



ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ

ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ ΝΟΣ. ΑΛΕΞΑΝΔΡΑ

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

«ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΜΕΛΕΤΕΣ: ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΣ ΚΑΙ ΕΚΤΕΛΕΣΗ»

MSc: “Clinical Trials: Design and Conduct”

**Διευθυντής και Επιστημονικός Υπεύθυνος
Ευάγγελος Τέρπος, Καθηγητής Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ**

Μεταπτυχιακή Διπλωματική Εργασία

«Αποτελεσματικότητα και ασφάλεια των στοχευμένων θεραπειών έναντι του υποδοχέα τύπου 2 του ανθρώπινου επιδερμικού αυξητικού παράγοντα (HER2) στον ανεγχείρητο ή μεταστατικό καρκίνο του στομάχου και της γαστροοισοφαγικής συμβολής: Μία συστηματική ανασκόπηση.»

«Efficacy and safety of HER2-targeted therapies for unresectable/metastatic gastric or gastroesophageal junction cancer: a systematic review»

Τελάκης Εμμανουήλ

Αρ. μητρώου: 20170048

Ιατρός

Επιβλέπουσα καθηγήτρια ΜΔΕ

Δρ. Ζαγουρή Φλώρα, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ

ΑΘΗΝΑ 2019



ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ

ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ ΝΟΣ. ΑΛΕΞΑΝΔΡΑ

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

«ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΜΕΛΕΤΕΣ: ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΣ ΚΑΙ ΕΚΤΕΛΕΣΗ»

MSc: “Clinical Trials: Design and Conduct”

**Διευθυντής και Επιστημονικός Υπεύθυνος
Ευάγγελος Τέρπος, Καθηγητής Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ**

Μεταπτυχιακή Διπλωματική Εργασία

«Αποτελεσματικότητα και ασφάλεια των στοχευμένων θεραπειών έναντι του υποδοχέα τύπου 2 του ανθρώπινου επιδερμικού αυξητικού παράγοντα (HER2) στον ανεγχείρητο ή μεταστατικό καρκίνο του στομάχου και της γαστροοισοφαγικής συμβολής: Μία συστηματική ανασκόπηση.»

«Efficacy and safety of HER2-targeted therapies for unresectable/metastatic gastric or gastroesophageal junction cancer: a systematic review»

Τελάκης Εμμανουήλ
Αρ. μητρώου: 20170048
Ιατρός

Τριμελής Εξεταστική Επιτροπή

Ζαγουρή Φλώρα, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ

Ευάγγελος Τέρπος, Καθηγητής Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ

Σταματελόπουλος Κίμων, Αναπληρωτής Καθηγητής Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ

ΑΘΗΝΑ 2019

Πρόλογος - Ευχαριστίες

Η παρούσα διπλωματική εργασία εκπονήθηκε στο πλαίσιο των σπουδών μου για την απόκτηση του Μεταπτυχιακού Διπλώματος Ειδίκευσης στο γνωστικό αντικείμενο «Κλινικές μελέτες: Σχεδιασμός και Εκτέλεση» που απονέμει η Ιατρική Σχολή του Εθνικού & Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών.

Φέρνοντας σε πέρας την εργασία αυτή, θεωρώ υποχρέωση μου να ευχαριστήσω τα άτομα που συνέβαλαν στην ολοκλήρωσή της.

Αρχικά, θα ήθελα να ευχαριστήσω την Δρ. Ζαγουρή Φλώρα, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια στη Θεραπευτική Κλινική της Ιατρικής Σχολής Αθηνών του ΕΚΠΑ, για την ανάθεση της διπλωματικής αυτής εργασίας και την επιστημονική καθοδήγησή της· η εποικοδομητική συνεργασία μαζί της, η υποστήριξη της και οι πολύτιμες συμβουλές της, συνέβαλλαν καθοριστικά στην επιτυχημένη ολοκλήρωση του έργου μου.

Θα ήθελα επίσης να εκφράσω τις ευχαριστίες μου στον καθηγητή Ευάγγελο Τέρπο, Καθηγητή Αιματολογίας στη Θεραπευτική Κλινική της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Αθηνών για την δημιουργία και άψογη οργάνωση του καινοτόμου αυτού μεταπτυχιακού προγράμματος σπουδών αλλά και την τιμή που μου έκανε να με δεχτεί ως μεταπτυχιακό φοιτητή στο συγκεκριμένο πρόγραμμα.

Τέλος, θα ήταν παράλειψη μου να μην ευχαριστήσω την κα Χρύσα Κοταμπάση, γραμματέα του μεταπτυχιακού προγράμματος, για την πολύτιμη βοήθεια και υποστήριξη της σε εμένα και τους συμφοιτητές μου κατά την διάρκεια των σπουδών μας καθώς και τον Δρ. Σταματελόπουλο Κίμων, Αναπληρωτή Καθηγητή της Ιατρικής Σχολής και μέλος της τριμελούς εξεταστικής επιτροπής.

Εμμανουήλ Τελάκης

A. Πίνακας περιεχομένων

| | | |
|------------|---|-----------|
| 1. | Περίληψη | 4 |
| 2. | Περίληψη στην αγγλική (Summary) | 5 |
| 3. | Γενικό μέρος | 6 |
| 3.1 | Γαστρικός καρκίνος | 6 |
| 3.1.1 | Εισαγωγή..... | 6 |
| 3.1.2 | Ανατομία, ιστολογία και λειτουργία του στομάχου | 6 |
| 3.1.3 | Επιδημιολογία | 7 |
| 3.1.4 | Αίτια - Παράγοντες κινδύνου..... | 10 |
| 3.1.5 | Ταξινόμηση..... | 11 |
| 3.1.5.1 | Ανατομική ταξινόμηση | 11 |
| 3.1.5.2 | Ιστολογική ταξινόμηση..... | 12 |
| 3.1.5.3 | Μοριακή ταξινόμηση..... | 13 |
| 3.1.6 | Συμπτώματα και διάγνωση..... | 13 |
| 3.1.7 | Σταδιοποίηση | 13 |
| 3.1.8 | Θεραπευτική αντιμετώπιση..... | 14 |
| 3.1.8.1 | Αντιμετώπιση τοπικής/περιοχικής νόσου | 14 |
| 3.1.8.2 | Αντιμετώπιση προχωρημένης και μεταστατικής νόσου..... | 15 |
| 3.1.8.2.1 | Συστηματική χημειοθεραπεία | 16 |
| 3.1.8.2.2 | Στοχευμένες θεραπείες..... | 17 |
| 3.2 | HER2 και γαστρικός καρκίνος | 19 |
| 3.2.1 | Εισαγωγή..... | 19 |
| 3.2.2 | Οι υποδοχείς κινάσης τυροσίνης..... | 19 |
| 3.2.3 | Η οικογένεια των υποδοχέων HER | 19 |
| 3.2.4 | Ο υποδοχέας HER2..... | 20 |
| 3.2.5 | Έλεγχος HER2 θετικότητας | 22 |
| 3.2.6 | Η μελέτη ToGA | 23 |
| 3.2.7 | Έκφραση του HER2 στον γαστρικό καρκίνο..... | 24 |
| 3.2.8 | Εγκεκριμένες αντι-HER2 θεραπείες | 25 |
| 3.2.8.1 | Trastuzumab (τραστουζουμάμπη)..... | 25 |
| 3.2.8.2 | Trastuzumab emtansine (τραστουζουμάμπη εμτανσίνη) | 26 |
| 3.2.8.3 | Pertuzumab (περτουζουμάμπη)..... | 27 |
| 3.2.8.4 | Lapatinib (λαπατινίμπη)..... | 27 |
| 3.2.8.5 | Afatinib (Αφατινίμπη)..... | 27 |
| 4. | Ειδικό μέρος | 28 |
| 4.1 | Εισαγωγή | 28 |
| 4.2 | Υλικά – Μέθοδοι | 30 |
| 4.2.1 | Υποψήφιες μελέτες | 30 |
| 4.2.1.1 | Κριτήρια ένταξης | 30 |
| 4.2.1.2 | Κριτήρια αποκλεισμού..... | 31 |
| 4.2.2 | Μεθοδολογία αναζήτησης..... | 31 |
| 4.2.2.1 | Αναζήτηση σε ηλεκτρονικές βάσεις | 31 |
| 4.2.2.2 | Αναζήτηση για ανακοινώσεις σε συνέδρια | 32 |
| 4.2.2.3 | Αναζήτηση σε άλλες πηγές | 32 |
| 4.2.3 | Διαδικασία επιλογής | 32 |
| 4.2.4 | Συλλογή δεδομένων | 32 |

| | | |
|------------|---|-----------|
| 4.2.4.1 | Καταγραφή δεδομένων | 32 |
| 4.2.4.2 | Ελλείποντα στοιχεία..... | 33 |
| 4.2.4.3 | Ανάλυση δεδομένων | 33 |
| 4.3 | Αποτελέσματα | 34 |
| 4.3.1 | Αποτελέσματα αναζήτησης..... | 34 |
| 4.3.2 | Χαρακτηριστικά των συμπεριληφθεισών μελετών | 35 |
| 4.3.3 | Δεδομένα αποτελεσματικότητας και ασφάλειας | 50 |
| 4.3.3.1 | Trastuzumab..... | 50 |
| 4.3.3.2 | Trastuzumab emtasine (T-DM1)..... | 52 |
| 4.3.3.3 | Pertuzumab | 53 |
| 4.3.3.4 | MM-111 | 54 |
| 4.3.3.5 | MCLA-128..... | 54 |
| 4.3.3.6 | Margetuximab | 54 |
| 4.3.3.7 | Lapatinib | 54 |
| 4.3.3.8 | Dacomitinib..... | 56 |
| 4.3.3.9 | AZD8931 | 56 |
| 4.3.3.10 | Afatinib | 56 |
| 4.4 | Συζήτηση | 57 |
| 4.5 | Συμπεράσματα..... | 67 |
| 5. | Βιβλιογραφία | 67 |

B. Ευρετήριο πινάκων

| | | |
|-------------|--|-------|
| Πίνακας 1. | Ιστολογική ταξινόμηση γαστρικού καρκίνου | 12 |
| Πίνακας 2. | Ταξινόμηση γαστρικού καρκίνου κατά TNM..... | 14 |
| Πίνακας 3. | Σταδιοποίηση γαστρικού καρκίνου | 14 |
| Πίνακας 4. | Σύστημα βαθμολόγησης έκφρασης του HER2 με χρήση ανοσοϊστοχημείας. | 23 |
| Πίνακας 5. | Αιτίες απόρριψης υποψήφιων μελετών | 35 |
| Πίνακας 6. | Χαρακτηριστικά συμπεριληφθεισών μελετών..... | 36-38 |
| Πίνακας 7. | Δεδομένα αποτελεσματικότητας συμπεριληφθεισών μελετών..... | 39-44 |
| Πίνακας 8. | Δεδομένα ασφάλειας συμπεριληφθεισών μελετών..... | 45-49 |
| Πίνακας 9. | Δεδομένα αποτελεσματικότητας της κλινικής δοκιμής ToGA..... | 50 |
| Πίνακας 10. | Συχνότητες AEs και SAEs στην μελέτη GATSBY | 53 |

1. Περίληψη

Ο γαστρικός καρκίνος αποτελεί μία από τις συχνότερες και πιο θανατηφόρες κακοήθειες. Η πρόγνωση ασθενών με προχωρημένη/μεταστατική νόσο είναι φτωχή και η χημειοθεραπεία έχει περιορισμένη αποτελεσματικότητα στην παράταση της επιβίωσης. Πρόσφατα αναπτύχθηκαν στοχευμένες θεραπείες για τον γαστρικό καρκίνο με υπερέκφραση του HER2 αλλά η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια πολλών εξ αυτών παραμένει ασαφής.

Πραγματοποιήσαμε μια συστηματική ανασκόπηση για να συνοψίσουμε κλινικά δεδομένα και να αξιολογήσουμε την αποτελεσματικότητα και ασφάλεια των HER2 στοχευμένων θεραπειών στον ανεγχείρητο/μεταστατικό καρκίνο του στομάχου και της γαστροοισοφαγικής συμβολής (ΓΚ/ΚΓΣ). Ερευνήσαμε τις βάσεις Medline/Pubmed, Scopus, CENTRAL, clinicaltrials.gov και περιλήψεις συνεδριών της ASCO και ESMO μέχρι την 30^η Νοεμβρίου 2018 για προοπτικές μελέτες που πληρούσαν προκαθορισμένα κριτήρια. Επίσης, ερευνήσαμε τις βιβλιογραφικές αναφορές των μελετών που ανευρέθηκαν.

