

Krzysztof G. Jeziorski

Klinika Nowotworów Układu Pokarmowego Centrum Onkologii — Instytutu im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie

Rak żołądka — leczenie ukierunkowane molekularnie

Molecularly-targeted therapy of gastric cancer

Adres do korespondencji:

Dr hab. med. Krzysztof G. Jeziorski,
prof. nadzw.
Klinika Nowotworów Układu Pokarmowego
Centrum Onkologii — Instytutu
im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie
ul. Roentgena 5, 02-781 Warszawa
Tel.: +48 (22) 546 24 92
e-mail: krzysztof.jeziorski@wp.pl

STRESZCZENIE

Rak żołądka jest nowotworem heterogennym z ekspresją wielu czynników molekularnych. Trastuzumab jest pierwszym biologicznym lekiem (leczenie celowane), który wykazał korzyść pod względem wydłużenia mediany całkowitych przeżyć chorych na nieoperacyjnego lokalnie zaawansowanego lub rozsianego raka żołądka. Trastuzumab, łącznie z chemioterapią, zaleca się w raku żołądka i raku połączenia żołądkowo-przełykowego z przerzutami u chorych niepoddawanych wcześniej przeciwnowotworowemu leczeniu z powodu uogólnionej choroby z nadekspresją białka HER2 (wynik IHC 3+) niezależnie od liczby kopii genu *HER2* oraz z ekspresją IHC 2+ i jednoczesną amplifikacją genu *HER2*, jednak kliniczne korzyści w wymienionej grupie są znacznie mniejsze.

Słowa kluczowe: rak żołądka, leczenie ukierunkowane molekularnie, trastuzumab

ABSTRACT

Gastric cancer is a heterogeneous malignancy with expression of many molecular factors. Trastuzumab is the first biologic drug (targeted therapy) that has shown benefits in terms of increased median overall survival. Trastuzumab in combination with chemotherapy is indicated in metastatic gastric or gastroesophageal junction cancer in patients with no prior exposure to systemic anticancer therapy for disseminated disease and with HER2 protein overexpression (score of IHC 3+) regardless of *HER2* gene copy number and with expression of 2+ combined with *HER2* gene amplification, although clinical benefits in this group are much less evident.

Key words: gastric cancer, targeted therapy, trastuzumab

Onkologia w Praktyce Klinicznej
2011, tom 7, nr 5, 258–263
Copyright © 2011 Via Medica
ISSN 1734–3542
www.opk.viamedica.pl

Onkol. Prak. Klin. 2011; 7, 5: 258–263

Wstęp

Rak żołądka jest nowotworem heterogennym charakteryzującym się odmiennym modelem genetyczno-molekularnym rozwoju dwóch podstawowych postaci histopatologicznych tego nowotworu, tzn. postaci jelitowej i rozlanej. Świadczą o tym odmiennie sygnatury genowe dla wymienionych postaci [1], wysoka ekspresja białka HER2 w postaci jelitowej oraz również wysoka ekspresja C-MET i *hedgehog* w typie rozlanym. Odmienności genetyczno-molekularne rozwoju obu typów raka żołądka najlepiej ilustruje model Tahara,

który zakłada rozwój typu jelitowego raka żołądka z nabłonka jelitowego przez (kolejno) metaplazję, gruczolaka i raka wczesnego. W przypadku typu rozlanego raka żołądka rozwój schorzenia prowadzi przez etap raka wczesnego z pominięciem etapu metaplazji i gruczolaka. W obu typach raka żołądka na każdym ze wspomnianych etapów dochodzi do odmiennych zmian molekularnych, a leczenie ukierunkowane molekularnie powinno uwzględniać — przynajmniej w rozważaniach teoretycznych — możliwość wpływania na różnorodne czynniki działające w różnych etapach karcynogenezy raka żołądka.

