

Rafał Czyżykowski, Joanna Połowinczak-Przybyłek, Anna Janiak,
Marta Frąckowiak, Piotr Potemski

Klinika Chemioterapii Nowotworów Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, Wojewódzki Szpital Specjalistyczny im. Mikołaja Kopernika w Łodzi

Zastosowanie terapii ukierunkowanych molekularnie w leczeniu paliatywnym raka żołądka i połączenia żołądkowo-przłykowego

Application of molecular targeted therapies for treatment of gastric cancer and gastroesophageal junction cancer

Adres do korespondencji:

Lek. Rafał Czyżykowski
Klinika Chemioterapii Nowotworów
Uniwersytetu Medycznego w Łodzi
e-mail:
rafal.czyzykowski@stud.umed.lodz.pl

STRESZCZENIE

Zaawansowany rak żołądka i rak połączenia żołądkowo-przłykowego (GEJ) nadal stanowi znaczący problem terapeutyczny. Mimo że w nowotworze tym chemioterapia w porównaniu z leczeniem wyłącznie objawowym znacząco wpływa na wydłużenie czasu całkowitego przeżycia (OS) pacjentów, złe rokowanie skłania do poszukiwania nowych opcji terapeutycznych. Większość prowadzonych badań jest ukierunkowana na hamowanie procesów neoangiogenezy oraz blokowanie sygnału pochodzącego z receptorów z rodziny EGFR. Ze względu na swoje znaczenie VEGF i szlak przekazywania z nim związany stał się głównym celem terapii antyangiogennych. Mimo udowodnionej skuteczności bevacyzumabu w niektórych nowotworach, w badaniu III fazy AVAGAST nie wykazano, by dodanie bevacyzumabu do standardowej chemioterapii wpływało na wydłużenie czasu przeżycia chorych na raka żołądka. Natomiast dwa badania III fazy z innym lekiem antyangiogennym, ramucirumabem (antagonistą VEGFR-2), zarówno w monoterapii (REGARD), jak i w połączeniu z paklitakselem (RAINBOW) wykazały wpływ na wydłużenie OS. Stwierdzenie ekspresji EGFR oraz nadekspresji HER-2 w komórkach nowotworowych u chorych na raka żołądka i GEJ przyczyniły się do podjęcia prób wykorzystania terapii blokujących ich aktywność. Rozczarowujące rezultaty przyniosły badania oceniające zastosowanie TKI EGFR — erlotynibu i gefitynibu — a także TKI EGFR i HER-2 — lapatynibu. Nieskuteczny, i to zarówno w monoterapii, jak i w połączeniu z chemioterapią, okazał się także cetuksymab. Jedynie w badaniu klinicznym III fazy ToGA wykazano wpływ trastuzumabu na wydłużenie OS u chorych z nadmierną ekspresją HER-2. Trastuzumab jest obecnie jedynym dostępnym w Polsce lekiem ukierunkowanym molekularnie stosowanym u chorych na raka żołądka.

Słowa kluczowe: rak żołądka, trastuzumab, ramucirumab

ABSTRACT

Advanced gastric cancer and gastroesophageal junction (GEJ) cancer still remain serious therapeutic problems. Although palliative chemotherapy compared to the best supportive care prolongs survival of advanced gastric cancer patients, the outcome remains poor and new therapeutic options are warranted. The majority of them are directed towards inhibiting the process of neoangiogenesis or blocking activity of EGF receptors family. The main target of anti-angiogenic therapies are VEGF and its signal transduction pathway. Despite the effectiveness of bevacizumab in some tumors, the phase III trial (AVAGAST) has shown no survival benefit from addition of bevacizumab to standard chemotherapy in gastric cancer. However, in two phase III trials other anti-angiogenic agent ramucirumab in monotherapy (REGARD), and in combination with paclitaxel (RAINBOW) increased overall survival. The discovery of EGFR expression and HER-2 overexpression in gastric cancer cells resulted in attempts to block their activity. The clinical studies including TKIs of EGFR — erlotinib and gefitinib — as well as TKIs of

EGFR and HER-2 — lapatinib had disappointing results. Cetuximab, both in monotherapy and in combination with chemotherapy, turned out to be ineffective as well. Trastuzumab combined with chemotherapy in phase III trial (ToGA) prolonged overall survival in patients with overexpression of HER-2. Trastuzumab is the only molecular targeted agent in treatment of gastric cancer patients currently available in Poland.

Key words: gastric cancer, trastuzumab, ramucirumab

Onkol. Prak. Klin. 2014; 10, 5: 244–252

Wstęp

Rak żołądka i połączenia żołądkowo-przełykowego (w klasyfikacji ICD 10 obie lokalizacje są ujęte w kodzie C16), mimo systematycznie zmniejszających się wskaźników zachorowalności i umieralności, pozostaje nadal znaczącym problemem terapeutycznym na całym świecie. Stanowi trzecią (po raku płuca i wątroby) przyczynę zgonów na nowotwory na świecie, a czwartą (po raku płuca, jelita grubego i piersi) w Europie [1]. Należy do nowotworów o złym rokowaniu, wykrywanych bardzo często w postaci zaawansowanej uniemożliwiającej radykalne leczenie chirurgiczne. W Polsce w 2011 roku odnotowano 5368 zachorowań na raka żołądka oraz 5239 zgonów z tego powodu [2], co sprawia, że współczynniki zachorowalności i umieralności dla naszego kraju wciąż należą do najwyższych w Europie, a wskaźnik 5-letnich przeżyć względnych wynosi jedynie 15,6% (średnia w Europie 25,1%) [3].

Mediana czasu całkowitego przeżycia (OS, *overall survival*) pacjentów z zaawansowanym rakiem żołądka poddanych jedynie najlepszemu leczeniu objawowemu (BSC, *best supportive care*) wyniosła w badaniach klinicznych około 3 miesiące [4], natomiast w przypadku zastosowania wielolekowej chemioterapii uzyskano medianę czasu przeżycia około 9–14 miesięcy [5]. Na podstawie przeprowadzonych badań klinicznych najpowszechniej stosowane są schematy zawierające analog platyny (cisplatynę lub oksaliplatynę), fluoropirimidynę oraz antracyklinę [5, 6]. W ostatnich latach określono rolę chemioterapii w leczeniu systemowym II linii. Zarówno irynotekan (4,0 vs. 2,4 mies. HR = 0,48), jak i docetaksel (5,2 vs. 3,6 mies., HR = 0,67) istotnie, choć nieznacznie zwiększają medianę OS w porównaniu z BSC [7, 8].

Mimo że chemioterapia, w porównaniu z leczeniem wyłącznie objawowym, istotnie wpływa na poprawę zarówno czasu przeżycia, jak i jakości życia u pacjentów z rakiem żołądka, wciąż niezadowolające efekty leczenia skłaniają do poszukiwania nowych opcji terapeutycznych mogących odmienić losy pacjentów z tym nowotworem. W dobie fascynacji terapiami ukierunkowanymi molekularnie naturalne wydaje się poszukiwanie nowych sposobów leczenia z użyciem dostępnych już i nowych „leków celowanych”.