Συνολικά, 42 μελέτες συμπεριλήφθηκαν (27 με trastuzumab, 5 με lapatinib, 2 με pertuzumab, 2 με margetuximab και από μία με trastuzumab-emtazine, afatinib, dacomitinib, MCLA-128, MM-111, AZD8931. Οι περισσότερες (n=28) ήταν δοκιμές φάσεως 2. Η πλειονότητα δεν ήταν τυχαιοποιημένες (n=30), 28 δεν είχαν ομάδα ελέγχου, τρεις ήταν διπλές-τυφλές και τέσσερις χρησιμοποίησαν placebo. Είκοσι πέντε εξέτασαν την χορήγηση αντι-HER2 παραγόντων ως θεραπεία 1^{ης} γραμμής ή μεγαλύτερης και δεκαεπτά ως 2^{ης} ή μεγαλύτερης. Με εξαίρεση την μελέτη ToGA, οι μεγάλες κλινικές δοκιμές απέτυχαν στα πρωτεύοντα σημεία τους.

Η χορήγηση trastuzumab με χημειοθεραπεία αποτελεί μέχρι σήμερα την μόνη αποδεδειγμένα αποτελεσματική αντι-HER2 θεραπεία σε ασθενείς με ανεγχείρητο/μεταστατικό ΓΚ/ΚΓΣ. Παρά την σημαντική έρευνα κανένας άλλος αντι-HER2 παράγοντας δεν αποδείχθηκε ότι παρατείνει την επιβίωση των ασθενών αυτών αν και υπάρχουν ελπιδοφόρα αποτελέσματα που χρήζουν περαιτέρω αξιολόγησης σε μεγαλύτερες μελέτες.

2. Περίληψη στην αγγλική (Summary)

Gastric cancer is one of the most prevalent and lethal malignancies. The prognosis of patients with advanced/metastatic disease is poor as chemotherapy has only modest efficacy in prolonging survival. Recently, molecularly-targeted therapies for HER2-positive gastric cancer have become available, however the efficacy and safety of many of these still remain inconclusive.

We systematically reviewed the literature to summarize clinical data and evaluate the efficacy and safety of HER2-targeted therapies for inoperable and/or metastatic gastric and gastroesophageal junction cancer (GC/GJC). We searched Medline/Pubmed, Scopus, CENTRAL, clinicaltrials.gov, ASCO and ESMO meetings' abstracts up to November 30th 2018 to identify prospective studies fulfilling specific criteria. We also searched the reference lists of included studies.

In all, 42 studies were included of which 27 utilized trastuzumab, 5 lapatinib, 2 pertuzumab, 2 margetuximab and one each, trastuzumab-emtastine, afatinib, dacomitinib, MCLA-128, MM-111, AZD8931. Most of the studies (n=28) were phase 2 trials. The majority of them were non-randomized (n=30), 28 were uncontrolled, 3 were double-blind, and only 4 were placebo-controlled. Twenty five used anti-HER2 agents as 1st line or beyond treatment and 17 as 2nd line or beyond. With the exception of the ToGA trial, all other major clinical trials failed to achieve their primary end points.

Up to date, trastuzumab combined with chemotherapy constitutes the only evidenced-based effective HER2-targeted therapy for patients with unresectable/metastatic GC/GJC. Despite extensive research, no other anti-HER2 therapy was found to prolong survival in these patients. However, promising results exist for some agents and warrant further evaluation in larger studies.

3. Γενικό μέρος

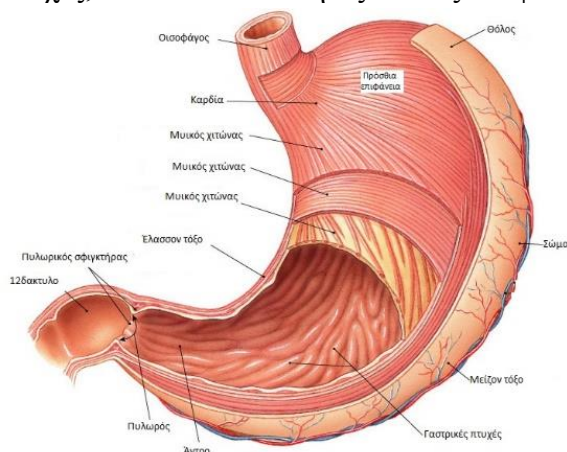
3.1 Γαστρικός καρκίνος

3.1.1 Εισαγωγή

Ο γαστρικός καρκίνος (ΓΚ) είναι μια νεοπλασματική νόσος κατά την οποία κύτταρα του στομάχου μετατρέπονται σε κακοήθη (καρκινικά), αρχίζουν να πολλαπλασιάζονται ανεξέλεγκτα και σχηματίζουν όγκους. Σταδιακά η νόσος μπορεί να διασπαρεί σε άλλα όργανα (όπως π.χ. το ήπαρ ή τους πνεύμονες) ή/και σε λεμφαδένες σχηματίζοντας μεταστάσεις. Υπάρχουν διάφοροι τύποι καρκίνου που μπορούν να αναπτυχθούν στον στόμαχο αλλά ο πλέον συνήθης τύπος (>90% των περιπτώσεων) είναι το αδενοκαρκίνωμα που αναπτύσσεται από τα κύτταρα του γαστρικού βλεννογόνου. Εφεξής όταν αναφερόμαστε στον γαστρικό καρκίνο ή καρκίνο του στομάχου, αναφερόμαστε ουσιαστικά σε περιπτώσεις γαστρικού αδενοκαρκινώματος. Ο γαστρικός καρκίνος είναι μια επιθετική κακοήθης νόσος με κακή γενικά πρόγνωση ιδίως σε προχωρημένα στάδια όπου η επιβίωση είναι εξαιρετικά πτωχή.

3.1.2 Ανατομία, ιστολογία και λειτουργία του στομάχου

Εμβρυολογικά ο στόμαχος αναπτύσσεται από το πρόσθιο έντερο. Ο στόμαχος συνδέεται στο εγγύς άκρο του με τον οισοφάγο και περιφερικά με το δωδεκαδάκτυλο και αποτελεί την πιο διευρυμένη μοίρα του πεπτικού σωλήνα. Επομένως έχει δύο στόμια, το οισοφαγικό που αποτελεί την γαστροοισοφαγική ή καρδιοοισοφαγική συμβολή και το πυλωρικό που ονομάζεται γαστροδωδεκαδακτυλική συμβολή ή πυλωρός. Ο στόμαχος εμφανίζει επίσης δύο χείλη που ονομάζονται έλασσον και μείζον τόξο, δύο επιφάνειες την πρόσθια και την οπίσθια και διαιρείται περιγραφικά σε πέντε μέρη: την καρδία, τον θόλο, το σώμα, το άντρο και τον πυλωρό. Στο εσωτερικό του κατά μήκος του σώματος παρατηρούνται πολλαπλές επιμήκειες πτυχές, που είναι ευκίνητες και εξαλείφονται κατά την διάταση του στομάχου (εικόνα 1).

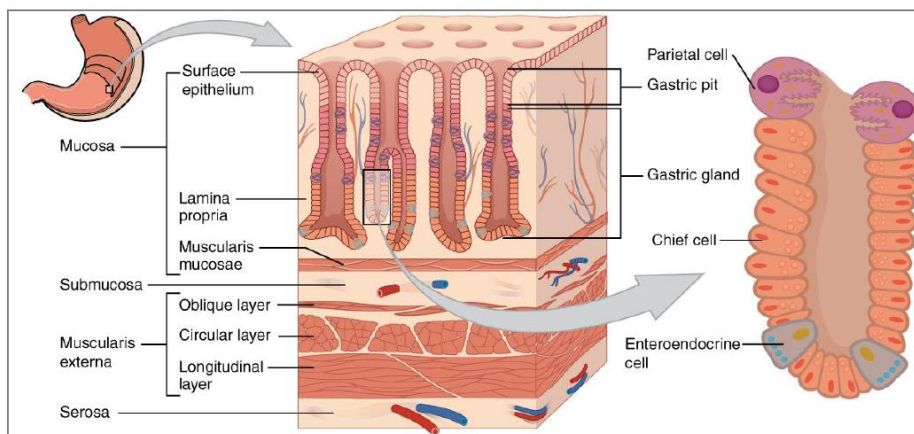


Εικόνα 1. Ανατομία του στομάχου (τροποποιημένο από Belleza 2017)

Το τοίχωμα του στομάχου αποτελείται από 4 χιτώνες οι οποίοι, εκ των έσω προς τα έξω, είναι: ο βλεννογόνος, ο υποβλεννογόνιος, ο μυϊκός και ο ορογόνος (εικόνα 2). Ο βλεννογόνος, απαρτίζεται από το επιφανειακό επιθήλιο, το χόριο (lamina propria) και την βλεννογόνια μυϊκή

στοιβάδα (muscularis mucosae). Ο βλεννογόνος σχηματίζεται από μονόστιβο κυλινδρικό επιθήλιο ενώ κάτωθεν αυτού βρίσκεται το χόριο, που αποτελεί ένα στρώμα χαλαρού συνδετικού ιστού πλούσιο σε αιμοφόρα αγγεία, λεμφαγγεία και κύτταρα του ανοσοποιητικού. Στο χόριο επίσης ανευρίσκονται αδενικά κύτταρα, τα οποία εκκρίνουν τις διάφορες ουσίες (π.χ. υδροχλωρικό οξύ από τα τοιχωματικά κύτταρα, πεψίνη από τα θεμέλια κύτταρα). Η βλεννογόνιος μυϊκή στιβάδα, αποτελείται από μια λεπτή στιβάδα λείων μυϊκών ινών που βρίσκεται κάτω από το χόριο. Ο υποβλεννογόνιος (submucosa) αποτελείται από ένα στρώμα χαλαρού συνδετικού ιστού, αμέσως κάτω από τον βλεννογόνο, που περιέχει αιμοφόρα αγγεία και λεμφαγγεία μεγαλύτερου μεγέθους από ότι αυτά του βλεννογόνου. Ο μυϊκός χιτώνας (muscularis propria) αποτελείται από λείες μυϊκές ίνες και είναι υπεύθυνος για την κινητικότητα και τον περισταλτισμό του στομάχου. Τέλος, ο ορογόνος είναι η τελευταία στιβάδα και αποτελείται από ένα στρώμα συνδετικού ιστού μέσα από το οποίο διέρχονται αιμοφόρα αγγεία και νεύρα.

Ο στόμαχος συνοπτικά έχει 3 κύριες λειτουργίες: την αποθήκευση της τροφής, την ανάμειξή της με τα γαστρικά υγρά προς τον σχηματισμό ημίρρευστου χυμού και τη ρύθμιση του ρυθμού προώθησης του περιεχομένου προς το λεπτό έντερο. Η κένωση του στομάχου βρίσκεται υπό ορμονικό και νευρικό έλεγχο. Οι εκκρίσεις και η κινητικότητα αυξάνονται μέσω παρασυμπαθητικών ώσεων (πνευμονογαστρικά νεύρα) και ελαττώνονται με συμπαθητικές ώσεις. Η παρουσία τροφής διεγείρει την παραγωγή της ορμόνης γαστρίνης, η οποία αυξάνει την έκκριση του γαστρικού υγρού. Η πέψη των πρωτεϊνών ξεκινά στον στόμαχο, όπου η πεψίνη διασπά τις πρωτεΐνες. Το υδροχλωρικό οξύ μετατρέπει το πεψινογόνο σε ενεργή πεψίνη και έχει μικρή επίδραση στα μη γαλακτοματοποιημένα λίπη. Ο ενδογενής παράγοντας του γαστρικού υγρού συμπλέκεται με τη βιταμίνη B12 και προάγει την απορρόφησή της στο λεπτό έντερο. Ελάχιστη απορρόφηση λαμβάνει χώρα στον στόμαχο επειδή η πέψη έχει μόλις αρχίσει.



