

Novosti v sistemskem zdravljenju karcinoma želodca Novelties in the systemic treatment of gastric carcinoma

doc. dr. Tanja Mesti, dr. med^{1,2}

¹Sektor internistične onkologije, Onkološki inštitut Ljubljana

²Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani

Izvleček

Veliko bolnikom s karcinomom želodca (KŽ) in gastroezofagealnega prehoda (GEP) se bolezen po resekciji ponovi. Ponovitve so lokalne ali z oddaljenimi zasevki ali pa gre za kombinacijo obojega. Strategija zdravljenja je zadnja leta pri bolnikih z resektabilno ali potencialno resektabilno boleznijo jasna, in namreč pri vseh ki imajo izhodiščni stadij bolezni več kot je perioperativna sistemska terapija prva izbira zdravljenja. Pri bolnikih z manj boleznijo se bolezen odstrani z operacijo.

Zdravljenje razsejane rakaste bolezni želodca pa je zadnja leta postala vse bolj kompleksna, predvsem na račun prihoda novih tarč in tarčnih zdravil ter imunoterapije, ki jo pri bolnikih z ustreznimi lastnosti primarnega tumorja, lahko damo v kombinaciji s kemoterapijo ali kot monoterapijo že v prvem redu zdravljenja.

Ključne besede: rak želodca, perioperativna sistemska terapija, tarčna terapija, molekularna diagnostika, imunoterapija

Abstract

Many patients with gastric carcinoma (GC) and gastroesophageal junction (GEP) have a recurrence of the disease after resection. Repetitions are local or with distant alleles or a combination of both. In recent years, the treatment strategy has been clear for patients with resectable or potentially resectable disease, namely for all those who have a baseline stage of the disease greater than perioperative systemic therapy is the first choice of treatment. In patients with less disease, the disease is removed by surgery.

The treatment of disseminated gastric cancer has become more and more complex in recent years, mainly due to the arrival of new targets and targeted drugs, as well as immunotherapy, which can be given in combination with chemotherapy or as monotherapy already in the first line of treatment in patients with the appropriate characteristics of the primary tumor.

Key words: gastric cancer, perioperative systemic therapy, target therapy, molecular diagnostics, immunotherapy

1. Uvod

Veliko bolnikom s karcinomom želodca (KŽ) in gastroezofagealnega prehoda (GEP) se bolezen po resekciji ponovi. Ponovitve so lokalne ali z oddaljenimi zasevki ali pa gre za kombinacijo obojega. V Evropi in ZDA so pogostejše lokalne ponovitve, ki se največkrat pojavijo v želodcu, regionalnih bezgavkah, anastomozi. Med sistemskimi razširitvami bolezni so najpogostejši jetrni zasevki in zasevki po trebušnici. Karcinom GEP pogosto zaseva tudi v pljuča.

Glede na razširjenost rakave bolezni zdravljenje je lahko z namenom ozdravitve ali z namenom manjšanja bremena bolezni in podaljšanja preživetja ob dobri kvaliteti življenja. Posledično se zdravljenje lahko izvaja lokalno (kirurgija, radioterapija) ali sistemsko.

2. Zdravljenje

2.a. Neoadjuvantno in adjuvantno zdravljenje

Bolniki z rakom želodca stadija več, kot IB imajo že izhodiščno večje tveganje za slabši izhod. S prihodom podatkov MAGIC študije je postalo jasno, da totalna neoadjuvantna sistemska kemoterapija (KT) oz. perioperativna terapija s trojčkom kemoterapije s fluoropirimidini, platina derivati in antraciklini pripomore k izboljšanju izidov kirurškega zdravljenja in ne samo s svojim vplivom na primarni tumor ampak tudi s

svojim sistemskim vplivom na zmanjšanje tveganja za ponovitev in sistemski razsoj. Pet letno preživetje brez ponovitve bolezni je bilo 36% v skupini, katera je prejela perioperativna KT v primerjavi s 27% v skupini, ki je šla na operacijo brez da bi prejela perioperativno sistemsko terapijo. Nato študija s perioperativno sistemsko terapijo v kateri so bolniki mesto antraciklinov prejeli taksane, je pokazala še večjo učinkovitost tovrstnega trojčka sistemske terapije, tako da je FLOT zlati standard zdravljenja vseh bolnikov z rakom želodca stadija višjega od IB.

Bolniki, stadija več kot IB, ki periperativne sistemske terapije iz različnih razlogov niso prejeli (pr. podcenjen primarni stadij), imajo dobro zmogljivost, po operaciji so kandidati za adjuvantno oz. postoperativno sistemsko zdravljenje.