Omówienie

Leczenie antyangiogenne

Poznanie fundamentalnego znaczenia angiogenezy w rozwoju nowotworów [9] rozbudziło nadzieje na dokonanie przełomu w leczeniu chorych na nowotwory dzięki wprowadzeniu terapii antyangiogennych. Spośród wielu czynników proangiogennych najważniejszym i najlepiej poznanym jest rodzina naczyniowo-śródbłonkowych czynników wzrostu (VEGF, *vascular endothelial growth factor*), dlatego zarówno sam czynnik, jak i szlak przekazywania wewnątrzkomórkowego z nim związany stał się głównym celem terapii antyangiogennych. Wśród różnych możliwości interferowania z aktywnością VEGF wymienić można na przykład przeciwciała przeciwko samemu VEGF i przeciw receptorom VEGFR-2, rozpuszczalne receptory dla VEGF (VEGF *Trap*) czy inhibitory kinazy tyrozynowej VEGFR. Ponieważ część z tych strategii wykorzystuje się już obecnie w leczeniu różnych typów nowotworów, podjęto próby zastosowań ich także w leczeniu raka żołądka i połączenia żołądkowo-przełykowego.

Przeciwciała przeciwko VEGF

Bewacyzumab

Badania II fazy oceniające zastosowanie bewacyzumabu (rekombinowanego, humanizowanego przeciwciała monoklonalnego skierowanego przeciw VEGF) u pacjentów z zaawansowanym rakiem żołądka i połączenia żołądkowo-przełykowego (GEJ, *gastroesophageal junction*) zarówno w połączeniu ze zmodyfikowanym schematem DCF [10], jak i w skojarzeniu z cisplatyną i irynotekaniem [11] przyniosły zachęcające wyniki. Uzyskano w nich odsetek odpowiedzi na leczenie (RR, *response rate*) odpowiednio 67% i 65%, medianę czasu wolnego od progresji choroby (PFS, *progression free survival*) 12 i 8,3 miesiąca, natomiast mediana OS wyniosła 16,8 oraz 12,3 miesiąca [10, 11]. Wyniki te nie znalazły jednak potwierdzenia w badaniu III fazy AVAGAST (*The Avastin in Gastric Cancer*), którego głównym celem było wykazanie wpływu przeciwciała na OS. Oceniano w nim zastosowanie bewacyzumabu w połączeniu z chemioterapią (cisplatyna i fluoropirimidyna) w I linii leczenia chorych na nieresekcyjnego gruczolakoraka

żołądka i GEJ. Bewacyzumab mimo opóźnienia wystąpienia progresji choroby (mediana PFS 6,7 vs. 5,3 mies.; $p = 0,0037$) i zwiększonego odsetka RR (46,0 vs. 37,4%; $p = 0,0315$) nie wpłynął w sposób istotny na wydłużenie czasu przeżycia chorych w porównaniu z wyłączną chemioterapią (mediana OS 12,1 vs. 10,1 mies.; $p = 0,1002$). Pewne różnice w zakresie OS zauważono zależnie od regionu geograficznego, w którym prowadzono badanie (Ameryka, Europa, Azja), ale analiza podgrup nie wykazała, aby były one istotne statystycznie [12]. Rak żołądka jest chorobą heterogenną — wyodrębniono podtypy różniące się epidemiologią, czynnikami ryzyka, a także profilem molekularnym. Przeprowadzono analizę przeżycia pacjentów z badania AVAGAST w zależności po podtypu raka, a także regionu geograficznego, z którego rekrutowano chorych. Największą korzyść z chemioterapii skojarzonej z bewacyzumabem zaobserwowano w populacji nieazjatyckiej u chorych z rozpoznaniem typu rozlanego raka żołądka (mediana OS 9,9 vs. 6,5 mies.; HR = 0,68; 95% CI: 0,48–0,97) lub raka o podtypie innym niż rozlany części dystalnej żołądka (mediana OS 11,7 vs. 9,0 mies.; HR = 0,72; 95% CI: 0,48–1,07). Krótsze przeżycia wynikające ze stosowania terapii skojarzonej odnotowano u chorych populacji nieazjatyckiej w raka części proksymalnej żołądka z podtypem nierozlanym (mediana OS 10,4 vs. 12,8 mies.; HR = 1,5; 95% CI: 0,77–2,93) [13].

Antagonista VEGFR-2

Ramucyrumab

Ramucyrumab to w pełni ludzkie przeciwciało monoklonalne grupy IgG1 będące antagonistą VEGFR-2. Mechanizm jego działania polega na uniemożliwieniu przyłączenia liganda (VEGF) do receptora i wynikającej z tego aktywacji szlaku przekazywania sygnału w komórkach endotelium. Skuteczność tego leku w II linii leczenia raka żołądka i GEJ wykazano także w dwóch badaniach III fazy, zarówno w monoterapii, jak i w połączeniu z paklitakselem. W badaniu *Ramucirumab Monotherapy for Previously Treated Advanced Gastric or Gastro-Oesophageal Junction Adenocarcinoma* (REGARD) 355 pacjentów z progresją choroby po terapii opartej na cisplatynie lub fluoropirymidynie zostało poddanych randomizacji (2:1) do leczenia ramucyrumabem w monoterapii (8 mg/kg *i.v.* co 2 tygodnie) lub placebo. Pierwszorzędownym punktem końcowym badania było OS. W analizie przeprowadzonej po śmierci 278 pacjentów opisano istotne statystycznie zwiększenie mediany przeżycia w grupie badanej 5,2 vs. 3,8 miesiąca w grupie placebo; HR wyniósł 0,776 (95% CI: 0,603–0,998), $p = 0,047$. Medianę PFS oszacowano na 2,1 miesiąca dla pacjentów otrzymujących ramucyrumab vs. 1,3 miesiąca dla otrzymujących placebo (HR = 0,483; 95% CI: 0,376–0,620; $p < 0,0001$). Wskaźnik kontroli choroby (DCR, *disease control rate*) [całkowita odpowiedź + częściowa odpowiedź + stabilizacja

choroby (CR + PR + SD, *complete response + partial response + stable disease*)] w grupie badanej wyniósł 49% przy odsetku obiektywnych odpowiedzi jedynie 3%, natomiast w grupie z placebo odpowiednio 23% i 3% ($< 0,0001$). Nie było różnic w jakości życia, a leczenie eksperymentalne było dobrze tolerowane. Najczęstszym działaniem niepożądanym swoistym dla ramucyrumabu było nadciśnienie tętnicze (stwierdzone u 18%) — pozostałe skutki uboczne występowały z podobną częstością w obu grupach [14].