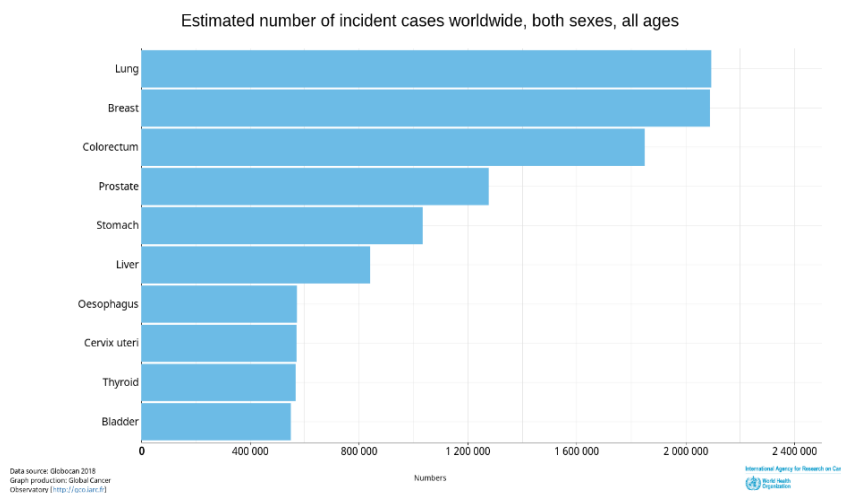
Εικόνα 2. Χιτώνες τοιχώματος στομάχου (Wikimedia Commons 2019)

3.1.3 Επιδημιολογία

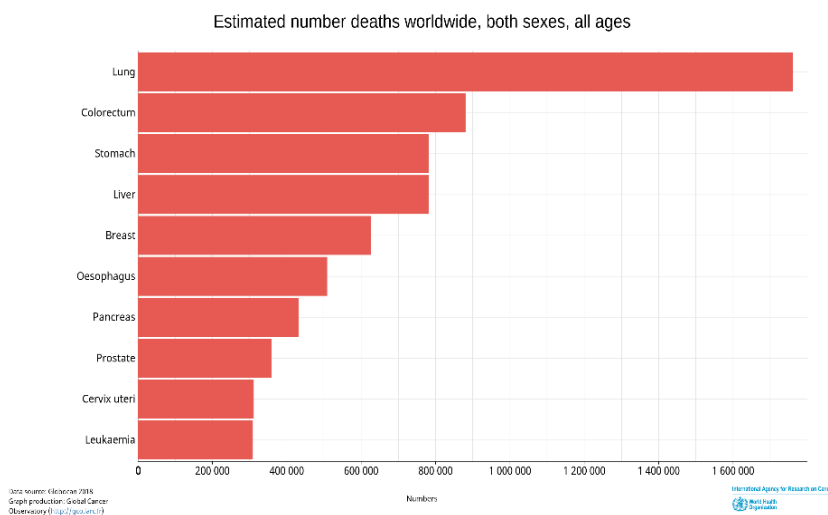
Ο γαστρικός καρκίνος είναι γνωστός από το 3000 π.Χ. καθώς περιπτώσεις του έχουν περιγραφεί σε ιερογλυφικά κείμενα και πάπυρους από την αρχαία Αίγυπτο. Στις αρχές του 20ου αιώνα αποτελούσε τον πρώτο σε συχνότητα καρκίνο στον άνθρωπο, με μεγάλη διαφορά από τους υπόλοιπους. Όμως, μετά το δεύτερο παγκόσμιο πόλεμο άρχισε μία σταδιακή μείωση της συχνότητας εμφάνισής του, ιδιαίτερα στις βιομηχανοποιημένες χώρες. Πρόσφατα

επιδημιολογικά δεδομένα υποδεικνύουν ότι το 60% των νέων περιπτώσεων εμφανίζονται πλέον στις αναπτυσσόμενες χώρες, δείχνοντας μια ραγδαία πτώση στην επίπτωση του στις αναπτυγμένες χώρες. Πιθανολογείται ότι η βελτίωση των συνθηκών υγιεινής, η βελτίωση της συντήρησης των τροφών με την ευρεία εφαρμογή της ψύξης τους, η αύξηση της κατανάλωσης φρέσκων φρούτων και λαχανικών και η μείωση της λοίμωξης από το ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού συνέβαλαν στην μείωση της συχνότητας του γαστρικού καρκίνου.

Παρά την μείωση της συχνότητας του, 1.033.701 νέες περιπτώσεις γαστρικού καρκίνου υπολογίζεται ότι διαγνώστηκαν το 2018 κατατάσσοντας τον ως τον 5^ο συχνότερο καρκίνο παγκοσμίως (εικόνα 3). Ο γαστρικός καρκίνος είναι μια επιθετική νεοπλασία και αποτελεί την τρίτη συχνότερη αιτία θανάτου από καρκίνο παγκοσμίως και στα δύο φύλα, με 782.685 εκτιμώμενους θανάτους το 2018 (εικόνα 4). Στους άνδρες είναι η τρίτη συχνότερη αιτία μετά τον καρκίνο του πνεύμονα και του ήπατος με 513.555 θανάτους, ενώ στις γυναίκες αποτελεί την 5^η αιτία μετά τον καρκίνο του μαστού, του πνεύμονα, τον ορθοκολικό και του τραχήλου της μήτρας με 269.130 θανάτους ετησίως. (GLOBOCAN 2018)



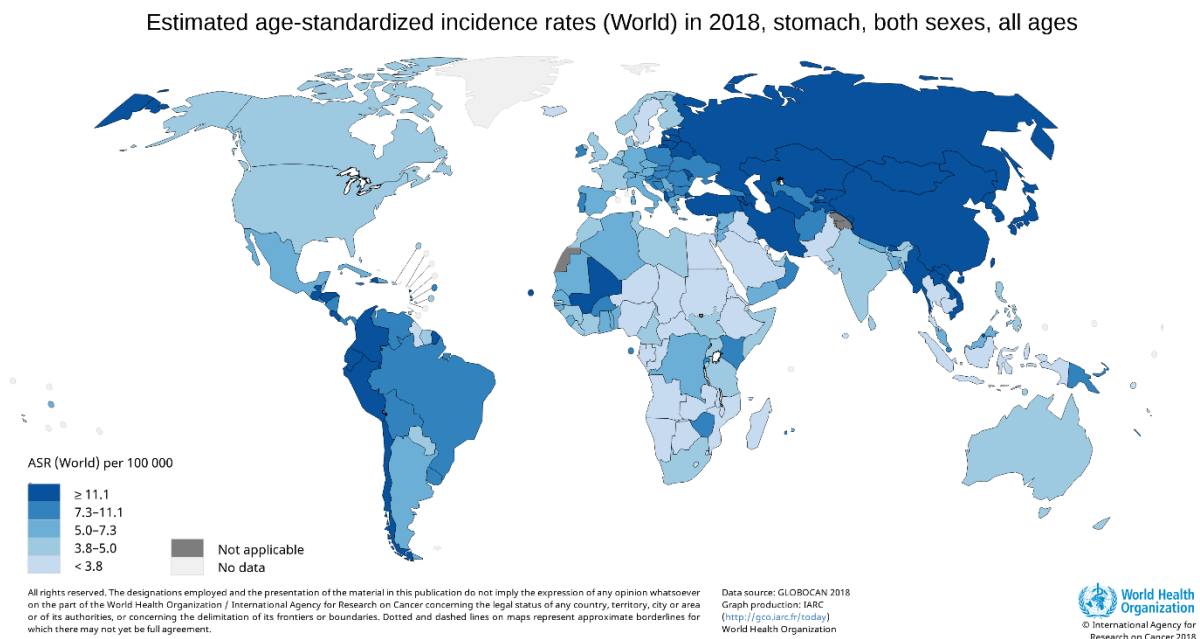
Εικόνα 3. Παγκόσμια επίπτωση γαστρικού καρκίνου (GLOBOCAN 2018)



Εικόνα 4. Παγκόσμια θνητότητα γαστρικού καρκίνου (GLOBOCAN 2018)

Στην χώρα μας, ο καρκίνος του στομάχου είναι σχετικά σπάνιος και αποτελεί τον 9ο σε συχνότητα καρκίνο με περίπου 1900 περιστατικά νέων ασθενών το 2018, με μεγαλύτερη αναλογία στους άντρες έναντι των γυναικών.

Γενικά, η επίπτωση του γαστρικού καρκίνου παρουσιάζει ευρεία γεωγραφική διακύμανση, με την υψηλότερη επίπτωση να παρατηρείται στις χώρες της Άπω Ανατολής (όπως την Ιαπωνία, την Κορέα και την Κίνα), την Ανατολική Ευρώπη, την Κεντρική και Νότιο Αμερική ενώ η χαμηλότερη στην Βόρειο Αμερική, την Βόρειο Ευρώπη και την Αυστραλία (εικόνα 5).



Εικόνα 5. Επίπτωση γαστρικού καρκίνου ανά χώρα (GLOBOCAN 2018)

Ο καρκίνος του στομάχου είναι συχνότερος στις μεγαλύτερες ηλικίες (>50 έτη) ενώ είναι εξαιρετικά σπάνιος σε ηλικίες κάτω των 30 ετών. Στις ΗΠΑ η μέση ηλικία διάγνωσης ανέρχεται στα 70 έτη αλλά στην Ιαπωνία, μια χώρα με υψηλή επίπτωση, η μέση ηλικία είναι μια δεκαετία μικρότερη, αν και αυτή η διαφορά μπορεί να οφείλεται σε πρωιμότερη διάγνωση λόγω των εκτεταμένων προγραμμάτων προσυμπτωματικού ελέγχου (screening) που εφαρμόζονται στην χώρα αυτή. Ο γαστρικός καρκίνος εμφανίζεται συχνότερα στους άνδρες από τις γυναίκες σε μία αναλογία περίπου 2:1. Στις ΗΠΑ η επίπτωση του είναι σχεδόν διπλάσια στους μαύρους σε σχέση με τους λευκούς ενώ αυξημένο κίνδυνο παρουσιάζουν και οι Ισπανικής καταγωγής αλλά και οι ιθαγενείς Ινδιάνοι συγκριτικά με τους λευκούς, αν και οι διαφορές αυτές μπορεί να επηρεάζονται από διαφορές στην κοινωνικο-οικονομική κατάσταση των ομάδων αυτών. (Abrams και Quante 2016)

Ένα ενδιαφέρον επιδημιολογικό δεδομένο είναι ότι αντίθετα με τα αδενοκαρκινώματα που εντοπίζονται στον υπόλοιπο στόμαχο, τα αδενοκαρκινώματα στην γαστροοισοφαγική συμβολή (ΓΟΣ) εμφανίζουν αύξηση της επίπτωσης τους κυρίως στις ανεπτυγμένες χώρες (όπως οι χώρες της Δυτικής Ευρώπης, η Αυστραλία και οι ΗΠΑ) και ιδιαίτερα στους μέσης ηλικίας, Καυκάσιους λευκούς άνδρες. Γενικά οι άνδρες φαίνεται να υπερέχουν συντριπτικά έναντι των γυναικών στην εμφάνιση καρκίνου ΓΟΣ με αναλογία 7.6:1, αν και η αύξηση στη συχνότητα είναι εμφανής και στα δύο φύλα. (Blot et al. 1991) Σημαντικό ποσοστό των

περιπτώσεων του αδενοκαρκινώματος της ΓΟΣ φαίνεται να σχετίζεται με την αύξηση της συχνότητας της γαστροοισοφαγικής παλινδρόμησης και του οισοφάγου Barrett (εντερική μεταπλασία του κατώτερου οισοφάγου). Παρόλο που συνήθως είναι δύσκολο να καθοριστεί αν οι καρκίνοι σε αυτήν την περιοχή είναι αδενοκαρκινώματα της ΓΟΣ ή του περιφερικού οισοφάγου στις κλινικές μελέτες για προχωρημένη νόσο συνήθως αντιμετωπίζονται με τον ίδιο τρόπο.

3.1.4 Αίτια - Παράγοντες κινδύνου

Ο γαστρικός καρκίνος είναι συχνότερος στους άνδρες παρά στις γυναίκες. Επίσης, η ηλικία άνω των 50 ετών σχετίζεται περισσότερο συχνά με την εμφάνιση της νόσου με την πλειονότητα των περιπτώσεων να αφορά ηλικίες μεταξύ 60 και 80 ετών. Όπως αναφέρθηκε, η φυλή και η διακίση σε ενδημικές περιοχές επίσης σχετίζονται με τον κίνδυνο εμφάνισης γαστρικού καρκίνου.

Ανάμεσα στους περιβαλλοντικούς παράγοντες κινδύνου, ισχυρή και αποδεδειγμένη συσχέτιση με τον ΓΚ έχει καταδειχθεί για την λοίμωξη από το ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού (*Helicobacter pylori*, Hp). Ο γαστρικός καρκίνος είναι ένα από τα λίγα νεοπλάσματα που έχει σημαντικά συσχετισθεί με έναν λοιμώδη παράγοντα. Το ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού είναι ένα gram-αρνητικό βακτήριο που αποικίζει τον στόμαχο και αποτελεί τον ισχυρότερο γνωστό παράγοντα κινδύνου για την ανάπτυξη αδενοκαρκινώματος του στομάχου, έχοντας χαρακτηριστεί ως τάξεως I καρκινογόνο. Η συσχέτιση του ΓΚ με την λοίμωξη από Hp έχει καταδειχθεί από επιδημιολογικές μελέτες, μελέτες σε ζώα αλλά και κλινικές μελέτες όπου η εκρίζωση του οδηγεί σε μείωση της εμφάνισης προκαρκινωματοδών βλαβών και του ΓΚ.