Teoretyczne założenia ukierunkowanego leczenia

W uproszczeniu punkty „uchwyty” badanych leków dotyczą:

- 1 — regulatorów cyklu komórkowego [nabłonkowy czynnik wzrostu naskórka (EGFR, *epidermal growth factor*), HER-2, Ki-67];
- 2 — modulatorów naczyniowych [naczyniowo-śródbłonkowy czynnik wzrostu (VEGF, *vascular endothelial growth factor*)];
- 3 — punktów kontrolnych cyklu komórkowego (p16, p21, cyklina D1);
- 4 — promotorów apoptozy (p53, bax, bcl-2);
- 5 — czynników proliferacji komórkowej, tkankowej inwazji i przerzutowania [metaloproteinaza macierzy zewnątrzkomórkowej (MMP, *matrix metalloproteinase*), E-kadheryna, gastryna 17].

W praktyce klinicznej dotychczas istotne znaczenie mają leki działające na podstawie mechanizmów wymienionych w punktach 1 i 2.

W hamowaniu szlaku EGFR bada się rolę przeciwciał monoklonalnych, inhibitorów kinazy tyrozynowej oraz oligonukleotydów antysensownych EGFR i transformującego czynnika wzrostu nowotworu alfa (TGF- α , *tumor growth factor alpha*) na podstawie technologii postaci liposomalnych, koniugatów ligandów sprzężonych z toksynami (*Pseudomonas endotoxin*) oraz immunokoniugatów (przeciwciał anty-EGFR sprzężonych z rycyną). Przesłankami do stosowania terapii anty-EGFR u chorych na raka żołądka są m.in.:

- wysoki odsetek nadekspresji EGFR obserwowany u 18–91% chorych;
- bardzo rzadkie występowanie mutacji genu *KRAS*;
- bardzo rzadkie występowanie jednego z głównych mechanizmów warunkujących oporność na terapię (aktywacja genu *KRAS*);
- korelacja nadekspresji EGFR ze złym rokowaniem (cechy T i N);
- niższy odsetek 5-letnich przeżyć chorych, u których obserwowano nadekspresję EGFR w porównaniu z chorymi bez nadekspresji.

Przegląd klinicznych badań

Większość badań oceniających rolę terapii anty-EGFR ma charakter badań II fazy. Pinto i wsp., którzy oceniali terapię cetuksymabem w skojarzeniu z chemioterapią według schematu FOLFIRI (fluorouracyl, folinian wapnia i irynotekan), stwierdzili jednakową odpowiedź na leczenie w typie jelitowym i niejelitowym (odsetek odpowiedzi wyniósł odpowiednio — 45,4% i 41,6%). Nie stwierdzono korelacji między stopniem ekspresji EGFR i prawdopodobieństwem odpowiedzi

na leczenie. Odnotowano wysoki odsetek neutropenii 3. i 4. stopnia (42,1%) oraz wysoką toksyczność skórą (81,6% — w tym toksyczność 3. i 4. stopnia u 21,1% chorych). Wyższy odsetek odpowiedzi stwierdzono u chorych z toksycznością skórą poniżej 2. stopnia i niższy u chorych, u których toksyczność skórna wystąpiła w stopniu 2. lub wyższym [2].

W badaniu Lordicka i wsp., w którym zastosowano inny schemat chemoterapii (FUFOX — fluorouracyl, folinian wapnia i oksaliplatyna) w skojarzeniu z cetuksymabem, stwierdzono wyższy odsetek odpowiedzi (65%), ale i wysoki odsetek toksyczności 3. i 4. stopnia (65%) — zwłaszcza biegunki (33%) i zmiany skórne (24%) [3].

Okines i wsp. badali skuteczność panitumumabu w skojarzeniu z chemioterapią według schematu EOX (epirubicyna, oksaliplatyna i kapecytabina) [4]. Leczenie wiązało się ze znacznymi toksycznościami (zwłaszcza ze zmęczeniem, nudnościami i wymiotami, biegunką oraz neutropenią).

Rao i wsp. porównywali skuteczność chemioterapii według schematu ECX (epirubicyna, cisplatyna i kapecytabina) stosowanej wyłącznie lub w skojarzeniu z matuzumabem [5]. Dodanie matuzumabu do chemioterapii pogarszało wyniki leczenia i wiązało się z większą toksycznością. Mediana czasu przeżycia do progresji choroby wynosiła w grupie chorych poddawanych chemioterapii bez matuzumabu lub z tym lekiem — odpowiednio — 7,1 miesiąca oraz 4,8 miesiąca, a odsetek odpowiedzi — odpowiednio — 58% i 31%. W grupie chorych leczonych matuzumabem obserwowano większy odsetek neutropenii, zmęczenia, nudności i zatorowości.