Podczas *Gastrointestinal Cancers Symposium* 2014 przedstawiono wczesne wyniki badania III fazy z randomizacją (RAINBOW: *A study of paclitaxel with or without ramucirumab in metastatic gastric adenocarcinoma*) oceniającego skuteczność terapii II linii paklitakselem (80 mg/m² *i.v.* dz. 1., 8. i 15. co 28 dni) w połączeniu z ramucyrumabem (8 mg/kg *i.v.* co 2 tygodnie) lub placebo u 665 chorych. Także w tym badaniu osiągnięto pierwszorzędowny punkt końcowy — uzyskano istotną statystycznie różnicę w medianie OS na korzyść dubletu ramucyrumab + paklitaksel — 9,6 vs. 7,4 miesiąca dla paklitakselu z placebo (HR = 0,807; 95% CI: 0,678–0,962; $p = 0,0169$). Mediana PFS miała wartość 4,4 i 2,9 miesiąca (HR = 0,635; 95% CI: 0,536–0,752; $p < 0,0001$). Istotną statystycznie różnicę osiągnięto także w odniesieniu do RR: 28% vs. 16% ($p = 0,0001$) [15].

Drobnocząsteczkowe inhibitory kinaz tyrozynowych VEGFR

Sunitynib

Badanie II fazy z użyciem sunitynibu w monoterapii obejmujące 78 wcześniej leczonych (jedną linią chemioterapii) pacjentów z zaawansowanym rakiem żołądka i GEJ przyniosło rozczarowujące rezultaty — potwierdzoną radiologicznie RR uzyskano jedynie u 2 (2,6%) badanych, a stabilizację trwającą ≥ 6 miesięcy u 25 (32,1%) chorych. Mediana PFS wyniosła 2,3 miesiąca, a mediana OS — 6,8 miesiąca [16].

Sorafenib

W badaniu I fazy oceniającym połączenie sorafenibu z kapecytabiną i cisplatyną u 21 pacjentów z zaawansowanym rakiem żołądka uzyskano dość zachęcające wyniki: RR — 62,5%, mediana PFS — 10 miesięcy, a OS — 14,7 miesiąca [17]. Jednak w badaniu II fazy z zastosowaniem sorafenibu łącznie z docetakselem i cisplatyną w I linii leczenia raka żołądka, mimo dużej mediany OS — 13,6 miesiąca — uzyskano medianę PFS jedynie 5,8 miesiąca — mniejszą niż wykazano w badaniach III fazy z wyłączną chemioterapią (6,2–7 mies.) [5].

Apatynib

W badaniu II fazy obejmującym 144 pacjentów z rozpoznaniem raka żołądka po niepowodzeniu co najmniej dwóch rzutów leczenia oceniono skuteczność

apatynibu w 2 różnych dawkach w porównaniu z placebo. Uzyskano znamiennej statystycznie korzyść w odniesieniu do OS przy tolerowalnej toksyczności. Mediana OS w grupie z placebo wyniosła 2,5 miesiąca, natomiast w grupach z badanym lekiem 4,8 i 4,3 miesiąca. Mediana PFS wyniosła odpowiednio 1,4 miesiąca oraz 3,7 i 3,2 miesiąca [18]. Na podstawie tych obiecujących wyników w 2012 roku w Chinach rozpoczęto rekrutację do badania III fazy (apatynib *vs.* placebo) u pacjentów z progresją po co najmniej dwóch liniach chemioterapii (NCT01512745) [19].

VEGF Trap

Aflibercept

Aflibercept jest rekombinowanym białkiem fuzyjnym składającym się zewnątrzkomórkowej domeny VEGFR oraz fragmentu Fc immunoglobuliny G1. Lek jest dotychczas zarejestrowany w terapii II linii uogólnionego raka jelita grubego w połączeniu z chemioterapią według schematu FOLFIRI. Obecnie toczy się badanie II fazy u wcześniej nieleczonych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub rozsiały rakiem żołądka lub GEJ oceniające ten lek w połączeniu z chemioterapią FOLFOX6 w porównaniu z samą chemioterapią (NCT01747551) [20].

Leczenie interferujące z funkcją EGFR

Ekspresję receptora naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR, *epidermal growth factor receptor*) oceniono immunohistochemicznie w komórkach nowotworowych u chorych na raka żołądka obserwowano z częstotliwością od 10% [21] do nawet 86% [22]. W większości badań stwierdzano obecność EGFR u około 30–50% chorych [23–25]. W wielu przeprowadzonych badaniach wykazano związek pomiędzy ekspresją EGFR w komórkach raka żołądka a gorszym rokowaniem [25–28], choć można również znaleźć prace, w których duża ekspresja wiąże się z dłuższym czasem przeżycia w porównaniu z osobami z małą ekspresją EGFR [29].

Stwierdzenie ekspresji EGFR w komórkach nowotworowych pochodzących od pacjentów z rakiem żołądka i GEJ, wykazanie jej prognostycznego znaczenia oraz uzyskiwane dobre wyniki badań z zastosowaniem leków celowanych interferujących z EGFR w innych nowotworach układu pokarmowego przyczyniły się niewątpliwie do prób wykorzystania terapii anti-EGFR także w leczeniu raka żołądka i GEJ.

Przeciwciała przeciwko EGFR

Cetuksymab

Spośród trzech przeciwciał anti-EGFR, których skuteczność poddano ocenie (cetuksymab, panitumumab i matuzumab), najwięcej badań dotyczyło zastosowania cetuksymabu — chimerycznego, ludzko-mysiego prze-

ciwiała monoklonalnego klasy IgG1, skierowanego swoiście przeciwko EGFR. W wieloośrodkowym badaniu II fazy oceniającym aktywność cetuksymabu w monoterapii, po niepowodzeniu I linii chemioterapii stwierdzono odsetek RR jedynie 5,5%, mediana OS miała wartość 4 miesiące, a mediana PFS — 1,8 miesiąca. Ponieważ nie udało się osiągnąć pierwszorzędnego punktu końcowego (zakładane 6-miesięczne przeżycie u przynajmniej 42% leczonych) uznano, że cetuksymab nie może być rekomendowany w monoterapii do II linii leczenia przerzutowego gruczolakoraka GEJ [30].

Działanie cetuksymabu oceniano także w badaniach II fazy w skojarzeniu z wieloma różnymi schematami chemioterapii w I linii leczenia, między innymi ze schematami zawierającymi fluoropirydynę, oksliplatynę lub irynotekan [23, 24, 31–35]. Uzyskano RR u 41–65% chorych, medianę czasu do progresji choroby 5,5–9 miesięcy, zaś medianę OS 9–16,5 miesiąca. Zachęcające wyniki badań II fazy spowodowały, że przeprowadzono badanie kliniczne III fazy oceniające zastosowanie w I linii leczenia cetuksymabu w połączeniu z kapecytabiną i cisplatiną u pacjentów z zaawansowanym/przerzutowym rakiem żołądka i GEJ — *Erbix in Combination with Xeloda and Cisplatin in Advanced Esophago-Gastric Cancer* (EXPAND). Jednak wyniki tego badania, w którym wzięło udział ponad 900 chorych, były negatywne. Wykazano, że terapia eksperymentalna nie przynosi korzyści w niewyselekcjonowanej grupie pacjentów, zarówno w odniesieniu do PFS (pierwszorzędowy punkt końcowy), jak i OS. Retrospektywnie oceniono immunohistochemicznie receptor EGFR, ale nie stwierdzono związku pomiędzy ekspresją EGFR a PFS lub OS w żadnej z badanych grup. Stan receptora naskórkowego czynnika wzrostu 2 (HER-2, *human epidermal growth factor receptor 2*) także nie okazał się czynnikiem predykcyjnym dla cetuksymabu, chociaż pacjenci z guzami wykazującymi nadmierną ekspresję HER-2 mieli lepsze rokowanie niezależnie od zastosowanej terapii. Te obserwacje pozostają w sprzeczności z wynikami badania AVAGAST (brak wartości predykcyjnej lub prognostycznej HER-2) [36] oraz innych publikacji, w których opisywano gorsze rokowanie w nowotworach z nadmierną ekspresją HER-2 [37, 38].