Η Hp λοίμωξη προκαλεί χρόνια φλεγμονή, συσσώρευση αντιδραστικών ειδών οξυγόνου (reactive oxygen species, ROS) και οξειδωτική βλάβη του DNA στον γαστρικό βλεννογόνο. Ορισμένοι ασθενείς με χρόνια ελικοβακτηριδιακή λοίμωξη αναπτύσσουν ατροφική γαστρίτιδα και εν συνεχεία εντερική μετάπλαση η οποία μπορεί να εξελιχθεί σε δυσπλασία και καρκίνωμα. Επιπρόσθετα η λοίμωξη από Hp ενισχύει την παθολογική μεθυλίωση προαγωγέων στον γαστρικό βλεννογόνο συμβάλλοντας στην καρκινογένεση μέσω της απενεργοποίησης ογκοκατασταλτικών γονιδίων. Σχεδόν το 50% του ανθρώπινου πληθυσμού παγκοσμίως είναι μολυσμένο από το Hp, παρόλα αυτά μόνο μικρό ποσοστό της τάξεως του 5% θα αναπτύξει ΓΚ. (Shi et al. 2014)

Ένα άλλο κοινό παθογόνο που έχει συσχετισθεί με τον ΓΚ είναι ο ερπητοϊός Epstein-Barr (EBV), αν και ο ακριβής ρόλος του στην γαστρική καρκινογένεση δεν έχει αποσαφηνιστεί. Ο EBV ανευρίσκεται σε ποσοστό 5% έως 16% των ΓΚ, ενώ είναι εξαιρετικά συχνός (90%) στα γαστρικά λεμφοεπιθηλώματα (καρκινώματα με λεμφικό στρώμα).

Η διατροφή και διάφορες έξεις επίσης παίζουν σημαντικό ρόλο στην εμφάνιση του γαστρικού καρκίνου. Η υψηλή διαιτητική πρόσληψη αλατιού (όπως η κατανάλωση παστών, καπνιστών ή σε άλμη φαγητών) και η κατανάλωση επεξεργασμένου κρέατος έχουν ενοχοποιηθεί ως παράγοντες ανάπτυξης καρκίνου του στομάχου ενώ αντίθετα η κατανάλωση φρέσκων φρούτων, λαχανικών και πράσινου τσαγιού φαίνεται να παρέχει προστατευτικό ρόλο. Ιδιαίτερο ενδιαφέρον στην παθογένεια του ΓΚ παρουσιάζουν οι νιτροζαμίνες που είναι ισχυρές καρκινογόνες ουσίες. Οι νιτροζαμίνες σχηματίζονται από νιτρικά ή νιτρώδη άλατα υπό την

επίδραση μικροβίων τα οποία βρίσκονται σε πλημμελώς συντηρημένα τρόφιμα ή στο γαστρεντερικό σωλήνα. Επίσης, ο στόμαχος είναι δυνατό να εκτεθεί σε νιτροζαμίνες οι οποίες προέρχονται από το έδαφος. Παρόλα αυτά, μέχρι σήμερα δεν έχει αποδειχθεί αναμφισβήτητα συσχέτιση των νιτροζαμινών με την εμφάνιση ΓΚ.

Η σχέση του ΓΚ με την αυξημένη κατανάλωση αλκοόλ δεν έχει τεκμηριωθεί πλήρως. Αντίθετα, πολλές μελέτες έχουν επιβεβαιώσει την σχέση του καπνίσματος με την αυξημένη πιθανότητα εμφάνισης ΓΚ. Ο κίνδυνος ΓΚ είναι αυξημένος κατά 60% στους άνδρες και 20% στις γυναίκες καπνιστές σε σχέση με τους μη-καπνιστές, ενώ οι πρώην καπνιστές διατρέχουν μικρότερο κίνδυνο σε σχέση με τους περιστασιακούς καπνιστές και οι βαρείς καπνιστές (>20 τσιγάρα ημερησίως) διατρέχουν τον υψηλότερο κίνδυνο. (Sitarz et al. 2018)

Η παχυσαρκία είναι ένας αναγνωρισμένος παράγοντας κινδύνου για πληθώρα νεοπλασιών του γαστρεντερικού συστήματος και μια μικρή προς μέτρια συσχέτιση του υψηλού BMI με τον καρκίνο της ΓΟΣ έχει αναφερθεί αλλά όχι με τον καρκίνο στον υπόλοιπο στόμαχο.

Περίεργως, τα άτομα με ομάδα αίματος Α έχουν μεγαλύτερη πιθανότητα εμφάνισης γαστρικού καρκίνου από τις υπόλοιπες ομάδες, για λόγους που δεν είναι επακριβώς γνωστοί μέχρι σήμερα. Η μεγαλοβλαστική αναιμία θεωρείται επίσης παράγοντας κινδύνου, με τους ασθενείς που πάσχουν να εμφανίζουν 3πλάσιο κίνδυνο εμφάνισης γαστρικού καρκίνου από τον υπόλοιπο πληθυσμό. Αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης γαστρικού αδενοκαρκινώματος εμφανίζουν και οι ασθενείς που πάσχουν από την σπάνια νόσο του Μénétrier αλλά και όσοι έχουν ιστορικό προηγηθείσας επέμβασης στον στόμαχο (γαστρεκτομής).

Η χρόνια χρήση ασπιρίνης και μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαίνεται να ελαττώνει τον κίνδυνο ΓΚ αλλά δεδομένων των σημαντικών παρενεργειών τους, όπως η αιμορραγία και η διάρρηση, δεν συνιστώνται για προφύλαξη. (Sitarz et al. 2018)

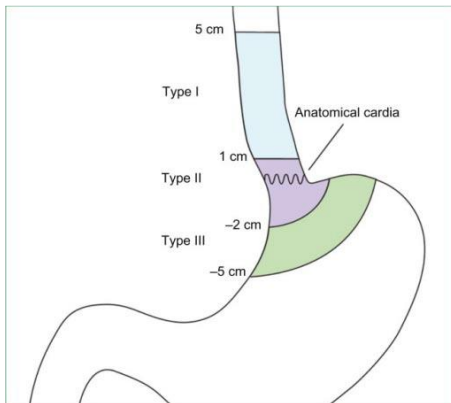
Σε περίπου 10% των περιπτώσεων γαστρικού καρκίνου παρατηρείται οικογενειακή προδιάθεση αλλά οι πραγματικές περιπτώσεις κληρονομικού ΓΚ υπολογίζονται σε 1-3%. Ο κληρονομικός ΓΚ αποτελείται από τρεις κυρίως σύνδρομα: του κληρονομικού διάχυτου γαστρικού καρκίνου (hereditary diffuse gastric cancer), του γαστρικού αδενοκαρκινώματος και εγγύς πολυποδίασης του στομάχου και του οικογενούς εντερικού τύπου γαστρικό καρκίνο. Ο ΓΚ συσχετίζεται και με διάφορα άλλα γενετικά σύνδρομα όπως το σύνδρομο Li-Fraumeni, το σύνδρομο Peutz-Jeghers, το σύνδρομο Lynch, κληρονομικά σύνδρομα καρκίνου μαστού-ωοθηκών, την οικογενή αδενωματούδη πολυποδίαση (familial adenomatous polyposis) και την νεανική πολυποδίαση (juvenile polyposis). (Oliveira et al. 2015)

3.1.5 Ταξινόμηση

3.1.5.1 Ανατομική ταξινόμηση

Με βάση την ανατομική τους εντόπιση, οι γαστρικοί καρκίνοι παραδοσιακά διακρίνονται σε αυτούς του εντοπίζονται στην καρδιά (cardia cancers), δηλαδή καρκίνους της γαστροοισοφαγικής συμβολής και σε καρκίνους με περιφερικότερη εντόπιση (non-cardia cancers) που ανευρίσκονται στον θόλο, στο σώμα ή στο άντρο. Οι καρκίνοι της ΓΟΣ κατηγοριοποιούνται σύμφωνα με την ταξινόμηση κατά Siewert: σε τύπου II (αληθείς όγκοι της καρδιάς) όταν το επίκεντρο του όγκου βρίσκεται έως 1 cm εγγύτερα ή έως 2 cm

περιφερικότερα της καρδιάς, σε τύπου I (περιφερικά οισοφαγικά αδενοκαρκινώματα) όταν το επίκεντρο βρίσκεται 1-5 cm εγγύτερα της καρδιάς και σε τύπου III (υποκαρδιακοί γαστρικοί καρκίνοι) όταν βρίσκεται 2-5 cm περιφερικότερα της καρδιάς (εικόνα 6). Σύμφωνα με την τελευταία ταξινόμηση TNM όγκοι που δεν διηθούν την καρδιά και οι όγκοι με επίκεντρο σε απόσταση μεγαλύτερη των 2 cm από την καρδιά εντός του εγγύς στόμαχου θεωρούνται και σταδιοποιούνται ως γαστρικοί καρκίνοι. Αντίθετα όγκοι που διηθούν την καρδιά και το επίκεντρο τους βρίσκεται <2 εκ εντός του εγγύς στομάχου σταδιοποιούνται ως οισοφαγικά νεοπλάσματα.



Εικόνα 6. Ταξινόμηση καρκίνου ΓΟΣ κατά Siewert. (Mariette et al. 2011)

3.1.5.2 Ιστολογική ταξινόμηση

Η πλειοψηφία (>90%) των γαστρικών νεοπλασμάτων είναι αδενοκαρκινώματα. Τα πιο ευρέως χρησιμοποιούμενα συστήματα ιστολογικής ταξινόμησης των γαστρικών νεοπλασμάτων είναι η ταξινόμηση κατά Lauren και η ταξινόμηση του WHO. Σύμφωνα με την ταξινόμηση κατά Lauren τα γαστρικά καρκινώματα διακρίνονται σε 2 κύριους ιστολογικούς τύπους: τα εντερικού τύπου (intestinal) και τα διαχύτου τύπου (diffuse) ενώ αναγνωρίζονται και μεικτές μορφές (mixed). (Lauren 1965) Τα εντερικού τύπου είναι καλά ως μετρίως διαφοροποιημένα νεοπλάσματα ενώ τα διαχύτου τύπου αποτελούν κυρίως αδιαφοροποίητα νεοπλάσματα. Η ταξινόμηση κατά WHO είναι πολυπλοκότερη και περιλαμβάνει πέντε κύριες ιστολογικές κατηγορίες αλλά πλεονεκτεί της ταξινόμησης κατά Lauren διότι βρίσκεται σε συμφωνία και εναρμόνιση με τις ιστολογικές ταξινομήσεις νεοπλασμάτων σε άλλα σημεία του γαστρεντερικού συστήματος. (Lauwers et al. 2010)

| |
|--|
| Lauren classification (1965) |
| Intestinal |
| Diffuse |
| Mixed |
| WHO classification (2010) |
| Adenocarcinoma |
| Papillary adenocarcinoma |
| Tubular adenocarcinoma |
| Mucinous adenocarcinoma |
| Poorly cohesive adenocarcinoma (including signet ring cell carcinoma and other variants) |
| Adenosquamous carcinoma |
| Mixed adenocarcinoma |
| Carcinoma with lymphoid stromal (medullary carcinoma) |
| Hepatoid adenocarcinoma |
| Squamous cell carcinoma |
| Undifferentiated carcinoma |
| Neuroendocrine neoplasm |
| Differentiation category |
| G1 Well differentiated |
| G2 Moderately differentiated |
| G3 Poorly differentiated |
| Gx not evaluable |

Πίνακας 1. Ιστολογική ταξινόμηση γαστρικού καρκίνου (Zaanan et al. 2018)

3.1.5.3 Μοριακή ταξινόμηση

Το 2014 η ομάδα του σχεδίου Cancer Genome Atlas, δημοσίευσε τα αποτελέσματα μελέτης του γονιδιακού προφίλ σε 295 πρωτοπαθή γαστρικά αδενοκαρκινώματα και αναγνώρισε τέσσερις υποκατηγορίες όγκων: όγκους θετικούς στον ιό Epstein-Barr (9%), όγκους με μικροδορυφορική αστάθεια (21%), γονιδιακά σταθερούς όγκους (20%) και χρωμοσωμικά ασταθείς όγκους (50%). Οι γονιδιακά σταθεροί όγκοι ήταν περισσότεροι συχνοί σε αδενοκαρκινώματα διαχύτου τύπου (73%), οι χρωμοσωμικά ασταθείς σχετίζονταν με καρκίνους της γαστροοισοφαγικής συμβολής ενώ οι θετικοί για Epstein-Barr όγκοι εντοπίζονταν συνήθως στον θόλο ή στο σώμα του στομάχου και ήταν συχνότεροι στους άνδρες. Οι όγκοι με μικροδορυφορική αστάθεια ήταν συχνότερη στις γυναίκες (56%). Επί του παρόντος η μοριακή αυτή ταξινόμηση των γαστρικών αδενοκαρκινωμάτων δεν έχει κάποια κλινική ή πρακτική εφαρμογή αλλά μελλοντικά μπορεί να χρησιμοποιηθεί για να καθορίζει την πρόγνωση και την θεραπεία ασθενών. (Cancer Genome Atlas Research Network 2014) Αντίθετα, η μοριακή ταξινόμηση των γαστρικών καρκίνων ανάλογα με την υπερέκφραση του HER2, όπως θα αναλυθεί στην συνέχεια, έχει σημαντική πρακτική εφαρμογή στην επιλογή της θεραπευτικής αντιμετώπισης των ασθενών.