Znaczenie oceny stanu HER2

Zjawisko nadekspresji receptorowego białka HER2 u chorych na raka żołądka w 1986 roku opisali Sakai i wsp. Kolejne lata (zwłaszcza 1991–1995) przyniosły następne publikacje (głównie autorów japońskich), w których częstość nadekspresji receptora HER2 oceniono na 9–38% [6]. W 1993 roku Uchino i wsp. wykazali, że nadekspresja HER2 wiąże się z gorszym rokowaniem pod względem 10-letnich przeżyć u chorych na raka żołądka [7]. W 2008 roku Gravalos i wsp. wykazali, że ekspresja HER2 zależy od typu histopatologicznego nowotworu — w typie jelitowym występuje najczęściej (34%), a w pozostałych jest rzadsza (typ mieszany — 20%, typ rozlany — 6%). Ponadto, ekspresja HER2 zależy od lokalizacji guza — częściej występuje w rakach połączenia przełykowo-żołądkowego (32%) niż w trzonie żołądka (18%) [8].

Właściwe oznaczenie stanu HER2 jest istotne dla prognozowania przebiegu choroby oraz zastosowania

właściwego leczenia. Obecnie stosuje się dwie główne metody oznaczania stanu HER2 — metoda immunohistochemiczna (IHC, *immunohistochemistry*) ocenia ekspresję receptora HER2 (liczba cząsteczek receptora na powierzchni komórki) oraz metoda fluorescencyjnej hybrydyzacji *in situ* (FISH, *fluorescence in situ hybridisation*) umożliwia określenie liczby kopii genu odpowiedzialnego za powstanie i działanie receptorowego białka HER2 (w prawidłowej komórce są dwie kopie genu, podczas gdy w komórce nowotworowej może być znacznie więcej). Istnieją zasadnicze różnice w oznaczaniu stanu HER2 u chorych na raka piersi i raka żołądka.

Dodatni odczyn IHC występuje, gdy reakcja błonowa obejmuje przede wszystkim boczno-podstawną część błony komórkowej. Za próg ilościowy IHC przyjmuje się w materiale diagnostycznym gniazdo przynajmniej pięciu komórek z odczynem, a w materiale pooperacyjnym odczyn w przynajmniej 10% komórek [9]. Skala oceny barwienia metodą IHC obejmuje 4 stopnie: 0 i 1+ (oba — negatywny wynik), 2+ (wątpliwy wynik) oraz 3+ (dodatni wynik — nadekspresja HER2).

Wynik badania FISH określa się jako dodatni w przypadku, gdy stosunek liczby kopii genu HER2 w komórce nowotworowej do liczby centromerów chromosomu 17 jest większy lub równy 2.

Nadekspresja HER2 występuje głównie w guzach typu jelitowego. U chorych na raka żołądka, w odróżnieniu od chorych na raka piersi, istnieje brak zgodności nadekspresji białka HER2 z amplifikacją genu *HER2* (np. stwierdza się IHC 0 lub IHC 1+ oraz amplifikację *HER2* lub IHC 3+ i brak amplifikacji genu). Pod względem doboru do leczenia w raku żołądka bardziej miarodajny jest test IHC niż ocena amplifikacji genu *HER2*. Rokowanie u chorych z guzami „HER2-pozytywnymi” jest gorsze niż u pacjentów z „HER2-negatywnymi”, ale paradoksalnie nadekspresja HER2 umożliwia zastosowanie leczenia molekularnie ukierunkowanego.