Matuzumab

Niepowodzeniem — mimo wcześniejszych zachęcających wyników badania I fazy (odsetek odpowiedzi 66%) [39] — zakończyło się badanie II fazy oceniające zastosowanie matuzumabu, humanizowanego przeciwciała IgG1 wiążącego się z dużym powinowactwem z receptorem EGFR i w sposób pośredni blokującego zależną od liganda aktywację receptora [40], w skojarzeniu z epirubicyną, cisplatiną i kapecytabiną (ECX) w I linii leczenia pacjentów z guzami wykazującymi ekspresję EGFR [41]. Dołączenie matuzumabu do schematu ECX nie poprawiło wyników leczenia. Odsetek obiektywnych

odpowiedzi w ramieniu z matuzumabem wyniósł jedynie 31% w porównaniu z 58% w ramieniu z samym ECX. Mediana PFS wyniosła odpowiednio 4,8 vs. 7,1 miesiąca (HR = 1,13; 95% CI: 0,63–2,01; p = 0,678), a mediana OS — 9,4 vs. 12,2 miesiąca w grupie bez matuzumabu (HR = 1,02; 95% CI: 0,61–1,70; p = 0,945) [41].

Panitumumab

Badanie II/III fazy *Randomised EOx for Advanced or Locally Advanced Oesophagogastric Cancer 3 (REAL-3)* oceniające zastosowanie panitumumabu (ludzkiego monoklonalnego przeciwciała typu IgG2 przeciwko EGFR) w połączeniu z chemioterapią według schematu EOx (epirubicyna, oksaliplatyna, kapecytabina) w porównaniu z leczeniem samymi cytostatykami w I linii zakończyło się także niepowodzeniem. Wstępne wyniki opublikowane w 2010 roku wskazywały na znaczną toksyczność terapii eksperymentalnej [42]. Po zmniejszeniu dawek cytostatyków w grupie eksperymentalnej przeprowadzona analiza przeżycia wykazała, iż mediana OS w grupie chorych poddanych leczeniu z zastosowaniem panitumumabu była istotnie krótsza od uzyskanej w grupie kontrolnej (odpowiednio 8,8 vs. 11,3 mies., HR = 1,37; 95% CI: 1,07–1,76; p = 0,013). Różnic istotnych statystycznie w odniesieniu do PFS nie stwierdzono (6,0 vs. 7,4 mies., HR = 1,22; p = 0,068) [43].

Próby zastosowania przeciwciał przeciwko EGFR w leczeniu raka żołądka zakończyły się więc niepowodzeniem.

Zastosowanie inhibitorów kinazy tyrozynowej EGFR Gefitynib

W przeprowadzonym badaniu klinicznym II fazy z zastosowaniem gefitynibu jedynie u około 1% pacjentów wcześniej leczonych z powodu przerzutowego raka żołądka osiągnięto częściową remisję, a u 16% stabilizację choroby [44]. W innym badaniu II fazy oceniającym odpowiedź na leczenie gefitynibem u 27 pacjentów z nieoperacyjnym gruczolakorakiem przełyku stwierdzono odpowiedź na leczenie (PR + SD) u 37% badanych [45]. Ze względu na udowodniony u chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca związek pomiędzy obecnością mutacji aktywujących *EGFR* a skutecznością terapii gefitynibem, Becker i wsp. przeprowadzili badania próbek guzów pochodzących od Japończyków i pacjentów rasy kaukaskiej, nie stwierdzając mutacji aktywujących u żadnego z badanych pacjentów [46]. Ta obserwacja przyczyniła się do zaprzestania badań z zastosowaniem tego leku u chorych na raka żołądka.

Erlotynib

W badaniu II fazy z zastosowaniem erlotynibu u wcześniej nieleczonych pacjentów z zaawansowanym gruczolakorakiem żołądka i GEJ zaobserwowano jedynie 9% potwierdzonych odpowiedzi na leczenie

występujących tylko u pacjentów z rakiem GEJ. Mediana OS u chorych na raka żołądka wyniosła zaledwie 3,5 miesiąca, a na raka GEJ — 6,7 miesiąca. Również i w tym badaniu nie stwierdzono obecności mutacji w eksonach 18., 19. i 21. genu *EGFR* ani też amplifikacji tego genu u żadnego z badanych pacjentów. Nie zaobserwowano także związku pomiędzy ekspresją EGFR w komórkach nowotworowych a wynikami leczenia erlotynibem [47].

Leczenie interferujące z funkcją HER-2

Jednym z lepiej poznanych celów leczenia ukierunkowanego molekularnie jest receptor HER-2. Jego nadmierną ekspresję w komórkach raka żołądka opisano po raz pierwszy w 1986 roku [48], z czasem pojawiało się coraz więcej dowodów świadczących o istotnej roli receptora HER-2 w rozwoju raka żołądka. Ocenia się, że nadmierna ekspresja receptora HER-2 oceniona immunohistochemicznie w komórkach raka żołądka występuje u około 10–20% chorych [49, 50], a w rakach GEJ — u 35% [37]. Różna jest także częstość nadmiernej ekspresji HER-2 w zależności od podtypu histologicznego — w podtypie jelitowym rozpoznaje się ją u około 16–34%, a w rozlanym w około 6–7% [36]. Mimo że wyniki badań oceniających prognostyczną wartość ekspresji receptora HER-2 w raku żołądka są rozbieżne [37, 51, 52], większość autorów wiąże obecność nadmiernej ekspresji receptora HER-2 z gorszym rokowaniem i bardziej agresywnym przebiegiem choroby [52–54].

Trastuzumab

W badaniu II fazy z zastosowaniem trastuzumabu (humanizowanego przeciwciała monoklonalnego IgG1 skierowanego przeciw zewnątrzkomórkowej domenie receptora HER-2) w połączeniu z cisplatyną w I linii leczenia nieoperacyjnego raka żołądka wykazującego nadmierną ekspresję lub amplifikację *HER-2* uzyskano obiecujące wyniki pod postacią 35% PR i 17% SD przy dobrej tolerancji leczenia [55].