3.1.6 Συμπτώματα και διάγνωση

Οι περισσότεροι ασθενείς στα αρχικά στάδια της νόσου είναι ασυμπτωματικοί και επομένως η διάγνωση συχνά γίνεται όταν η νόσος είναι προχωρημένη. Τα πιο συχνά συμπτώματα είναι ανορεξία, δυσπεψία, απώλεια βάρους και κοιλιακό άλγος. Ασθενείς με καρκίνο της ΓΟΣ μπορεί να παρουσιάσουν δυσφαγία.

Η διάγνωση του γαστρικού καρκίνου βασίζεται κυρίως στην γαστροσκόπηση και στην ιστολογική εξέταση βιοπτικού υλικού που λαμβάνεται κατά την διάρκεια της.

Στην Ιαπωνία και την Κορέα, όπου η συχνότητα του ΓΚ είναι υψηλότερη από τις Δυτικές χώρες, έχει καθιερωθεί ο πληθυσμιακός προσυμπτωματικός έλεγχος (screening), με αποτέλεσμα οι ασθενείς συχνά να διαγιγνώσκονται σε αρχικότερα στάδια της νόσου σε σχέση με τις υπόλοιπες χώρες.

3.1.7 Σταδιοποίηση

Ο ακριβής καθορισμός του σταδίου της νόσου (staging) αποτελεί καθοριστικό παράγοντα στην επιλογή της καταλληλότερης θεραπευτικής παρέμβασης. Η αρχική σταδιοποίηση και αξιολόγηση της γενικότερης κατάστασης του ασθενούς περιλαμβάνει την κλινική εξέταση, αιματολογικές εξετάσεις, γαστροσκόπηση, απεικονιστικό έλεγχο με αξονικές τομογραφίες και ενδοσκοπικό υπερηχογράφημα (EUS). Οι ασθενείς με δυνητικά εγχειρήσιμο καρκίνο πρέπει να υποβάλλονται σε ερευνητική λαπαροσκόπηση με ή χωρίς περιτοναϊκές εκπλύσεις προς αποκλεισμό λανθάνουσας μεταστατικής νόσου. Η τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων (positron emission tomography, PET) μπορεί να βελτιώσει την σταδιοποίηση της νόσου σε ορισμένες περιπτώσεις. (Smyth et al. 2016)

Το στάδιο της νόσου κωδικοποιείται με βάση το σύστημα TNM σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες και το εγχειρίδιο σταδιοποίησης της American Joint Committee on Cancer (AJCC)/Union for International Cancer Control (UICC). Η ακριβής σταδιοποίηση του γαστρικού καρκίνου σύμφωνα με την τελευταία έκδοση (8th edition) του προαναφερόμενου εγχειριδίου παρουσιάζεται στους πίνακες 2 και 3. (American Joint Committee on Cancer 2017)

TNM classification of gastric cancer as per AJCC (8th Edition).

| |
|--|
| Primary tumor (T) |
| Tis Carcinoma in situ; intra-epithelial tumor without invasion of the lamina propria, high-grade dysplasia |
| T1 Tumor invades lamina propria or muscularis mucosae or submucosa |
| T1a Tumor invades lamina propria or muscularis mucosae or submucosa |
| T1b tumor invades submucosa |
| T2 Tumor invades muscularis propria |
| T3 Tumor invades subserosa ^a |
| T4 Tumor perforates subserosa (visceral peritoneum) or invades adjacent structures |
| T4a Tumor perforates subserosa (visceral peritoneum) |
| T4b Tumor invades adjacent structures ^b |
| Regional lymph nodes (N) |
| Nx Regional lymph nodes cannot be assessed |
| N0 No regional lymph node metastasis |
| N1 Metastasis in 1 to 2 regional lymph nodes |
| N2 Metastasis in 3 to 6 regional lymph nodes |
| N3 Metastasis in 7 or more regional lymph nodes |
| N3a Metastasis in 7 to 15 regional lymph nodes |
| N3b Metastasis in 16 or more regional lymph nodes |
| Metastasis (M) |
| M0 No distant metastasis |
| M1 Distant metastasis ^c |

Intramural extension to the duodenum or esophagus is classified by the depth of greatest invasion in any of these sites including stomach.

^a Tumor that extends into gastrocolic or gastrohepatic ligaments or into greater or lesser omentum, without perforation of visceral peritoneum, is T3.

^b Adjacent structures include spleen, transverse colon, liver, diaphragm, pancreas, abdominal wall, adrenal gland, kidney, small intestine and retroperitoneum.

^c Distant metastasis includes peritoneal seeding, positive peritoneal cytology, and omental tumor not part of continuous extension.

Πίνακας 2. Ταξινόμηση γαστρικού καρκίνου κατά TNM (Zaanan et al. 2018)

3.1.8 Θεραπευτική αντιμετώπιση

3.1.8.1 Αντιμετώπιση τοπικής/περιοχικής νόσου

Η χειρουργική εξαίρεση αποτελεί την μόνη θεραπευτική προσέγγιση που προσφέρει πιθανότητα ίασης. Το είδος της χειρουργικής επέμβασης καθορίζεται από το στάδιο, το μέγεθος, την εντόπιση και τον ιστολογικό τύπο του όγκου.

Επιλεγμένες περιπτώσεις πρώιμου γαστρικού καρκίνου (T1a) που πληρούν αυστηρά κριτήρια δύνανται να αντιμετωπισθούν με ενδοσκοπική εξαίρεση. Τα νεοπλάσματα αυτά θεωρούνται ότι παρουσιάζουν σχεδόν μηδενικό κίνδυνο λεμφαδενικών μεταστάσεων και όταν η ενδοσκοπική εξαίρεση τους γίνει επί υγιών ορίων (R0) η γαστρεκτομή μπορεί να αποφευχθεί. (Japanese Gastric Cancer Association 2017)

Τα σταδίου T1 νεοπλάσματα που δεν δύνανται να αφαιρεθούν ενδοσκοπικά απαιτούν χειρουργική εξαίρεση, αν και μικρότερης έκτασης σε σχέση με τις υπόλοιπες περιπτώσεις ΓΚ που θα αναφερθούν στην συνέχεια.

Στους γαστρικούς καρκίνους σταδίου IB–III ενδείκνυται η ριζική γαστρεκτομή με συνοδό λεμφαδενικό καθαρισμό. Για τους καρκίνους του περιφερικού στομάχου, η περιφερική υφολική γαστρεκτομή παραμένει η επέμβαση εκλογής, αν και στους όγκους από κύτταρα «δίκην σφραγιστήρος δακτυλίου» (signet-ring cells) συνιστάται να πραγματοποιείται ολική

Tumor stage of gastric cancer as per AJCC (8th edition).

| Stage group | T stage | N stage | M stage |
|-------------|---------|----------|---------|
| Stage 0 | Tis | N0 | M0 |
| Stage IA | T1 | N0 | M0 |
| Stage IB | T1 | N1 | M0 |
| | T2 | N0 | M0 |
| Stage IIA | T1 | N2 | M0 |
| | T2 | N1 | M0 |
| | T3 | N0 | M0 |
| Stage IIB | T1 | N3a | M0 |
| | T2 | N2 | M0 |
| | T3 | N1 | M0 |
| | T4a | N0 | M0 |
| Stage IIIA | T2 | N3a | M0 |
| | T3 | N2 | M0 |
| | T4a | N1,N2 | M0 |
| | T4b | N0 | M0 |
| Stage IIIB | T1 | N3b | M0 |
| | T2 | N3b | M0 |
| | T3 | N3a | M0 |
| | T4a | N3a | M0 |
| | T4b | N1,N2 | M0 |
| Stage IIIC | T3 | N3b | M0 |
| | T4a | N3b | M0 |
| | T4b | N3a, N3b | M0 |
| Stage IV | Any T | Any N | M1 |

Πίνακας 3. Σταδιοποίηση γαστρικού καρκίνου (Zaanan et al. 2018)

γαστρεκτομή. Για τους όγκους σε άλλες θέσεις πραγματοποιείται πάντα ολική γαστρεκτομή ανεξαρτήτως του ιστολογικού τύπου.

Η αξία του εκτεταμένου (D2) λεμφαδενικού καθαρισμού που περιλαμβάνει αφαίρεση όλων των περιγαστρικών λεμφαδένων (D1) αλλά και των λεμφαδένων της αριστερής γαστρικής, κοινής ηπατικής, σπληνικής αρτηρίας και του κοιλιακού άξονα τελεί ακόμη υπό συζήτηση. Στις ασιατικές χώρες, η D2 γαστρεκτομή με διατήρηση του σπληνός αποτελεί κοινή πρακτική και έχει συνδεθεί με καλύτερα συνολικά αποτελέσματα. Επί του παρόντος στις Δυτικές χώρες η τρέχουσα άποψη είναι ότι οι ασθενείς με καλή γενική κατάσταση πρέπει να υποβάλλονται σε D2 γαστρεκτομή αλλά σε εξειδικευμένα κέντρα αναφοράς με υψηλό ετήσιο αριθμό περιστατικών. (Smyth et al. 2016)

Η περιεγχειρητική (πριν και μετά το χειρουργείο) χημειοθεραπεία αποτελεί πλέον την ενδεδειγμένη θεραπεία (standard of care) σε ασθενείς με εγχειρήσιμους όγκους σταδίου \geq IB. Δύο τυχαίοποιημένες κλινικές δοκιμές φάσεως 3 που εξέτασαν την περιεγχειρητική χημειοθεραπεία συγκριτικά με την πραγματοποίηση μόνο χειρουργικής επέμβασης, απέδειξαν την αποτελεσματικότητα αυτής της θεραπευτικής προσέγγισης σε ασθενείς με περιφερικούς ΓΚ αλλά και καρκίνους της ΓΟΣ. (Cunningham et al. 2006, Ychou et al. 2011) Η 5ετής επιβίωση ήταν σημαντικά καλύτερη στις ομάδες της περιεγχειρητικής θεραπείας (36% και 38%, έναντι 23% και 24%, αντίστοιχα). Με βάση τις μελέτες αυτές, προτείνεται η χρήση διπλών ή και τριπλών σχημάτων που περιέχουν φθοριοπυριμιδίνες και πλατίνα ως περιεγχειρητική θεραπεία.

Η χρήση επικουρικής (neo-adjuvant) χημειοθεραπείας σε ανεγχείρητους όγκους προκειμένου να καταστούν εξαιρέσιμοι δεν έχει ακόμη καθιερωθεί στον τοπικά προχωρημένο ανεγχείρητο ΓΚ αλλά με δεδομένα τα ευεργετικά αποτελέσματα από την περιεγχειρητική χορήγηση χημειοθεραπείας σε εξαιρέσιμους όγκους φαίνεται ότι έχει θέση στην θεραπευτική αντιμετώπιση της νόσου.