Trastuzumab w skojarzeniu z chemioterapią

Trastuzumab jest pierwszym biologicznym lekiem (terapia celowana), który pozwala na uzyskanie korzyści pod względem wydłużenia mediany całkowitych przeżyć u chorych na zaawansowanego i nieoperacyjnego lub uogólnionego raka żołądka. W badaniu ToGA, którego wyniki przedstawiono po raz pierwszy w 2009 roku podczas spotkania Amerykańskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (ASCO, *American Society of Clinical Oncology*), u chorych poddawanych chemioterapii (fluorouracyl lub kapecytabina oraz cisplatyna) w skojarzeniu z trastuzumabem uzyskano

wydłużenie mediany całkowitych przeżyć w porównaniu z grupą chorych otrzymujących tylko chemioterapię (13,5 miesiąca vs. 11,1 miesiąca). W podgrupie chorych z nadekspresją IHC2+/FISH+ lub IHC3+ otrzymujących chemioterapię i trastuzumab lub wyłącznie chemioterapię mediany przeżyć wynosiły — odpowiednio — 16 i 11,8 miesiąca [10]. W opublikowanych wynikach badania w pełnej wersji (2010 rok) mediana przeżycia całkowitego chorych, którzy otrzymali chemioterapię i trastuzumab, wyniosła 13,8 miesiąca podczas gdy u chorych otrzymujących wyłącznie chemioterapię — 11,1 miesiąca [11]. Zdecydowanie największą korzyść z leczenia trastuzumabem odnieśli pacjenci, u których stan receptora oceniono za pomocą badania IHC na 3+ i potwierdzono w badaniu FISH (tylko u około 2% chorych z odczynem IHC 3+ nie występuje amplifikacja genu) — mediana czasu przeżycia miała w wymienionej grupie wartość — odpowiednio — 17,9 i 12,3 miesiąca (redukcja względnego ryzyka zgonu o 42%). Amplifikacja genu *HER2* u chorych z odczynem IHC innym niż 3+ była mało wartościowym czynnikiem predykcyjnym — jedyną podgrupą, w której odnotowano nieznamiennej statystycznie tendencję do niewielkiej poprawy rokowania po dodaniu trastuzumabu do chemioterapii byli chorzy z ekspresją ocenioną na 2+ i FISH+. Dodanie trastuzumabu do chemioterapii było dobrze tolerowane — nie stwierdzono znamiennych różnic w zakresie charakterystyki niepożądanych działań w obu grupach chorych z wyjątkiem biegunek (objaw w stopniu nasilenia 3. lub 4. u chorych leczonych z trastuzumabem lub bez tego leku — 9% vs. 4%). Zmniejszenie wartości frakcji wyrzutowej lewej komory (LVEF, *left ventricular ejection fraction*) serca o przynajmniej 10% lub do wartości niższej od 50% dotyczyło — odpowiednio 5% i 1% chorych, jednak nie było różnic w zakresie ogólnej częstości występowania objawów niepożądanych dotyczących serca (6% vs. 6%). Z powodu toksyczności leczenia zmarło 3% chorych leczonych w sposób skojarzony i 1% chorych otrzymujących wyłącznie chemioterapię. Istotne jest, że w badaniu ToGA nie porównano jakości życia chorych.

Trastuzumab w połączeniu z chemioterapią stanowi nową opcję terapeutyczną u chorych z nadekspresją receptora HER2 chorych na zaawansowanego raka żołądka. Jest on szczególnie wartościowy w przypadku chorych na raka żołądka i raka połączenia żołądkowo-przełykowego z przerzutami, u których nie stosowano wcześniej przeciwnowotworowego leczenia z powodu choroby uogólnionej i — przede wszystkim — u chorych z nadekspresją HER2 (IHC 3+) niezależnie od amplifikacji *HER2*, natomiast korzyści są znacznie mniejsze w przypadku chorych z ekspresją IHC 2+ i jednoczesną amplifikacją genu *HER2* (brak korzyści w przypadku wątpliwego lub negatywnego wyniku oceny ekspresji HER2). U chorych na raka żołądka oraz raka połącze-

nia przełykowo-żołądkowego należy oznaczyć stopień ekspresji proteiny HER2 oraz amplifikację genu kodującego wspomniane białko i w przypadku stwierdzenia nadekspresji rekomendowane jest zastosowanie trastuzumabu z chemioterapią opartą na cisplatynie i fluoropirymidynach.

