX) nebyl přesvědčivý. Irinotecan prodlužuje OS (o dalších 1,6 měsíce) oproti režimům neobsahujícím irinotecan (HR 0,87). Docetaxel prodlužuje OS nepatrně (jen o více než jeden měsíc) ve srovnání s režimy, které neobsahují docetaxel (HR 0,86). Bylo zjištěno, že při srovnání režimů s kapecitabinem versus 5-fluorouracil (HR 0,94) se pravděpodobně vyskytl malý nebo žádný rozdíl v OS. Oxaliplatin může prodloužit přežití (HR 0,81). Režimy s S-1 zlepšují OS mírně (o méně než jeden měsíc) oproti režimům obsa-

hujícím fluorouracil HR 0,91 (3). Přehled nejčastěji užívaných režimů je uveden v grafu 1 (16). Jako nejlepší varianta se jeví triplet FOLFOX 6 (17).

Cílená léčba

Rozsáhlá metaanalýza byla provedena u 11 studií s 1 347 účastníky. Tato analýza prokázala zvýšení celkového přežití ve prospěch ramene s další cytostatickou nebo cílenou terapeutickou látkou s rizikovým poměrem (HR 0,75). Střední doba prodloužení přežití byla jeden měsíc. Pět studií u 750 účastníků přispělo k porovnání paliativní terapie a optimální podpůrné péče. Bylo zjištěno, že je benefit v celkovém přežití ve prospěch skupiny pacientů s paliativní chemoterapií a/nebo cílené léčby ve srovnání s nejlepší podpůrnou péčí (HR 0,81),

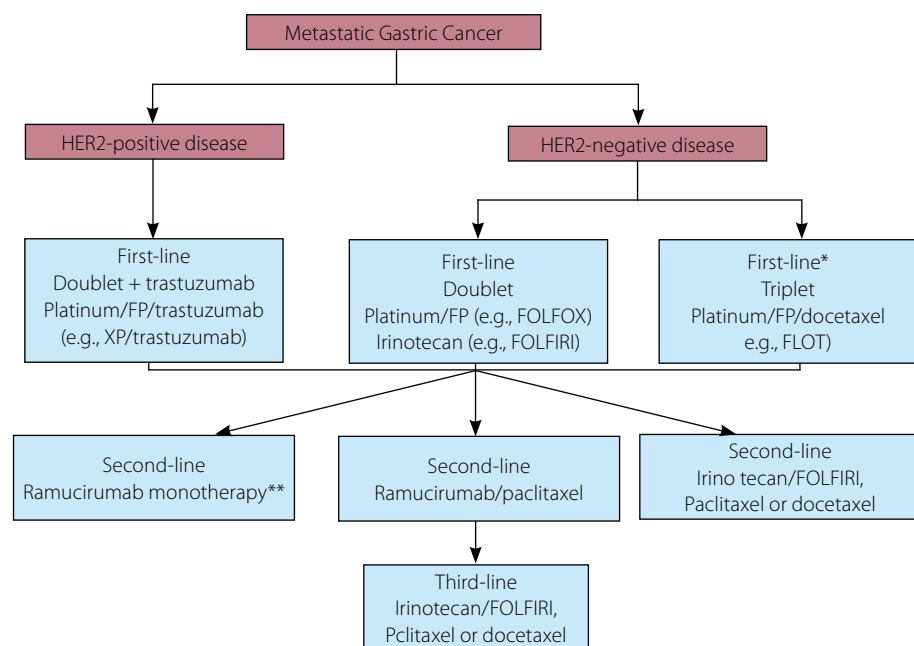
Podskupiny zahrnující pouze pacienty, kteří dostávali terapii druhé řady (chemoterapii a cílenou léčbu), s různou histologií – jak adenokarcinomy tak i karcinomy skvamózních buněk, vykazovaly všechny podobné výsledky. Jediným přípravkem, u kterého byl potvrzen efekt u více než jedné studie na zlepšení celkového přežití a přežití bez progresu, byl ramucirumab, který prokázal efekt jak v monoterapii, tak v kombinaci s taxany (18, 19, 20).

Ostatní biologické léky jako panitumumab, cetuximab, everolimus ani bevacizumab neprokázaly významnější efekt v léčbě oproti chemoterapii (16).

Podskupina pacientů s karcinomem žaludku a overexpresí HER 2 neu je zastoupena jen asi v 15–20%. Dle registrační studie TOGA byla prokázána lepší data přežití pro kombinaci s trastuzumabem – 11 měsíců oproti 13,8 měs. ($p = 0,0046$), (HR 0,74) (10), nicméně studie s lapatinibem (kombinace s capecitabinem a oxaliplatinou) neměly lepší efekt než chemoterapie samotná (11). Jako velmi slibná, vzhledem k efektu u karcinomu prsu, se jeví kombinace docetaxelu, pertuzumabu a trastuzumabu, nicméně tato naděje zatím není ověřena klinickou studií, probíhá studie JACOB (12). Dalším slibným preparátem je trastuzumab s etamsyn mesylátem (Kadcyla) která má také slibné výsledky *in vitro* na xenografických modelech. Studie fáze II/III probíhají (13), nicméně výsledky studie GATSBY byly zatím zklamáním (OS 7,9 měsíců proti 8,4 měsíce pro rameno s taxanem) (15).