Σε ασθενείς με ΓΚ σταδίου \geq IB που χειρουργήθηκαν χωρίς να λάβουν προεγχειρητική χημειοθεραπεία συνιστάται η χορήγηση μετεγχειρητικής χημειοακτινοθεραπείας ή συμπληρωματικής (adjuvant) χημειοθεραπείας. Σε ασθενείς που έλαβαν προεγχειρητική χημειοθεραπεία, η προσθήκη μετεγχειρητικής ακτινοθεραπείας δεν προσφέρει κάποιο όφελος όπως έδειξε η κλινική δοκιμή φάσεως 3 CRITICS. (Verheij et al. 2016)

3.1.8.2 Αντιμετώπιση προχωρημένης και μεταστατικής νόσου

Ασθενείς με ανεγχείρητη τοπικά προχωρημένη ή μεταστατική νόσο (στάδιο IV) πρέπει να θεωρούνται ως υποψήφιοι για χορήγηση συστηματικής χημειοθεραπείας, που έχει αποδειχθεί ότι αυξάνει την επιβίωση και βελτιώνει την ποιότητα ζωής σε σχέση με την παροχή μόνο υποστηρικτικής φροντίδας. Παρόλα αυτά, η πρόγνωση των ασθενών αυτών είναι εξαιρετικά πτωχή αφού κυμαίνεται στους 4 μήνες περίπου με την βέλτιστη υποστηρικτική φροντίδα μόνο και στους 11 μήνες με την χορήγηση χημειοθεραπείας. Η συννοσηρότητα, οι οργανικές ανεπάρκειες και η γενικότερη λειτουργική κατάσταση πρέπει να αξιολογούνται πριν την έναρξη χημειοθεραπείας στους ασθενείς αυτούς. Η χειρουργική εξαίρεση του πρωταρχικού όγκου γενικά δεν συνιστάται, αλλά ένα μικρό ποσοστό ασθενών με αρχικά ανεγχείρητη νόσο μπορεί μετά από καλή ανταπόκριση στην συστηματική χημειοθεραπεία να καταστεί εγχειρήσιμο. Παρηγορητική γαστρεκτομή μπορεί να πραγματοποιηθεί για την αντιμετώπιση

συμπτωμάτων όπως η δυσφαγία, η αιμορραγία και η διάτρηση σε ασθενείς σε σχετικά καλή γενική κατάσταση. Η γαστρεκτομή προτιμάται σε αυτές τις περιπτώσεις σε σχέση με τις επεμβάσεις παράκαμψης, εάν είναι τεχνικά εφικτή.

3.1.8.2.1 Συστηματική χημειοθεραπεία

Διάφοροι χημικοθεραπευτικοί παράγοντες έχουν χρησιμοποιηθεί στον θεραπεία του προχωρημένου/μεταστατικού καρκίνου του στομάχου, όπως φθοριοπυριμιδίνες (φθοριοουρακίλη, capecitabine, S-1), πλατίνες (cisplatin, oxaliplatin), ταξάνες (paclitaxel, docetaxel), ανθρακυκλίνες (epirubicin) και αναστολείς τοποϊσομεράσης (irinotecan). Η μονοθεραπεία με τους παράγοντες αυτούς έχει γενικά πτωχά αποτελέσματα ανταπόκρισης, περίπου 20-40% για τις φθοριοπυριμιδίνες, 20% για τις ταξάνες και 20% για την ιρινοτεκάνη. Μια μετα-ανάλυση έδειξε στατιστικά σημαντική αύξηση της επιβίωσης με την χορήγηση συνδυασμένης χημειοθεραπείας έναντι της μονοθεραπείας, με διάμεση συνολική επιβίωση 8.3 έναντι 6.7 μηνών. (Wagner et al. 2017)

Παρά την ύπαρξη σημαντικού αριθμού τυχαιοποιημένων μελετών δεν υπάρχει ένα καθολικά αποδεκτό, τυποποιημένο χημειοθεραπευτικό σχήμα 1^{ης} γραμμής. Διπλά χημειοθεραπευτικά σχήματα που περιλαμβάνουν πλατίνα και φθοριοπυριμιδίνες χρησιμοποιούνται συνήθως. Η χρησιμότητα των τριπλών σχημάτων παραμένει ακόμη αντικείμενο αντιπαράθεσης αλλά μια μετα-ανάλυση έδειξε σημαντικό όφελος από τον προσθήκη ανθρακυκλίνης στο διπλό σχήμα πλατίνας και φθοριοπυριμιδίνης. Τα τριπλά σχήματα με ταξάνες έχουν τεκμηριωμένη δραστηριότητα και μπορούν να χρησιμοποιούνται και αυτά ως θεραπεία 1^{ης} γραμμής. Ως εναλλακτική λύση στα χημειοθεραπευτικά σχήματα με πλατίνα, η χορήγηση ιρινοτεκάνης, λευκοβορίνης και 5-FU (σχήμα FOLFIRI) έχει μελετηθεί σε τυχαιοποιημένες μελέτες φάσεως 2 και 3 ως θεραπεία 1^{ης} γραμμής και μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε επιλεγμένους ασθενείς. Οι κατευθυντήριες οδηγίες της ESMO συνιστούν τα διπλά ή τριπλά σχήματα που περιέχουν πλατίνα και φθοριοπυριμιδίνες ως θεραπεία 1^{ης} γραμμής. (Smyth et al. 2016)

Γενικά, σχήματα που θεωρούνται αποδεκτά ως θεραπείες 1^{ης} γραμμής περιλαμβάνουν τα ακόλουθα: FOLFOX (oxaliplatin, leucovorin, 5FU), XELOX (oxaliplatin και capecitabine) ECF (epirubicin, cisplatin και 5FU), ECX (epirubicin, cisplatin και capecitabine), EOX (epirubicin, oxaliplatin, και capecitabine), DCF (docetaxel, cisplatin, 5FU), τροποποιημένο DCF ή FOLFIRI (irinotecan, leucovorin, 5FU). Στις χώρες όπου είναι διαθέσιμο το S-1, ο συνδυασμός του με cisplatin είναι μια επίσης αποδεκτή επιλογή. Σε ηλικιωμένους ή ασθενείς με κακή γενική κατάσταση ή σημαντικές συννοσηρότητες προτείνεται μονοθεραπεία με 5FU, capecitabine, irinotecan ή χαμηλές δόσεις ταξάνης. (Bendell και Yoon 2019)

Σε ασθενείς με πρόοδο της νόσου μετά την θεραπεία 1^{ης} γραμμής που έχουν ικανοποιητική γενική κατάσταση (performance status), η χημειοθεραπεία 2^{ης} γραμμής σχετίζεται με μικρή βελτίωση της συνολικής επιβίωσης και της ποιότητας ζωής συγκριτικά με την παροχή μόνο υποστηρικτικής φροντίδας. Παρόλα αυτά, δεν υπάρχει κάποιο καθιερωμένο χημικοθεραπευτικό σχήμα στην 2^η ή μετέπειτα γραμμή θεραπείας και η επιλογή είναι κατά βάση εμπειρική. Οι θεραπευτικές επιλογές περιλαμβάνουν την χορήγηση ως μονοθεραπεία ιρινοτεκάνης, docetaxel ή paclitaxel αν δεν έχουν χρησιμοποιηθεί ήδη στην 1^η γραμμή. Εναλλακτικά, στους ασθενείς που εμφάνισαν υποτροπή της νόσου >3 μήνες μετά την θεραπεία

1^{ης} γραμμής είναι δόκιμη η επαναχορήγηση του αρχικού συνδυασμού ως θεραπεία. (Okines et al. 2010) Οι κατευθυντήριες οδηγίες της ESMO συνιστούν για θεραπεία 2^{ης} γραμμής την μονοθεραπεία με ταξάνες (docetaxel, paclitaxel) ή ιρινοτεκάνη ή την χρήση στοχευμένης θεραπείας με ramucirumab όπως θα αναφερθεί στην συνέχεια.

Τον Φεβρουάριο του 2019, ο FDA ενέκρινε το χημειοθεραπευτικό φάρμακο Lonsurf® (tipiracil και trifluridine), ένα συνδυασμό αναστολέα της φωσφορυλάσης της θυμιδίνης και ενός νουκλεοσιδικού αναλόγου, για την θεραπεία του μεταστατικού ΓΚ/ΚΓΣ σε ασθενείς που έχουν λάβει τουλάχιστον 2 γραμμές χημειοθεραπείας, περιλαμβανομένων και θεραπειών με trastuzumab. Η έγκριση βασίστηκε στα αποτελέσματα της μελέτης φάσεως 3 TAGS όπου φάνηκε ότι οι ασθενείς που έλαβαν το φάρμακο είχαν σημαντικά μεγαλύτερη επιβίωση (5.7 μήνες) συγκριτικά με τους ασθενείς που έλαβαν placebo (3.6 μήνες). (Shitara et al. 2018)

3.1.8.2.2 Στοχευμένες θεραπείες

Οι στοχευμένες θεραπείες (targeted therapies) ή μοριακά στοχευμένες θεραπείες (molecularly targeted therapies) αποτελούν μια κατηγορία αντικαρκινικών θεραπειών όπου χρησιμοποιούνται φάρμακα ή άλλες ουσίες που αναγνωρίζουν και επιτίθενται εκλεκτικά στα καρκινικά κύτταρα. Οι στοχευμένες θεραπείες αλληλοεπιδρώντας με συγκεκριμένα μόρια, επιδρούν κυρίως στα καρκινικά παρά σε όλα τα ραγδαίως αναπτυσσόμενα κύτταρα όπως συμβαίνει με την παραδοσιακή χημειοθεραπεία. Κάποιες στοχευμένες θεραπείες μπλοκάρουν την δράση συγκεκριμένων ενζύμων, πρωτεϊνών, ή άλλων μορίων που συμμετέχουν στην ανάπτυξη και διασπορά των καρκινικών κυττάρων ή παραδίδουν τοξικές ουσίες εντός αυτών και τα καταστρέφουν ενώ άλλες υποβοηθούν το ανοσοποιητικό σύστημα να καταστρέψει τα καρκινικά κύτταρα. Οι στοχευμένες θεραπείες γενικά έχουν λιγότερες παρενέργειες από άλλες θεραπευτικές παρεμβάσεις στον καρκίνο.

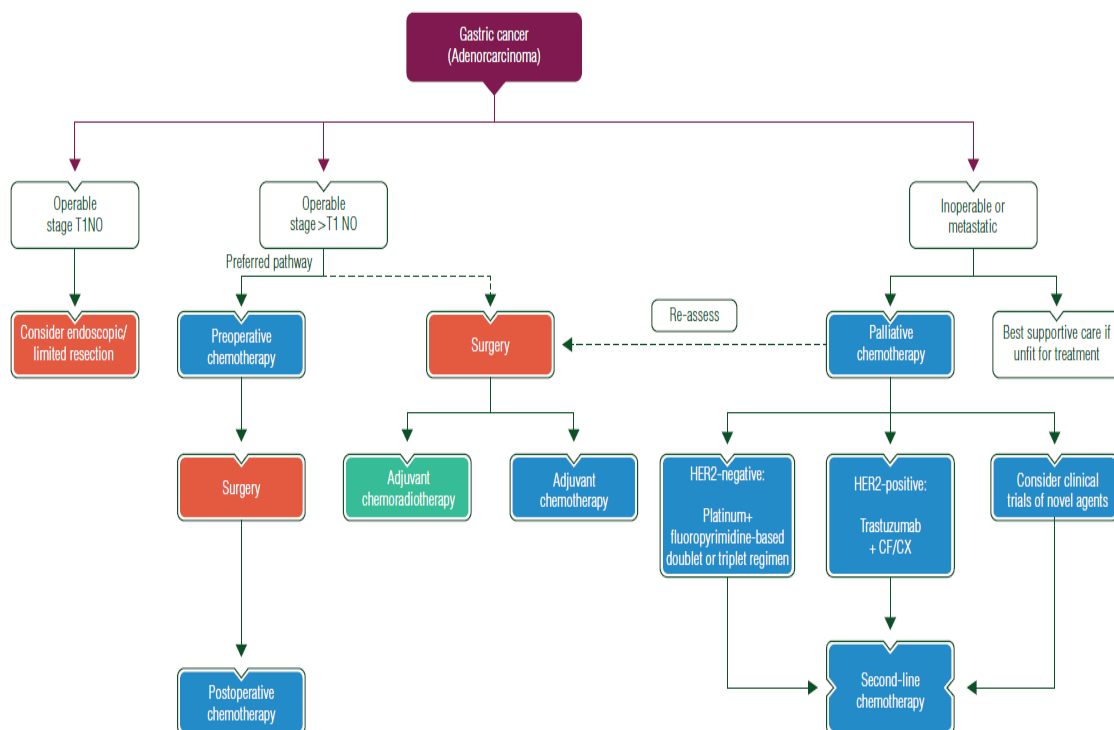
Υπάρχουν δύο κύριοι τύποι στοχευμένων θεραπειών. Ο πρώτος τύπος περιλαμβάνει φάρμακα με μικρομοριακές ουσίες, που λόγω του μικρού μεγέθους τους μπορούν να εισέλθουν εντός του κύτταρου και να ασκήσουν την δράση τους. Ο δεύτερος τύπος είναι μονοκλωνικά αντισώματα, τα οποία λόγω του μεγέθους τους δεν μπορούν να εισέλθουν εντός του κυττάρου. Αντ' αυτού, τα μονοκλωνικά αντισώματα ασκούν την δράση τους σε στόχους έξω από το κύτταρο ή στην επιφάνεια των κυττάρων.