2.b. Zdravljenje razsejane bolezni

Molekularna dijagnostika tako kot pri vseh rakih je tudi pri razsejanem raku želodca pripomogla k izločitvi skupin, ki zaradi specifičnih molekularnih lastnosti odgovorijo na določene tarčne terapije, tako bolniki nosilci HER-2 mutacije v prvem redu dobijo kombinacijo KT in HER-2 zaviralca trastuzumaba, tisti ki imajo PDL1 CPS več kot 5 pa lahko prejmejo kombinacijo KT in PD1 zaviralca nivolumaba.

Namreč dve pomembni študiji nam dajejo potrebne podatke, kaj in kdaj ter pri komu bomo uporabljali imunoterapijo oz. zaviralce kontrolnih točk. V prvem redu sistemskega zdravljenja je študija CheckMate 649 prišla do bistvenih rezultatov boljšega odgovora in daljšega preživetja pri bolnikih s CPS ≥ 5 ob sistemski terapiji z nivolumabom, še posebej apliciranega v kombinaciji s KT na podlagi platine (fluoropirimidin in oksaliplatin) ter študija Keynote 590, ki je pokazala učinkovitost pembrolizumaba pri bolnikih s CPS ≥ 10 .

V drugem redu zdravljenja pri bolnikih, ki imajo zadovoljivo zmogljivost pride v poštev ramucirumab v monoterapiji ali v kombinaciji s paklitakselom.

3. Novosti

Novosti v zadnjem letu prinašajo predvsem dobre novice za bolnike nosilce HER-2 mutacije, pri katerih je bolezen napredovala ob trastuzumabu. Rezultati študije DESTINY-Gastric 02, kažejo 38% odgovor na trastuzumab deruxtecan po progresu na trastuzumab z 50% enoletnim preživetjem.

Kombinacija nivolumaba z ipilimumabom, na žalost ni dala pričakovanih rezultat, in je brez večje dobrobiti v primerjavi s sistemsko terapijo nivolumaba s KT.

4. Zaključek

Prognoza zdravljenja raka želodca se v zadnjih 10-15 let spreminja hitro in na boljše. Molekularne lastnosti dobivajo napovedni pomen in pristop k sistemskemu zdravljenju je individualen in prilagojen posamezniku. Študije potekajo naprej, še najbolj zanimiva se zdi morebitna učinkovitost kombinacije KT s trastuzumabom in nivolumabom, kateri rezultati bodo v kratkem objavljeni.

Literatura

- Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, Thompson JN, Van de Velde CJ, Nicolson M, et al. MAGIC Trial Participants. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med.* 2006 Jul 6;355(1):11-20. doi: 10.1056/NEJMoa055531.
- Al-Batran SE, Homann N, Pauligk C, Goetze TO, Meiler J, Kasper S, et al; FLOT4-AIO Investigators. Perioperative chemotherapy with fluorouracil plus leucovorin, oxaliplatin, and docetaxel versus fluorouracil or capecitabine plus cisplatin and epirubicin for locally advanced, resectable gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (FLOT4): a randomised, phase 2/3 trial. *Lancet.* 2019 May 11;393(10184):1948-1957. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32557-1.
- Bang YJ, Van Cutsem E, Feyereislova A, Chung HC, Shen L, Sawaki A, et al; ToGA Trial Investigators. 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 Aug 28;376(9742):687-97. doi: 10.1016/S0140-6736(10)61121-X.

- Janjigian YY, Shitara K, Moehler M, Garrido M, Salman P, Shen L, et al. First-line nivolumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone for advanced gastric, gastro-oesophageal junction, and oesophageal adenocarcinoma (CheckMate 649): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2021 Jul 3;398(10294):27-40. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00797-2.
- Sun JM, Shen L, Shah MA, Enzinger P, Adenis A, Doi T, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone for first-line treatment of advanced oesophageal cancer (KEYNOTE-590): A randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet*. 2021;398:759–771. doi: 10.1016/S0140-6736(21)01234-4.
- Wilke H, Muro K, Van Cutsem E, Oh SC, Bodoky G, Shimada Y, et al; RAINBOW Study Group. 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 Oct;15(11):1224-35. doi: 10.1016/S1470-2045(14)70420-6.
- Ku Y, Di Bartolomeo M, Smyth E, Chau I, Park H, Siena S, et al. Updated analysis of DESTINY-Gastric02: A phase II single-arm trial of trastuzumab deruxtecan (T-DXd) in western patients (Pts) with HER2-positive (HER2+) unresectable/metastatic gastric/gastroesophageal junction (GEJ) cancer who progressed on or after trastuzumab-containing regimen. *Annals of Oncology* (2022) 33 (suppl_7): S555-S580. 10.1016/annonc/annonc1065.