Celowość stosowania trastuzumabu u chorych na zaawansowanego raka żołądka wykazano w badaniu klinicznym III fazy *Trastuzumab for Gastric cancer (ToGA)*. Do badania ToGA włączono 594 chorych z wykazującym nadmierną ekspresję lub amplifikację *HER-2* nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym, nawrotowym lub przerzutowym gruczolakorakiem żołądka i GEJ. Chorzy z grupy kontrolnej otrzymywali 6 cykli leczenia: kapecytabina w dawce 1000 mg/m² 2 × dziennie w dniach 1.–14. co 21 dni lub wlew ciągły fluorouracylu (FU) w dawce 800 mg/m² w dniach 1.–5. co 21 dni w skojarzeniu z cisplatyną w dawce 80 mg/m² w dniu 1. Chorzy z grupy eksperymentalnej dodatkowo otrzymywali trastuzumab w dawce 8 mg/kg w dniu 1., a następnie 6 mg/kg co 3 tygodnie aż do progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności [56]. W badaniu tym udało się osiągnąć pierwszorzędowy punkt końcowy

i wykazać wpływ trastuzumabu na wydłużenie OS. Mediana OS w grupie pacjentów leczonych trastuzumabem w połączeniu z chemioterapią wynosiła 13,8 miesiąca w porównaniu z 11,1 miesiąca u pacjentów leczonych wyłącznie chemioterapią (HR = 0,74; 95% CI: 0,60–0,91; $p = 0,0046$). Wyniki leczenia trastuzumabem zależały od nasilenia ekspresji receptora HER-2 i/lub obecności amplifikacji genu *HER-2* (FISH+). W grupie chorych z ekspresją receptora HER-2 ocenioną w badaniu immunohistochemicznym na 3+ dołączenie trastuzumabu zwiększyło medianę OS z 11,8 miesiąca (w przypadku wyłącznej chemioterapii) do 16,0 miesiąca (HR = 0,65; 95% CI: 0,51–0,83; $p = 0,036$). Dołączenie trastuzumabu do chemioterapii wiązało się także z istotnym zwiększeniem mediany PFS (6,7 vs. 5,5 mies.; $p = 0,0002$) oraz RR (47% vs. 35%; $p = 0,0017$). Skojarzone leczenie było dobrze tolerowane przez pacjentów [56].

Bardzo dobre wyniki badania ToGA spowodowały rozpoczęcie kolejnych badań klinicznych oceniających skuteczność trastuzumabu w połączeniu z pertuzumabem i chemioterapią oraz trastuzumabu z cytostatykiem emtanzyną.

Pertuzumab

Pertuzumab to przeciwciało monoklonalne blokujące dimeryzację receptora HER-2 z innymi receptorami z rodziny HER. Skuteczność chemioterapii połączonej z leczeniem trastuzumabem i pertuzumabem w postaci wydłużenia PFS i trendu do wydłużenia OS zaobserwowano u chorych na raka piersi i z nadmierną ekspresją HER-2 [57]. Na podstawie tych badań w 2013 roku rozpoczęto badanie III fazy z randomizacją *Pertuzumab, Trastuzumab and Chemotherapy in HER2 Positive Metastatic Gastric or Gastro-Oesophageal Junction Cancer* oceniające skuteczność terapii pertuzumab + trastuzumab + chemioterapia (cisplatyna + FU lub kapecytabina) u pacjentów z przerzutowym rakiem żołądka lub GEJ wykazującym nadmierną ekspresję HER-2 (NCT01774786) [58].

T-DM1

T-DM1 to koniugat przeciwciało–lek, w którego skład wchodzi przeciwciało monoklonalne trastuzumab i cytostatyk emtanzyna. Od 2012 roku prowadzone jest badanie II/III fazy oceniające skuteczność T-DM1 w terapii zaawansowanego raka żołądka z nadmierną ekspresją HER-2, w porównaniu z terapią taksoidami u chorych z progresją po co najmniej 1 linii chemioterapii (NCT01641939) [59].

Zastosowanie inhibitora kinaz tyrozynowych EGFR i HER-2

Lapatynib

Pomimo zachęcających wyników badań klinicznych z lapatynibem (inhibitorem kinaz tyrozynowych

EGFR oraz HER-2) u chorych na raka piersi, badania u chorych na zaawansowanego raka żołądka nie wykazały spodziewanych korzyści. Mimo rozczarowujących wyników badań II fazy (PR u 9% i SD u 23% u wcześniej nieleczonych chorych, mediana TTF zaledwie 1,9, a OS 4,8 mies.) [60] przeprowadzono badania III fazy. Pierwsze z nich to prowadzone w Azji badanie *Lapatinib (Tykerb) with paclitaxel (Taxol) in AsiaN ErbB2+ (HER2+) gastric cancer study* (TyTAN), w którym wzięło udział 1923 pacjentów ze stwierdzoną w badaniu fluorescencyjnej hybrydyzacji *in situ* (FISH, *fluorescent in situ hybridization*) amplifikacją genu *HER-2* i progresją choroby po leczeniu I rzutu [61]. Chorych zrandomizowano do grupy badanej — lapatynib (1500 mg/dz.) z paklitaksem (80 mg/m² i.v. dz. 1., 8., 15. co 28 dni) — lub kontrolnej — paklitaksel w monoterapii. Wyniki badania przedstawiono w postaci doniesienia konferencyjnego w 2013 roku. Mediana OS w populacji z zaplanowanym leczeniem (ITT, *intent-to-treat population*) nie różniła się istotnie i wyniosła w grupie badanej 11,0, a w kontrolnej 8,9 miesiąca (HR = 0,84; $p = 0,2088$). Jedynie w podgrupie pacjentów z amplifikacją genu *HER-2* oraz ekspresją HER-2 oznaczoną na 3+ różnica w przeżyciu okazała się istotna statystycznie (14,0 vs. 7,6 mies.; HR = 0,59; $p = 0,0176$). Drugie badanie — *Lapatinib Optimization study in HER2 positive Gastric Cancer* (LOGiC) — którego wyniki podano podczas corocznej konferencji *American Society of Clinical Oncology* (ASCO) w 2013 roku, objęło 545 pacjentów [62]. Chorych poddano randomizacji do leczenia I rzutu lapatynibem (1250 mg/dz.) z oksaliplatyną (130 mg/m² dz. 1.) i kapecytabiną (850 mg/m² 2 × dz. w dniach 1.–14.) lub placebo z oksaliplatyną i kapecytabiną. Pierwszorzędowy punkt końcowy nie został osiągnięty — różnica w OS nie była istotna statystycznie (12,2 vs. 10,5 mies.), podobnie jak różnica w PFS (6,0 vs. 5,4 mies.). W analizie podgrup stwierdzono statystyczną różnicę w OS u Azjatów (HR = 0,68) i osób poniżej 60. roku życia (HR = 0,69).

Hamowanie szlaku mTOR

Szlak ssaczego celu rapamycyny (mTOR, *mammalian target of rapamycin*), do którego aktywacji dochodzi u części chorych na raka żołądka [63], został uznany za kolejny obiecujący cel terapii ukierunkowanej molekularnie.