U skupiny HER pozitivních pacientů byl jako významný prognostický faktor zjištěna ztráta PTEN a hladina amplifikace HER (FISH nad 5 %). Pacienti bez exprese PTEN mají kratší PFS i OS v první linii léčby založené na trastuzumabu (PFS: 4,5 vs. 12,4 měsíců, $p = 0,004$; OS: 12,3 vs. 28,9 měsíců, $p = 0,011$) (9).

Diagram 1. ASCO 2018 doporučení (14)



* For young individuals with favorable ECOG PS, high remission pressure, high motivation
 ** For individuals refusing chemotherapy, unfit for paclitaxel, low remission pressure
 ECOG – Eastern Cooperative Oncology group; FP – fluorouracil, and irinotecan; FOLFOX – leucovorin, fluorouracil, and oxaliplatin; PS – performance status; XP – capecitabine and cisplatin

Imunoterapie

PD-L1 a PD-L2 jsou receptory přítomné na nádorových buňkách a po vazbě s PD1 inhibují aktivaci T buněk a inaktivují imunitní systém. Léky inhibující check point (ICI) působící na PD-L1 a PD-L2 inhibují tuto interakci, uvolňují brzdy imunitního systému a vedou k aktivaci a proliferaci cytotoxických T lymfocytů. Dle studie provedené u pacientů s karcinomem žaludku je možné detekovat expresi PD-L1 až ve 42,2%. Mikroprostředí nádoru určuje účinek ICI, zejména TIL (tumor infiltrujících lymfocytů). U nádorů jícnu a žaludku bylo prokázáno různými preklinickými modely, že hustota TIL je vyšší v časných stádiích onemocnění, ale vzhledem k výběru nejméně imunogenních rakovinných buněčných klonů v pokročilých stádiích jsou méně imunogenní (7). Podle nedávné komplexní molekulární analýzy 295 žaludečních adenokarcinomů jako součást Cancer Genome Atlas (TCGA) (4) byl vyvinut nový systém klasifikace dělicí nádory žaludku do čtyř molekulárních skupin: 1) virus Epstein-Barrové (EBV) pozitivní GC, 2) nestabilita mikrosatelitů (MSI), 3) chromozomální nestabilita (CIN) nebo 4) genomicky stabilní (GS) nádory. V kontextu těchto skupin lze předpokládat, že kohorta MSI bude mít vyšší pravděpodobnost odpovědi na léčbu PD-1 blokátory vzhledem k pozorovaným odpovědím u pacientů s kolorektální

ním karcinomem s MSI. Nicméně bylo pozorováno, že 15 % EBV + GC měli genomovou amplifikaci chromozomální oblasti 9p24.1, kde je lokus genů kódujících PD-1 ligandy PD-L1 a PD-L2. Jeví se, že blokáda PD-1 je nejúčinnější u nádorů s PD-L1 expresí a prozatím výsledky tedy naznačují, že pacienti s EBV + GC by mohli být kandidáti léčby zaměřené na PD-1 blokádu (4). Na konferenci ESMO byly prezentovány výsledky role pembrolizumabu u pokročilých PD-1 pozitivních karcinomů žaludku ve studii KEYNOTE 012 (8). Bylo zařazeno celkem 39 pacientů a analýza ukázala, že celková odpověď byla 22% v mediánové délce odpovědi 24 týdnů. Po těchto výsledcích byla zahájena studie fáze 2, KEYNOTE-059 cisplatinu/5FU s pembrolizumabem a další studie probíhají.

Diskuze

S rozvojem protinádorové léčby postupně vzniká i potřeba specifických prediktorů, které by nás navedly k větší individualizaci postupu u jednotlivých pacientů. Tato potřeba je významná především u imunoterapie, jejíž efekt je zřejmý. I když podskupina HER pozitivních nádorů je relativně malá, je prospěch z přidání trastuzumabu u této skupiny v první linii natolik významný, že testování tohoto prediktivního markeru je již standardem léčby.

Nicméně výsledek zatím mála studií s blokátory HER 2 neu vyšší řady nedokázaly zopakovat tento významný efekt. I když zatím není prokázán prospěch z léčby ramucirumabem v I. linii léčby metastatického nádoru žaludku a junkce, je efekt v II. linii natolik významný, že i tato léčba se stala standardem. Na efekt léčby imunoterapií si pravděpodobně budeme muset ještě počkat, a stejně tak i na přesné stanovení prediktivních markerů.