Η αποτελεσματικότητα μιας στοχευμένης θεραπείας στον γαστρικό καρκίνο αναδείχθηκε για πρώτη φορά στην μελέτη ToGA (Trastuzumab for Gastric Cancer) μια διεθνή κλινική δοκιμή φάσεως 3, που θα περιγραφεί αναλυτικά στην συνέχεια. (Bang et al. 2010) Στην μελέτη έλαβαν μέρος ασθενείς με προχωρημένο ή μεταστατικό αδενοκαρκίνωμα του στομάχου και της γαστροοισοφαγικής συμβολής που εμφάνιζαν υπερέκφραση του υποδοχέα 2 του ανθρώπινου επιδερμικού αυξητικού παράγοντα (Human Epidermal Growth Receptor 2, HER2). Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν είτε χημειοθεραπεία είτε χημειοθεραπεία σε συνδυασμό με trastuzumab, ένα μονοκλωνικό αντίσωμα με δράση έναντι του HER2. Στην μελέτη αναδείχθηκε στατιστικά σημαντικό όφελος στην συνολική επιβίωση, την PFS και τα ποσοστά ανταπόκρισης στους ασθενείς που έλαβαν την συνδυασμένη θεραπεία. Οι ασθενείς με ισχυρή έκφραση του HER2 επωφελήθηκαν πολύ περισσότερο από την θεραπεία με trastuzumab.

Το trastuzumab έλαβε έγκριση τον Οκτώβριο του 2010 για την θεραπεία ασθενών με HER2 θετικό προχωρημένο/μεταστατικό ΓΚ/ΚΓΣ και ο συνδυασμός του με φθοριοπυριμιδίνες (capecitabine ή 5-FU) και cisplatin αποτελεί πλέον την ενδεδειγμένη θεραπεία (standard of care) 1^{ης} γραμμής στους ασθενείς αυτούς.

Το μονοκλωνικό αντίσωμα ramucicimumab (Cyramza®) έναντι του υποδοχέα 2 του αγγειακού ενδοθηλιακού αυξητικού παράγοντα (VEGFR2) έλαβε έγκριση το 2014 ως θεραπεία 2ης γραμμής στον ανεγχείρητο/μεταστατικό ΓΚ/ΚΓΣ. Η έγκριση του στηρίχθηκε σε δύο κλινικές δοκιμές, όπου στην μία ο συνδυασμός του με paclitaxel βελτίωσε την συνολική επιβίωση συγκριτικά με την χορήγηση μόνο paclitaxel και στην δεύτερη όπου οι ασθενείς που έλαβαν μονοθεραπεία με ramucicimumab είχαν και πάλι καλύτερη συνολική επιβίωση σε σχέση με την ομάδα του placebo (5.2 έναντι 3.8 μηνών). (Fuchs et al. 2014, Wilke et al. 2014)

Το pembrolizumab (Keytruda®), ένας ακόμη στοχευμένος παράγοντας, έλαβε το 2017 έγκριση για την θεραπεία ασθενών με ανεγχείρητο ή μεταστατικό ΓΚ/ΚΓΣ που εμφανίζουν θετική έκφραση του PD-L1 (Programmed death-ligand 1) και παρουσίασαν πρόοδο νόσου μετά από τουλάχιστον δύο σχήματα χημειοθεραπειών συμπεριλαμβανομένων και HER2 θεραπειών. Το pembrolizumab (πεμπρολιζουμάμπη) είναι ένα ανθρωποποιημένο IgG4 μονοκλωνικό αντίσωμα το οποίο στοχεύει τον PD-1 (Programmed cell death protein 1), εμποδίζοντας έτσι την ανασταλτική αλληλεπίδραση του με τα PD-L1/L2 και ανήκει στην κατηγορία των immune checkpoint inhibitors. Η έγκριση του στηρίχθηκε στη μελέτη KEYNOTE-059 όπου οι ασθενείς έλαβαν μονοθεραπεία με pembrolizumab. Το ποσοστό συνολικής ανταπόκρισης ήταν 13.3% και η διάρκεια της ανταπόκρισης στους ασθενείς αυτούς κυμάνθηκε από 2.8 έως 19.4 μήνες. (Fuchs et al. 2018)



Εικόνα 7. Θεραπευτικός αλγόριθμος γαστρικού καρκίνου σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες της ESMO. HER2: human epidermal growth factor receptor 2, CF: cisplatin και 5-fluorouracil, CX: cisplatin και capecitabine (Smyth et al. 2016)

3.2 HER2 και γαστρικός καρκίνος

3.2.1 Εισαγωγή

Οι αυξητικοί παράγοντες (growth factors, GFs) είναι πρωτεϊνικά μόρια που δρουν ως εξωκυτταρικά σήματα ασκώντας ρυθμιστική δράση σε μια ποικιλία κυτταρικών διεργασιών. Οι αυξητικοί παράγοντες είναι απαραίτητοι για την ανάπτυξη, πολλαπλασιασμό και ομοιοστάση των πολυκυτταρικών οργανισμών και ενεργούν μέσω υποδοχέων στην επιφάνεια των κυττάρων επηρεάζοντας την επιβίωση, την απόπτωση, την διαφοροποίηση και την μετανάστευση των κυττάρων. Οι υποδοχείς των αυξητικών παραγόντων συμμετέχουν στην μεταγωγή των εξωκυτταρικών σημάτων είτε έμμεσα μέσω της ενεργοποίησης ενδοκυττάρων αγγελιοφόρων είτε άμεσα μέσω μετατόπισης του υποδοχέα στον πυρήνα του κυττάρου. Οι πρωτεϊνικές κινάσες τυροσίνης (receptor tyrosine kinases, RTKs) κατέχουν σημαντικό ρόλο στην ενδοκυτταρική μετάδοση των μηνυμάτων που προάγονται από τους αυξητικούς παράγοντες. Από τους υποδοχείς με δράση κινάσης τυροσίνης, οι υποδοχείς της οικογένειας του επιδερμικού αυξητικού παράγοντα (epidermal growth factor, EGF), γνωστοί και ως ErbB ή HER (Human Epidermal growth factor Receptors) υποδοχείς, έχουν μελετηθεί εκτεταμένα τις τελευταίες δεκαετίες. Η οικογένεια των υποδοχέων αυτών εξυπηρετεί απαραίτητες λειτουργίες στην ανάπτυξη και στην ομοιοστάση των ιστών στον άνθρωπο. Απώλεια της ρύθμισης των υποδοχέων παρατηρείται σε πολλές παθήσεις στον άνθρωπο και ιδιαίτερα στον καρκίνο.

3.2.2 Οι υποδοχείς κινάσης τυροσίνης

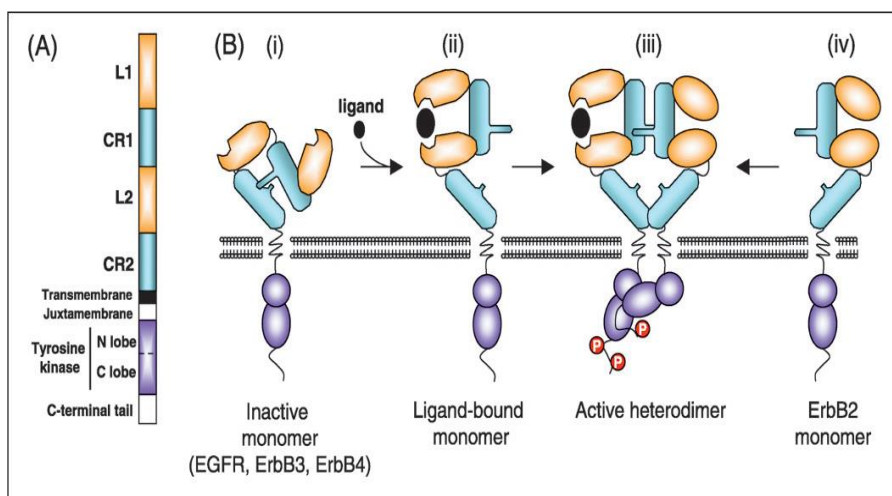
Οι υποδοχείς κινάσης τυροσίνης είναι διαμεμβρανικοί υποδοχείς, οι οποίοι εμφανίζουν στην εξωκυτταρική τους επιφάνεια θέσεις πρόσδεσης για εξωκυτταρικούς προσδέτες (ligands). Όταν αυτοί συνδέονται στον υποδοχέα ενεργοποιούν τη δράση μιας ειδικής κινάσης τυροσίνης που βρίσκεται στο ενδοκυτταρικό τμήμα του υποδοχέα. Αυτό έχει σαν αποτέλεσμα την έναρξη της φωσφορυλίωσης καταλοίπων τυροσίνης στον ίδιο τον υποδοχέα αλλά και σε διάφορα πρωτεϊνικά υποστρώματα. Αυτά με τη σειρά τους “πυροδοτούν” τη βιολογική απόκριση του κυττάρου ενεργοποιώντας μια περαιτέρω αλληλουχία αντιδράσεων. Η απόκριση μπορεί να φθάσει μέχρι το επίπεδο του πυρήνα και να ενεργοποιήσει εκεί τη μεταγραφή συγκεκριμένων γονιδίων. Επίσης μπορεί να επηρεάσει την αναδιοργάνωση του κυτταρικού σκελετού, τις αλληλεπιδράσεις μεταξύ των κυττάρων, τις αντιδράσεις του ενδιάμεσου μεταβολισμού τους καθώς και την κυτταρική διαίρεση, διαφοροποίηση και μορφογένεση.

3.2.3 Η οικογένεια των υποδοχέων HER

Η οικογένεια των υποδοχέων του ανθρώπινου αυξητικού παράγοντα αποτελείται από τέσσερα μέλη: τον EGFR (ErbB1, HER1), τον ErbB2 (HER2), τον ErbB3 (HER3) και τον ErbB4 (HER4). Οι υποδοχείς αυτοί παρουσιάζουν σημαντικές ομοιότητες στην δομή τους και αποτελούνται από μια μονής αλυσίδας διαμεμβρανική πρωτεΐνη που απαρτίζεται από ένα

εξωκυτταρικό τμήμα σύνδεσης του προσδέτη, μια μικρή διαμεμβρανική περιοχή, ένα μικρό τμήμα κοντά στην μεμβράνη, μία ενδοκυττάρια περιοχή με δράση τυροσινικής κινάσης και ένα C-τελικό άκρο που περιέχει τυροσίνη. Το εξωκυτταρικό τμήμα κάθε HER υποδοχέα περιέχει τέσσερις περιοχές (domains I-IV). Οι περιοχές I, III and IV συμμετέχουν στην σύνδεση του προσδέτη και η περιοχή II, που ονομάζεται βραχίονας διμερισμού, συμμετέχει στην αλληλεπίδραση-διμερισμό μεταξύ των υποδοχέων. Σύνδεση ενός προσδέτη στην εξωκυττάρια περιοχή του υποδοχέα προάγει τον σχηματισμό ομοδιμερών αλλά και ετεροδιμερών ανάμεσα στους υποδοχείς (εικόνα 8). Ο σχηματισμός διμερών οδηγεί στην ενεργοποίηση της ενδοκυττάριας τυροσινικής κινάσης και φωσφορυλίωση του C-τελικού άκρου. Τα κατάλοιπα φωσφοτυροσίνης που δημιουργούνται εν συνεχεία ενεργοποιούν συστατικά σηματοδοτικών διαύλων όπως οι RAS/MAPK, PLCg1/PKC, PI(3)K/AKT και STAT. Γενικά, η μεταγωγή σημάτων μέσω των υποδοχέων HER προάγει τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό και αναστέλλει την απόπτωση και συνεπώς πρέπει να ρυθμίζεται αυστηρά προκειμένου να αποτραπεί η ανεξέλεγκτη κυτταρική ανάπτυξη.

Οι EGFR (HER1) και HER4 μπορούν να θεωρηθούν ως πλήρως λειτουργικοί υποδοχείς καθώς μπορούν να συνδεθούν με τους αντίστοιχους προσδέτες τους και να προκαλέσουν αυτοφωσφορυλίωση των C-τελικών άκρων τους. Ο HER3 είναι μοναδικός καθώς δεν διαθέτει ενδογενή δραστηριότητα τυροσινικής κινάσης και μπορεί να μεταγάγει σήματα μόνο μέσω της αλληλεπίδρασης του με τους υπόλοιπους υποδοχείς που διαθέτουν τυροσινικές κινάσες δηλαδή τους EGFR, HER2, and HER4. (Wieduwilt και Moasser 2008)



Εικόνα 8. Δομή των HER υποδοχέων. (Wieduwilt και Moasser 2008)

A) Γραμμική αναπαράσταση των περιοχών των HER υποδοχέων.