Ewerolimus

W prowadzonym w Japonii badaniu II fazy zastosowano monoterapię ewerolimusem — doustnym inhibitorem kinazy serynowo-treoninowej mTOR — u pacjentów z zaawansowanym rakiem żołądka, po niepowodzeniu wcześniejszych linii leczenia (51% pacjentów otrzymało 1, a 49% 2 linie chemioterapii). Niewielkie zmniejszenie ognisk nowotworu zaobserwowano u 45% pacjentów, a DCR (CR + PR + SD) wystąpiło u 56%. Mediana PFS

wyniosła 2,7 miesiąca, a mediana OS — 10,1 miesiąca [64]. Na podstawie tych wyników rozpoczęto badanie III fazy z randomizacją oceniające zastosowanie ewerolimusa w porównaniu z placebo w II lub III linii leczenia u 656 chorych na raka żołądka — *Gastric ANtItumor Trial with Everolimus-1* (GRANITE-1) [65]. Mediany OS nie różniły się istotnie — w grupie leczonej ewerolimusem wyniosła 5,4 miesiąca, natomiast w grupie z placebo 4,3 miesiąca ($p = 0,1244$), jednak mediana PFS miała wartość 1,7 i 1,4 miesiąca ($HR = 0,66$; 95% CI: 0,56–0,78; $p < 0,0001$).

Inhibitory MET

MET (c-Met) jest receptorem dla czynnika wzrostu hepatocytów (HGF, *hepatocyte growth factor*). Stwierdzono, że nadmierna ekspresja MET (w ok. 45% przypadkach) oraz amplifikacja (u ok. 10% pacjentów) ma związek z gorszym rokowaniem [66].

Rilotumumab

Rilotumumab to ludzkie przeciwciało monoklonalne przeciwko HGF. Jego rolę u chorych na zaawansowanego raka żołądka lub GEJ oceniono w badaniu II fazy z randomizacją. Rilotumumab w dwóch dawkach (15 mg/kg albo 7,5 mg/kg) lub placebo dołączono do chemioterapii według schematu ECX (epirubicyna, cisplatyna, kapecytabina). U chorych z dużą ekspresją MET (> 50% komórek guza pozytywnych w badaniu immunohistochemicznym lub FISH) zaobserwowano poprawę OS w grupach z rilotumumabem w porównaniu z grupą kontrolną (mediana 11,0 vs. 5,7 mies., $HR = 0,29$, 95% CI: 0,11–0,76, $p = 0,012$). U chorych z małą ekspresją MET ($\leq 50\%$ komórek guza pozytywnych) dołączenie przeciwciała do cytostatyków skutkowało nieznamiennym trendem do pogorszenia rokowania ($HR = 1,84$, 95% CI: 0,78–4,34) [67]. Te obserwacje wskazują na to, że ekspresja MET może być potencjalnie użytecznym predykcyjnym biomarkerem terapii rilotumumabem. Na podstawie pozytywnych wyników badań nad przeciwciałami blokującymi aktywację MET wszczęto dwa badania III fazy — rilotumumab skojarzony z chemioterapią ECX (RILOMET-1: *RILotumumab with ECX in first-line treatment for MET-positive gastric, lower esophageal, or GEJ adenocarcinoma*) [68] oraz onartuzumab skojarzony z FOLFOX6 (MetGastric: *A study of onartuzumab (MetMab) in combination with mFOLFOX6 in patients with metastatic HER2-negative and Met-positive Gastroesophageal cancer*) [69].

Podsumowanie

Niezadowolające wyniki leczenia chorych na zaawansowanego raka żołądka skłaniają do poszukiwania

nowych możliwości terapeutycznych. Poprawę wyników leczenia onkologicznego upatruje się w identyfikacji specyficznych zaburzeń molekularnych w komórkach nowotworowych i stosowaniu leczenia ukierunkowanego właśnie na te cele. Mimo skuteczności terapii celowanych w innych typach nowotworów i przeprowadzenia wielu badań klinicznych oceniających zastosowanie leków ukierunkowanych molekularnie w leczeniu zaawansowanego raka żołądka i GEJ, jedynymi jak dotychczas lekami o udokumentowanym wpływie na wydłużenie czasu całkowitego przeżycia są trastuzumab i ramucyrumab. Największe nadzieje wiązano z terapiami ukierunkowanymi na szlak przekazywania sygnału związany z aktywacją EGFR oraz terapiami hamującymi neoangiogenezę. Pozytywne wyniki wstępnych faz badań nad leczeniem blokującym EGFR nie znalazły jednak potwierdzenia w badaniach III fazy. Terapia anti-HER-2 okazała się skuteczna wyłącznie podczas zastosowania przeciwciał (trastuzumab), a blokowanie wewnątrzkomórkowej aktywności receptora nie wpłynęło na poprawę rokowania.

Mimo niepowodzenia zastosowania bewacyzumabu jako substancji hamującej procesy tworzenia nowych naczyń krwionośnych pojawił się jednak względnie skuteczny lek antyangiogeny o innym mechanizmie działania (ramucyrumab), którego aktywność zarówno w monoterapii, jak i w połączeniu z cytostatykiem udowodniono w badaniach III fazy.

Obecnie w Polsce jedynym dostępnym lekiem ukierunkowanym molekularnie w terapii zaawansowanego raka żołądka pozostaje trastuzumab. Ramucyrumab został niedawno zarejestrowany przez *Food and Drug Administration*. Czynnikiem predykcyjnym dla terapii trastuzumabem jest obecność nadmiernej ekspresji lub — w mniejszym stopniu — amplifikacji HER-2 w komórkach nowotworowych. Stwierdzono różnice w jej występowaniu w zależności od podtypu histologicznego i lokalizacji raka żołądka/GEJ, co wynika z ich odmiennego uwarunkowania genetyczno-molekularnego. Możliwość stosowania terapii biologicznych w raku żołądka wymaga dalszych badań uwzględniających heterogenność molekularną podtypów raka żołądka/GEJ.

Piśmiennictwo

1. <http://globocan.iarc.fr> (dostęp w dniu 5.03.2014).
2. Wojciechowska U., Didkowska J. Zachorowania i zgony na nowotwory złośliwe w Polsce. Krajowy Rejestr Nowotworów, Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie. Dostępne na stronie <http://onkologia.org.pl/raporty/> (dostęp w dniu 5.03.2014).
3. De Angelis R., Sant M., Coleman M.P. i wsp. Cancer survival in Europe 1999–2007 by country and age: results of EURO-CARE-5-a population-based study. *Lancet Oncol.* 2014; 15: 23–34.
4. Murad A.M., Santiago F.F., Petroianu A. i wsp. Modified therapy with 5-fluorouracil, doxorubicin, and methotrexate in advanced gastric cancer. *Cancer* 1993; 72: 37–41.
5. Cunningham D., Starlig N., Rao S. i wsp. Capecitabine and oxaliplatin for advanced esophagogastric cancer. *N. Engl. J. Med.* 2008; 358: 36–46.