Wskazania rejestracyjne dla trastuzumabu, które są oparte na podstawie wyników badania ToGA, nie wszędzie są stosowane. Holden i wsp. opublikowali na początku 2011 roku rekomendacje *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE), które zakładają stosowanie trastuzumabu tylko u chorych z nadekspresją HER2 (IHC 3+). Zalecenie NICE wynika z porównania median czasu całkowitego przeżycia chorych, u których ekspresja w ocenie IHC wynosiła 3+. Mediany te w grupie chorych, którzy otrzymywali lub nie przyjmowali trastuzumabu wyniosły 18,0 i 12,4 miesiąca. Poza aspektem klinicznym uwzględniono również farmakoekonomikę i niższy koszt leczenia tylko grupy chorych z nadekspresją HER2 (IHC3+). Współczynnik ICER/QALY (*incremental cost-effectiveness ratio/quality-adjusted life year*) wyniósł 63100 funtów u chorych, u których stwierdzono IHC 2+ lub IHC 3+ oraz 45 000–50 000 funtów u chorych, u których stwierdzono IHC 3+ [12].

Inne możliwości w leczeniu anty-EGFR

Biorąc pod uwagę zachęcające wyniki badań II fazy dotyczące terapii anty-EGFR oraz wyniki badania ToGA, naturalnym kolejnym kierunkiem badań jest ocena skuteczności jednoczesowej blokady EGFR i HER-2 przez lapatynib. Lapatynib wykazuje działanie na oba receptory i obecnie ocenia się jego skuteczność w skojarzeniu z kapecytabiną i oksaliplatyną (badanie LOGIC). Przesłankami, które legły u podstaw stosowania lapatynibu w skojarzeniu z wymienionymi lekami, są:

- działanie synergistyczne lapatynibu i kapecytabiny poprzez obniżanie aktywności syntetazy tymidylanowej (TS, *thymidylate synthase*) mRNA;
- nieobecność oporności na związki platyny (brak wzrostu ekspresji genu *ERCC1*).

Leczenie antyangiogenne

W terapii ukierunkowanej molekularnie raka żołądka bada się również rolę modulatorów naczyniowych. Jednym z pierwszych takich badań II fazy było badanie Shaha i wsp., w którym oceniano wpływ dodania do chemioterapii (irynotekan + cisplatyna) bewacyzumabu na wydłużenie czasu przeżycia do progresji nowotworu

[13]. Autorzy założyli wydłużenie wymienionego wskaźnika o 50% w porównaniu z uzyskanym w historycznej grupie chorych poddawanych wyłącznej chemioterapii. W wyniku zastosowanego leczenia czas przeżycia do progresji choroby wydłużył się o 75% — mediana wyniosła 8,3 miesiąca, a całkowity czas przeżycia osiągnął 12,3 miesiąca (wskaźnik odpowiedzi — 65%). Do najczęściej obserwowanych toksyczności należały: nadciśnienie tętnicze 3. stopnia (28%), zaburzenia zakrzepowo-zatorowe 3. i 4. stopnia (25%), neutropenia 3. stopnia (23%).

W innym badaniu Shaha i wsp. oceniano wpływ dodania bewacyzumabu do chemioterapii według zmodyfikowanego schematu mDCF (docetaksel, cisplatyna i fluorouracyl) [14]. Modyfikacja schematu polegała na:

- skróceniu liczby dni wlewu fluorouracylu (*de Grammont-like*) w celu zmniejszenia ryzyka zapalenia błony śluzowej oraz biegunek;
- zmniejszeniu dawek cisplatyny i docetakselu;
- stosowaniu cisplatyny i docetakselu w oddzielnych dniach (odpowiednio — dzień 3. i dzień 1.) w celu uniknięcia niekorzystnej interakcji i zmniejszenia częstości występowania nudności i wymiotów. Mediana czasu całkowitych przeżyć wyniosła 16,8 miesiąca, a odsetki przeżyć 1-roczyńskich i 2-letnich osiągnęły wartości 68% i 37%. Mediana czasu całkowitych przeżyć oraz odsetki przeżyć 1-roczyńskich i 2-letnich były zróżnicowane zależnie od lokalizacji guza — w odcinku proksymalnym (połączenie przełykowo-żołądkowe) wyniosły odpowiednio 22,5 miesiąca, 80% i 49%, w typie rozlanym odpowiednio 11,8 miesiąca, 50% i 20%, a w odcinku dystalnym 25 miesięcy i 70% oraz 20%. Leczenie było powikłane znacznym odsetkiem toksyczności (zwłaszcza 3. i 4. stopnia) — obserwowano neutropenię bez gorączki (50%), zmęczenie (25%), żylną chorobę zakrzepowo-zatorową (39%). Z badania można wysnuć wnioski, że:

- ze względu na odmienne przeżycia w różnych lokalizacjach raka żołądka wymieniony nowotwór nie jest jednolitą chorobą;
- bewacyzumab może odgrywać kluczową rolę w leczeniu tylko określonych typów raka żołądka, co wymaga określenia w dalszych badaniach perspektywnych. Należy jednak mieć na uwadze małą liczebność badanej grupy oraz możliwą selekcję chorych, co nie upoważnia do wysnuwania wiążących wniosków. Jak wiadomo, 60% pozytywnych badań II fazy nie zostaje potwierdzona w badaniach III fazy [15, 16].

Kolejnym badaniem oceniającym rolę bewacyzumabu w raku żołądka było badanie III fazy AVAGAST [17], w którym porównywano chemioterapię cisplatyną i fluoropirymidynami (kapecytabina lub fluorouracyl) w skojarzeniu z bewacyzumabem lub placebo. Aczkol-

wiek różnica w zakresie median czasu całkowitych przeżyć nie uzyskała znamienności statystycznej, to lepsze wyniki obserwowano w grupie chorych otrzymujących bewacyzumab (12,1 miesiąca i 10,1 miesiąca) i różnica występowała w medianach czasu przeżyć do progresji choroby (6,7 miesiąca i 5,3 miesiąca) oraz odsetku odpowiedzi (46,0% i 37,4%). Neutropenia, niedokrwistość, obniżenie łaknienia częściej występowały w grupie chorych otrzymujących chemioterapię z placebo.

W wielośrodkowym badaniu japońskim II fazy oceniano skuteczność ewerolimusu u chorych na raka żołądka w stadium uogólnienia, którzy wcześniej otrzymywali chemioterapię [18]. Mimo wysokiego odsetka odpowiedzi zdefiniowanego przez autorów łącznie (całkowita i częściowa odpowiedź oraz stabilizacja — wskaźnik kontroli choroby) wynoszącego 56%, nie zaobserwowano żadnej całkowitej lub częściowej odpowiedzi. Mediana czasu przeżycia do progresji choroby wyniosła 2,7 miesiąca, a mediana czasu całkowitego przeżycia osiągnęła 10,1 miesiąca. Obserwowano wysoki odsetek toksyczności 1. i 2. stopnia (zapalenie jamy ustnej — 74%, brak łaknienia — 53%, zmęczenie — 51%, wysypka — 45%), a wśród toksyczności 3. i 4. stopnia częste były niedokrwistość, limfopenia, hiponatremia i wzrost stężenia gamma-glutamylotransferazy (GGTP).

Sun i wsp. oceniali rolę sorafenibu w skojarzeniu z chemioterapią (docetaksel i cisplatyna) u chorych na uogólnionego raka żołądka i raka połączenia przełykowo-żołądkowego. Obserwowano wysoki odsetek częściowych regresji (41%) i stabilizacji (32%), ale także często występowały toksyczności 3. i 4. stopnia — neutropenia (64%), erytrodyzestezja (23%), odwodnienie (20%), zmęczenie (16%). Mediana czasu przeżycia do progresji choroby wyniosła 6,8 miesiąca, a mediana czasu całkowitego przeżycia 13,6 miesiąca [19].