Závěr

Na ASCO 2018 byly formulovány závěry a cíle výzkumu v léčbě nádorů žaludku: trastuzumab se stal standardem léčby první linie pro HER2-pozitivní onemocnění. Ostatní vyšší řady blokátorů HER 2 neu jsou studovány (pertuzumab, trastuzumab etamsyn mesylát) a na pozitivní výsledky budeme muset vyčkat. Dvě randomizované studie ukázaly, že zacílení na dráhu VEGFR s ramucirumabem je správnou cestou pro léčbu karcinomu žaludku a gastroesofageální junkce. Nedávno byly předloženy slibné údaje pro imunomodulační protilátky zaměřené na dráhu PD-1, ale léčba zatím probíhá v rámci klinických studií a do běžné praxe ji zatím nelze doporučit. Doporučené schéma léčby dle ASCO 2018 dokládá diagram 1.

LITERATURA

- Dušek L, Mužík J, Kubásek M, et al. Epidemiologie zhoubných nádorů v České republice [online]. Masarykova univerzita, [2005], [cit. 2018-5-27]. Dostupný z WWW: <http://www.svod.cz>. Verze 7.0 [2007], ISSN 1802-8861.
- 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].
- Wagner AD, Syn NLX, Moehler M, et al. Chemotherapy for advanced gastric cancer. Cochrane Database of Systematic Reviews 2017, Issue 8. Art. No.: CD004064. DOI: 10.1002/14651858.CD004064.pub4.
- Derks S, Liao X, Chiaravalli AM, et al. Abundant PD-L1 expression in Epstein-Barr Virus-infected gastric cancers. *Oncotarget*. 2016; 7(22): 32925-32932. doi:10.18632/oncotarget.9076
- Janmaat VT, Steyerberg EW, van der Gaast A, et al. Palliative chemotherapy and targeted therapies for esophageal and gastroesophageal junction cancer. Cochrane Database of Systematic Reviews 2017, Issue 11. Art. No.: CD004063. DOI: 10.1002/14651858.CD004063.pub4.
- Wu C, Zhu Y, Jiang J, et al. Immunohistochemical localization of programmed death-1 ligand-1 (PD-L1) in gastric carcinoma and its clinical significance. *Acta Histochem*. 2006; 108(1): 19-24.
- Nosho K, Baba Y, Tanaka N, et al. Tumour-infiltrating T-cell subsets, molecular changes in colorectal cancer, and prognosis: cohort study and literature review. *J Pathol*. 2010; 222(4): 350-66.
- Muro K, Bang YJ, Shankaran V, et al. Relationship between

- PD-L1 expression and clinical outcomes in patients with advanced gastric cancer treated with the anti-PD-1 monoclonal antibody pembrolizumab in KEYNOTE-012. *J Clin Oncol* 2015; 33:abstr 3.
- Chan K, et al. PTEN Loss and Level of HER2 Amplification Is Associated with Trastuzumab Resistance and Prognosis in HER2-Positive Gastric Cancer. *Oncotarget* 2018; 113494-113501. PMC.
- Bang YJ, Van Cutsem E, Feyereislova A, et al. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet*. 2010; 376: 687-697.
- 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/LOGiCTrial. *J Clin Oncol*. 2013; 31 suppl:Abstract LBA4001.
- Yamashita-Kashima Y. ClinicalTrials.gov. A Study of Pertuzumab in Combination with Trastuzumab and Chemotherapy in Patients With HER2-Positive Advanced Gastric Cancer (NCT014610579).
- Yamashita-Kashima Y. ClinicalTrials.gov. A Study of Trastuzumab Emtansine versus Taxane in Patients with Advanced Gastric Cancer.
- Al-Batran SE. Targeting Molecular Pathways in Gastric Cancer: Current Status and Future View ASCO Daily News May 26, 2016.
- Thuss-Patience PC, et al. Trastuzumab emtansine versus taxane use for previously treated HER2-positive locally

- advanced or metastatic gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (GATSBY): an international randomised, open-label, adaptive, phase 2/3 study *The Lancet Oncology* 2018; 18(5): 640-653.
- Bilici A. Treatment Options in Patients with Metastatic Gastric Cancer: Current Status and Future Perspectives. *World Journal of Gastroenterology : WJG* 20.14 2014: 3905-3915. PMC. Web. 16 June 2018.
- Kim Y, Park S, Park J, et al. Oxaliplatin, 5-fluorouracil, and leucovorin (FOLFOX4) combination chemotherapy as salvage treatment in pretreated patients with advanced gastric cancer (abstract). *J Clin Oncol* 2008; 26: 232.
- Fuchs CS, Shitara K, Di Bartolomeo M, et al. RAINFALL: A randomized, double-blind, placebo-controlled phase III study of cisplatin (Cis) plus capecitabine (Cape) or 5FU with or without ramucirumab (RAM) as first-line therapy in patients with metastatic gastric or gastroesophageal junction (G-GEJ) adenocarcinoma. Presented at: 2018 Gastrointestinal Cancers Symposium; January 18-20, 2018; San Francisco, Calif. Abstract 5.
- 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*. 2014; 383: 31-39.
- Wilke H, Muro K, Van 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. *Lancet Oncol*. 2014; 15: 1224-1235.