6. Wagner A.D., Unverzagt S., Grothe W. i wsp. Chemotherapy for advanced gastric cancer. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2010; (3): CD004064.
7. Thuss-Patience P.C., Kretzschmar A., Bichev D. i wsp. Survival advantage for irinotecan versus best supportive care as second-line chemotherapy in gastric cancer — A randomised phase III study of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO). *Eur. J. Cancer* 2011; 47: 2306–2314.
8. Ford H., Marschall A., Wadsley J. i wsp. Cougar-02: A randomized phase III study of docetaxel versus active symptom control in advanced esophagogastric adenocarcinoma. *J. Clin. Oncol.* 2012; 30 (supl. 34): abstr LBA4.
9. Folkman J. Tumor angiogenesis: therapeutic implications. *N. Engl. J. Med.* 1971; 285: 1182–1186.
10. Shah M.A., Jhaver M., Ilson D.H. i wsp. Phase II study of modified docetaxel, cisplatin, and fluorouracil with bevacizumab in patients with metastatic gastroesophageal adenocarcinoma. *J. Clin. Oncol.* 2011; 29: 868–874.
11. Shah M.A., Ramanathan R.K., Ilson D.H. i wsp. 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.
12. Ohtsu A., Shah M.A., Van Cutsem E. i wsp. 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.
13. Shah M.A., Van Cutsem E., Kang Y.-K. i wsp. Survival analysis according to disease subtype in AVAGAST: First-line capecitabine and cisplatin plus bevacizumab (bev) or placebo in patients (pts) with advanced gastric cancer. *J. Clin. Oncol.* 2012; 30 (supl. 4): abstr. 5.
14. Fuchs Ch.S., Tomasek J., Yong Ch.J. i wsp. Ramucirumab monotherapy for previously treated advanced gastric and gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (REGARD): an international, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2014; 383: 31–39.
15. Wilke H., Van Cutsem E., Oh S.Ch. i wsp. 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 CP12-0922 (I4TIE-JVBE). *J. Clin. Oncol.* 2014; 32 (supl. 3): abstr. LBA7.
16. Bang Y.J., Kang Y.K., Kang W.K. i wsp. Phase II study of sunitinib as second-line treatment for advanced gastric cancer. *Invest. New Drugs* 2011; 29: 1449–1458.
17. Kim C., Lee J.L., Choi Y.H. i wsp. Phase I dose-finding study of sorafenib in combination with capecitabine and cisplatin as a first-line treatment in patients with advanced gastric cancer. *Invest. New Drugs* 2012; 30: 306–315.
18. Li J., Qin S., Xu J. i wsp. Apatinib for chemotherapy-refractory advanced metastatic gastric cancer: results from a randomized, placebo-controlled, parallel-arm, phase II trial. *J. Clin. Oncol.* 2013; 31: 3219–3225. <http://clinicaltrials.gov/show/NCT01512745> (dostęp w dniu 10.04.2014).
19. <http://clinicaltrials.gov/show/NCT01747551> (dostęp w dniu 10.04.2014).
20. Takehana T., Kunitomo K., Suzuki S. i wsp. Expression of epidermal growth factor receptor in gastric carcinomas. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2003; 1: 438–445.
22. Yasui W., Sumiyoshi H., Hata J. i wsp. Expression of epidermal growth factor receptor in human gastric and colonic carcinomas. *Cancer Res.* 1988; 48: 137–141.
23. Lordick F., Lubber B., Lorenzen S. i wsp. Cetuximab plus oxaliplatin/leucovorin/5-fluorouracil in first-line metastatic gastric cancer: a phase II study of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO). *Br. J. Cancer* 2010; 102: 500–505.
24. Moehler M., Mueller A., Trarbach T. i wsp. Cetuximab with irinotecan, folinic acid and 5-fluorouracil as first-line treatment in advanced gastroesophageal cancer: a prospective multi-center biomarker-oriented phase II study. *Ann. Oncol.* 2011; 22: 1358–1366.
25. Kim M.A., Lee H.S., Lee H.E. i wsp. EGFR in gastric carcinomas: prognostic significance of protein overexpression and high gene copy number. *Histopathology* 2008; 52: 738–746.
26. Galizia G., Lieto E., Orditura M. i wsp. Epidermal growth factor receptor (EGFR) expression is associated with a worse prognosis in gastric cancer patients undergoing curative surgery. *World J. Surg.* 2007; 31: 1458–1468.
27. Gamboa-Dominguez A., Dominguez-Fonseca C. i wsp. Epidermal growth factor receptor expression correlates with poor survival in gastric adenocarcinoma from Mexican patients: a multivariate analysis using a standardized immunohistochemical detection system. *Mod. Pathol.* 2004; 17: 579–587.
28. Al-Moundhri M.S., Al-Hadabi I., Al-Mawaly K. i wsp. Prognostic significance of cyclooxygenase-2, epidermal growth factor receptor 1, and microvascular density in gastric cancer. *Med. Oncol.* 2012; 29: 1739–1747.
29. Kim J.S., Kim M.A., Kim T.M. i wsp. Biomarker analysis in stage III-IV (M0) gastric cancer patients who received curative surgery followed by adjuvant 5-fluorouracil and cisplatin chemotherapy: epidermal growth factor receptor (EGFR) associated with favourable survival. *Br. J. Cancer* 2009; 100: 732–738.
30. Gold P.J., Goldman B., Iqbal S. i wsp. Cetuximab as second-line therapy in patients with metastatic esophageal adenocarcinoma: a phase II Southwest Oncology Group Study (S0415). *J. Thorac. Oncol.* 2010; 5: 1472–1476.
31. Kim C., Lee J.L., Ryu M.H. i wsp. A prospective phase II study of cetuximab in combination with XELOX (capecitabine and oxaliplatin) in patients with metastatic and/or recurrent advanced gastric cancer. *Invest. New Drugs* 2011; 29: 366–373.
32. Han S.W., Oh D.Y., Im S.A. i wsp. Phase II study and biomarker analysis of cetuximab combined with modified FOLFOX6 in advanced gastric cancer. *Br. J. Cancer* 2009; 100: 298–304.
33. Pinto C., Di Fabio F., Siena S. i wsp. Phase II study of cetuximab in combination with FOLFIRI in patients with untreated advanced gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma (FOLCETUX study). *Ann. Oncol.* 2007; 18: 510–517.
34. Woell E., Greil R., Eisterer W. i wsp. Oxaliplatin, irinotecan, cetuximab in advanced gastric cancer. First efficacy results of a multicenter phase II trial (AGMT Gastric-2) of the arbeitsgemeinschaft medikamentöse tumortherapie (AGMT). *J. Clin. Oncol.* 2009; 27: 15s (supl.): abstr. 4538.
35. Zhang X., Xu J., Shen L. i wsp. A phase II study of cetuximab with cisplatin and capecitabine as first-line treatment in advanced gastric cancer. *Proc. GI ASCO* 2009; LBA39 [abstract].
36. Van Cutsem E., de Haas S., Kang Y.K. i wsp. 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.
37. Gravalos C., Jimeno A. HER2 in gastric cancer: a new prognostic factor and a novel therapeutic target. *Ann. Oncol.* 2008; 19: 1523–1529.
38. Grabsch H., Sivakumar S., Gray S. i wsp. HER2 expression in gastric cancer: rare, heterogeneous and of no prognostic value — conclusions from 924 cases of two different series. *Cell Oncol.* 2010; 32: 57–65.
39. Starling N., Cunningham D., Benson M. i wsp. Phase I study of epirubicin, cisplatin and capecitabine plus matuzumab in previously untreated patients with advanced oesophagogastric cancer. *Br. J. Cancer* 2008; 99: 868–874.
40. Schmiedel J., Blaukat A., Li S. i wsp. Matuzumab binding to EGFR prevents the conformational rearrangement required for dimerization. *Cancer Cell* 2008; 13: 365–373.
41. Rao S., Starling N., Cunningham D. i wsp. Matuzumab plus epirubicin, cisplatin and capecitabine (ECX) compared with epirubicin, cisplatin and capecitabine alone as first-line treatment in patients with advanced oesophago-gastric cancer: a randomised, multicentre open-label phase II study. *Ann. Oncol.* 2010; 21: 2213–2219.
42. Okines A.F., Ashley S.E., Cunningham D. i wsp. Epirubicin, Oxaliplatin, and Capecitabine With or Without Panitumumab for Advanced Esophagogastric Cancer: Dose-Finding Study for the Prospective Multicenter, Randomized, Phase II/III REAL-3 Trial. *J. Clin. Oncol.* 2010; 28: 3945–3950.
43. Waddell T., Chau I., Cunningham D. i wsp. 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; 14: 481–489.
44. Doi T., Koizumi W., Siena S. i wsp. Efficacy, tolerability, pharmacokinetics of gefitinib (ZD1839) in pretreated patients with metastatic gastric cancer. *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* 2003; 22: abstr. 1036.
45. Ferry D.R., Anderson M., Beddard K. i wsp. A phase II study of gefitinib monotherapy in advanced esophageal adenocarcinoma: evidence of gene expression, cellular, and clinical response. *Clin. Cancer Res.* 2007; 13: 5869–5875.
46. Becker J.C., Müller-Tidow C., Stolte M. i wsp. Acetylsalicylic acid enhances antiproliferative effects of the EGFR inhibitor gefitinib in the absence of activating mutations in gastric cancer. *Int. J. Oncol.* 2006; 29: 615–623.
47. Dragovich T., McCoy S., Fenoglio-Preiser C.M. i wsp. Phase II trial of erlotinib in gastroesophageal junction and gastric adenocarcinomas: SWOG 0127. *J. Clin. Oncol.* 2006; 24: 4922–4927.
48. Sakai K., Mori S., Kawamoto T. i wsp. Expression of epidermal growth factor receptors on normal human gastric epithelia and gastric carcinomas. *J. Natl. Cancer Inst.* 1986; 77: 1047–1052.