Przedmiotem zainteresowania jest także EpCAM (*epithelial cellular adhesion molecule*) — przebłonowa glikoproteina, która:

- powoduje adhezję komórkową zależną od jonów wapnia;
- odpowiada za migrację, proliferację, różnicowanie i przerzutowanie komórek nowotworowych;
- charakteryzuje się wysoką ekspresją, zwłaszcza w stadium przerzutowym choroby (około 90%). Ekspresja EpCAM jest wyższa w stadium uogólnionym niż u chorych bez przerzutów i uważana jest za molekułę prometastatyczną. Podejmowane są próby zastosowania edrokolamabu (przeciwciało monoklonalne) w leczeniu chorych na raka żołądka.

Podsumowanie

Przedstawione wiadomości (w tym wyniki badań klinicznych) pozwalają na przedstawienie kilku wniosków.

1. Rak żołądka jest chorobą heterogenną.
2. Leczenie ukierunkowane molekularnie powinno być indywidualizowane w poszczególnych typach raka żołądka.
3. Zachęcające wyniki leczenia ukierunkowanego molekularnie uzyskane w badaniach II fazy wymagają potwierdzenia w badaniach III fazy.
4. Trastuzumab jest pierwszym biologicznym lekiem, który wykazał korzyść w zakresie wydłużenia mediany czasu całkowitego przeżycia w zaawansowanym raku żołądka.
5. Trastuzumab w połączeniu z chemioterapią jest nową opcją terapeutyczną u chorych na HER2-dodatniego zaawansowanego raka żołądka.

Artykuł jest częścią wykładu wygłoszonego na VI Konferencji Edukacyjnej Czasopisma „Onkologia w Praktyce Klinicznej” w dniu 11 marca 2011 roku.

Piśmiennictwo

1. Galami O., Silos F., Fischer K. i wsp. The results of the expression array studies correlate and enhance the known genetic basis of gastric and colorectal cancer. *Cytometry B. Clin. Cytom.* 2005; 68: 1–17.
2. 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 (FOL-CETUX study). *Ann. Oncol.* 2007; 18: 510–517.
3. 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.
4. Okines A., Ashley S., 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.
5. 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 randomized, multicentre open-label phase II study. *Ann. Oncol.* 2010; 21: 2213–2219.
6. Yonemura Y., Nakai Y., Takamura H. i wsp. Serum erbb-2 protein for the diagnosis of gastric cancer. *Int. J. Oncol.* 1993; 3: 325–329.
7. 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.
8. Gravalos C., Jimeno A. HER2 in gastric cancer: a new prognostic factor and a novel therapeutic target. *Ann. Oncol.* 2008; 19: 1523–1529.
9. Rüschoff J., Dietel M., Baretton G. i wsp. HER2 diagnostics in gastric cancer-guideline validation and development of standardized immunohistochemical testing. *Virchows Arch.* 2010; 457: 299–307.
10. Van Cutsem E., Kang Y., Chung L. i wsp. Efficacy results from the ToGA trial: a phase III study of trastuzumab added to standard chemotherapy (CT) in first-line human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) – positive advanced gastric cancer. *J. Clin. Oncol.* 2009; 27: 18 (abstract LBA 4509).
11. Bang Y., 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, randomized controlled trial. *Lancet* 2010; 376: 687–697.
12. Holden J., Garrett Z., Stevens A. NICE guidance on trastuzumab for the treatment of HER2-positive metastatic gastric cancer. *Lancet Oncol.* 2011; 12: 16–17.

13. Shah M., Ramanathan R., Ilson D. 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.
14. Shah M., Jhawer M., Ilson D. 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.
15. Kola I, Landis J. Can the pharmaceutical industry reduce attrition rate? *Nat. Rev. Drug Discov.* 2004; 3: 711–715.
16. Cannistra S. Phase II trials in journal of clinical oncology. *J. Clin. Oncol.* 2009; 27: 3073–3076.
17. Ohtsu A., Shah M., 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.
18. 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.
19. Sun W., Powell M., O'Dwyer P., Catalano P., Ansari R., Benson A. 3rd. Phase II study of sorafenib in combination with docetaxel and cisplatin in the treatment of metastatic or advanced gastric and gastroesophageal junction adenocarcinoma: ECOG 5203. *J. Clin. Oncol.* 2010; 28: 2947–2951.