49. Yano T., Doi T., Ohtsu A. i wsp. Comparison of HER2 gene amplification assessed by fluorescence in situ hybridization and HER2 protein expression assessed by immunohistochemistry in gastric cancer. *Oncol. Rep.* 2006; 15: 65–71.
50. Bang Y.J., Van Cutsem E., Feyereislova A. i wsp. 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.
51. Sasano H., Date F., Imatani A. i wsp. Double immunostaining for c-erbB-2 and p53 in human stomach cancer cells. *Hum. Pathol.* 1993; 24: 584–589.
52. Yonemura Y., Ninomiya I., Yamaguchi A. i wsp. Evaluation of immunoreactivity for erbB-2 protein as a marker of poor short term prognosis in gastric cancer. *Cancer Res.* 1991; 51: 1034–1038.
53. Uchino S., Tsuda H., Maruyama K. i wsp. Overexpression of c-erbB-2 protein in gastric cancer. Its correlation with long-term survival of patients. *Cancer* 1993; 72: 3179–3184.
54. Mizutani T., Onda M., Tokunaga A. i wsp. Relationship of C-erbB-2 protein expression and gene amplification to invasion and metastasis in human gastric cancer. *Cancer* 1993; 72: 2083–2088.
55. Cortés-Funes H., Rivera F., Alés I. i wsp. Phase II of trastuzumab and cisplatin in patients (pts) with advanced gastric cancer (AGC) with HER2/neu overexpression/amplification. *J. Clin. Oncol.* 2007; 25: 1–2 [abstract 4613].
56. Bang Y.J., Van Cutsem E., Feyereislova A. i wsp. 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.
57. Baselga J., Cortés J., Kim S.-B. i wsp. Pertuzumab plus Trastuzumab plus Docetaxel for Metastatic Breast Cancer. *N. Engl. J. Med.* 2012; 366: 109–119.
58. <http://clinicaltrials.gov/show/NCT01774786> (dostęp w dniu 10.04.2014).
59. <http://clinicaltrials.gov/show/NCT01641939> (dostęp w dniu 10.04.2014).
60. Iqbal S., Goldman B., Fenoglio-Preiser C.M. i wsp. Southwest Oncology Group study S0413: a phase II trial of lapatinib (GW572016) as first-line therapy in patients with advanced or metastatic gastric cancer. *Ann. Oncol.* 2011; 22: 2610–2615.
61. Bang Y.J. 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; 30 (supl. 34): abstr 11.
62. Hecht J.R., Bang Y.J., Qin S. i wsp. 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 (supl.): abstr LBA4001.
63. Lang S.A., Gaumann A., Koehl G.E. i wsp. Mammalian target of rapamycin is activated in human gastric cancer and serves as a target for therapy in an experimental model. *Int. J. Cancer* 2007; 120: 1803–1810.
64. Doi T., Muro K., Boku N. i wsp. Multicenter phase II study of everolimus in patients with previously treated metastatic gastric cancer. *J. Clin. Oncol.* 2010; 28: 1904–1910.
65. Van Cutsem E., Yeh K.H., Bang Y.J. i wsp. Phase III trial of everolimus (EVE) in previously treated patients with advanced gastric cancer (AGC): GRANITE-1. *J. Clin. Oncol.* 2012; 40 (supl. 4): LBA3.
66. Nakajima M., Sawada H., Yamada Y. i wsp. The prognostic significance of amplification and overexpression of c-met and c-erb B-2 in human gastric carcinomas. *Cancer* 1999; 85: 1894–1902.
67. Oliner K.S., Tang R., Anderson A. i wsp. Evaluation of MET pathway biomarkers in a phase II study of rilotumumab (R, AMG 102) or placebo (P) in combination with epirubicin, cisplatin, and capecitabine (ECX) in patients (pts) with locally advanced or metastatic gastric (G) or esophagogastric junction (EGJ) cancer. *J. Clin. Oncol.* 2012; 30 (supl.): abstr. 4005.
68. <http://clinicaltrials.gov/show/NCT01697072> (dostęp w dniu 10.04.2014).
69. <http://clinicaltrials.gov/show/NCT01662869> (dostęp w dniu 10.04.2014).