B) Σχηματική αναπαράσταση του διμερισμού και της ενεργοποίησης των HER υποδοχέων

3.2.4 Ο υποδοχέας HER2

Ο υποδοχέας τύπου 2 του ανθρώπινου επιδερμικού αυξητικού παράγοντα (Human Epidermal growth factor Receptor 2, HER2), γνωστός και ως ErbB-2, c-erbB2, ή Her2/neu, κωδικοποιείται από ένα πρωτο-ογκογονίδιο που βρίσκεται στο μακρύ σκέλος του χρωμοσώματος 17q12. Τα πρωτο-ογκογονίδια είναι μια ομάδα γονιδίων που όταν μεταλλάσσονται ή εκφράζονται σε παθολογικά υψηλά επίπεδα οδηγούν ένα φυσιολογικό

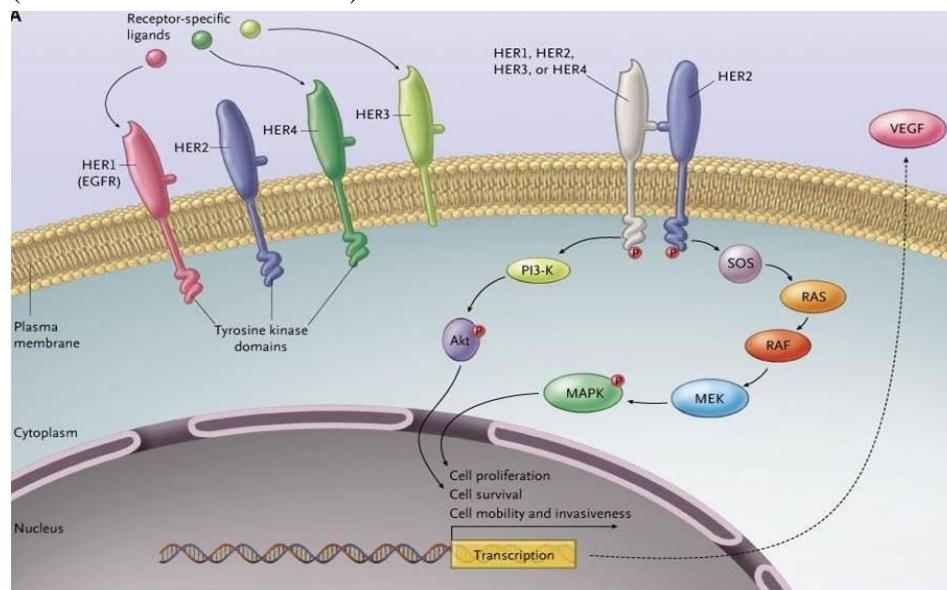
κύτταρο στο να εξελιχθεί σε καρκινικό. Τα πρωτο-ογκογονίδια τυπικά κωδικοποιούν πρωτεΐνες που διεγείρουν την κυτταρική διαίρεση και αναστέλλουν την διαφοροποίηση και τον κυτταρικό θάνατο. Όλα αυτά αποτελούν σημαντικές βιολογικές διαδικασίες αλλά η αυξημένη παραγωγή πρωτεϊνών μπορεί να οδηγήσει στην ανάπτυξη αδιαφοροποίητων καρκινικών κυττάρων. Οι ογκογενετικοί μηχανισμοί που «προσβάλλουν» το γονίδιο του HER2 είναι κυρίως η γονιδιακή ενίσχυση (amplification) που προκαλεί υπερέκφραση της πρωτεΐνης και λιγότερο συχνά οι ενεργοποιητικές (activating) μεταλλάξεις.

Όπως αναφέρθηκε, ο HER2 είναι μια διαμεμβρανική πρωτεΐνη με ιδιότητες κινάσης τυροσίνης που ανήκει στην οικογένεια των ErbB υποδοχέων και έχει παρόμοια δομή με τους υπόλοιπους υποδοχείς. Σε αντίθεση όμως με τα άλλα τρία μέλη της οικογενείας, ο HER2 δεν έχει κάποιον αναγνωρισμένο προσδέτη και συχνά χαρακτηρίζεται ως «ορφανός» υποδοχέας. Η ενεργοποίηση του γίνεται μέσω σχηματισμού ετεροδιμερών με τους υπόλοιπους υποδοχείς HER. Ο HER2 είναι ο προτιμητέος εταίρος διμερισμού για όλα τα υπόλοιπα μέλη της οικογενείας υποδοχέων HER καθώς βρίσκεται σε κατάσταση ανοικτής διαμόρφωσης και είναι συνεχώς διαθέσιμος για διμερισμό. Όταν υπερεκφράζεται ο HER2 μπορεί να υποστεί και ομοδιμερισμό προκαλώντας μεταγωγή σημάτων ανεξάρτητα από την ύπαρξη προσδετών δηλαδή χωρίς την ύπαρξη εξωκυτταρικών σημάτων.

Η ενεργοποίηση του HER2 «πυροδοτεί» καθοδικές οδούς μεταγωγής σημάτων όπως η RAS-RAF-MEK-MAPK και η PI(3)K-Akt-mTOR που σχετίζονται με τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό, την κυτταρική διαφοροποίηση, την κυτταρική επιβίωση και την αγγειογένεση. Ο ομοδιμερισμός ή ετεροδιμερισμός του HER2 οδηγεί σε φωσφορυλίωση της ενδοκυτταρικής τυροσινικής κινάσης του. Τα φωσφορυλιωμένα (ενεργοποιημένα) κατάλοιπα τυροσίνης που δημιουργούνται ενεργοποιούν την λιπιδική κινάση PI(3)K, η οποία φωσφορυλιώνει μία φωσφατιδυλοϊνσιτόλη που εν συνεχεία δεσμεύει και φωσφορυλιώνει το ένζυμο Akt (Akt transforming factor) που επιδρά στην κυτταρική επιβίωση. Παράλληλα, ένας παράγοντας ανταλλαγής νουκλεοτιδίων γουανίνης, το ανάλογο στα θηλαστικά του SOS (son of sevenless), ενεργοποιεί το ένζυμο RAS (rat sarcoma) που εν συνεχεία ενεργοποιεί τον παράγοντα RAF (receptor activation factor) και μετά την κινάση MEK (mitogen extracellular signal kinase). Η κινάση MEK φωσφορυλιώνει μεταξύ άλλων την πρωτεϊνική κινάση MAPK (mitogen-activated protein kinase) επιδρώντας έτσι στον κυτταρικό πολλαπλασιασμό. Ένα από τα πολλαπλά τελικά αποτελέσματα των ανωτέρω σηματοδοτικών μονοπατιών είναι και η παραγωγή VEGF (vascular endothelial growth factor) που προάγει την αγγειογένεση (εικόνα 9). (Hudis 2007) Γενικά, η μεταγωγή σημάτων που πυροδοτούνται από τον HER2 προάγει τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό μέσω της οδού RAS/MAPK και αναστέλλει τον κυτταρικό θάνατο μέσω της οδού PI(3)K-Akt-mTOR. Η Akt, μια οικογένεια κινασών σερίνης/θρεονίνης, μέσω περίπλοκων αλληλεπιδράσεων οδηγεί σε αναστολή της απόπτωσης (δηλ. του προγραμματισμένου κυτταρικού θανάτου) ενώ ο mTOR, έχοντας επίσης δράση κινάσης σερίνης/θρεονίνης, ρυθμίζει μια μεγάλη ποικιλία από κυτταρικές λειτουργίες όπως την κυτταρική ανάπτυξη, τον πολλαπλασιασμό, την κινητικότητα, την επιβίωση, την σύνθεση πρωτεϊνών, την αυτοφαγία και την μεταγραφή πρωτεϊνών.

Τα σηματοδοτικά αποτελέσματα του HER2 είναι εξαιρετικά πολύπλοκα εξαιτίας και των διαφορετικών επιδράσεων των ετεροδιμερών στον σχηματισμό των οποίων συμμετέχει. Για παράδειγμα, τα ετεροδιμερή EGFR/HER2 ενεργοποιούν την οδό μεταγωγής σημάτων MAPK,

ενώ τα ετεροδιμερή HER2/HER3 ενεργοποιούν την MAPK αλλά και την PI3K/AKT οδό. (Pollock και Grandis 2015)



Εικόνα 9. Συνοπτική απεικόνιση της μεταγωγής σημάτων μέσω του υποδοχέα HER2. (Hudis 2007)

3.2.5 Έλεγχος HER2 θετικότητας

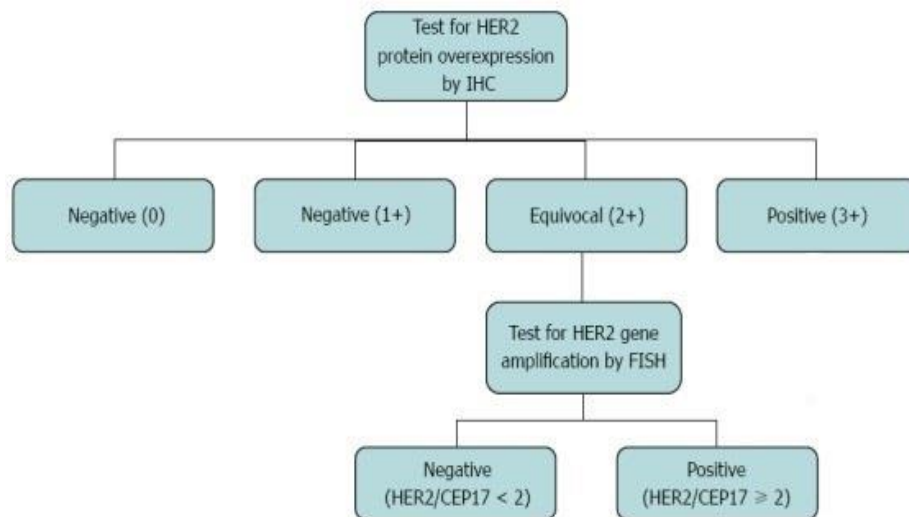
“Θετικότητα» ενός όγκου στον HER2 πρακτικά σημαίνει υπερέκφραση της πρωτεΐνης HER2 στην κυτταρική μεμβράνη ή ενίσχυση του γονιδίου (amplification) και ελέγχεται με δύο κυρίως τρόπους. Η ανίχνευση υπερέκφρασης της HER2 πρωτεΐνης πραγματοποιείται με την μέθοδο της ανοσοιστοχημείας (immunohistochemistry, IHC) ενώ της ενίσχυσης του γονιδίου με μεθόδους *in situ* υβριδισμού (*in situ* hybridization, ISH), κυρίως με φθορίζων *in situ* υβριδισμό (fluorescent *in situ* hybridization, FISH) ή κάποια από τις εναλλακτικές τεχνικές όπως π.χ. η silver *in situ* hybridization (SISH). Και οι δύο μέθοδοι (IHC και FISH) μπορούν να πραγματοποιηθούν σε μονιμοποιημένο και εγκλεισμένο σε παραφίνη υλικό βιοψιών και σε μερικές περιπτώσεις και σε κυτταρολογικά δείγματα. Ο φθορίζων *in situ* υβριδισμός θεωρείται ως η καλύτερη μέθοδος αλλά εξαιτίας του υψηλού κόστους, της χρονοβόρου διαδικασίας και της ανάγκης ύπαρξης φθορίζοντος μικροσκοπίου χρησιμοποιείται συνήθως μόνο σε αμφισβητούμενες περιπτώσεις. Αντίθετα, η ανοσοϊστοχημεία είναι ευκολότερη, λιγότερο δαπανηρή και πραγματοποιείται στα περισσότερα εργαστήρια.

Πρωτόκολλα για την αξιολόγηση και καθορισμό της HER2 θετικότητας με την χρήση ανοσοϊστοχημείας αναπτύχθηκαν αρχικά για τον καρκίνο του μαστού. Όμως, λόγω διαφορών στην βιολογική συμπεριφορά των δύο νεοπλασμάτων, π.χ. ο γαστρικός καρκίνος παρουσιάζει συχνότερα ετερογενή ή και ημιτελή μεμβρανική χρώση, ο καθορισμός της HER2 θετικότητας στον γαστρικό καρκίνο διαφέρει από τον καρκίνο του μαστού. Κατά συνέπεια, για τον έλεγχο της HER2 θετικότητας στον ΓΚ δημιουργήθηκε ένα ειδικό σύστημα βαθμολόγησης που εφαρμόζεται σε χειρουργικά παρασκευάσματα και υλικό απλών βιοψιών (πίνακας 4). (Hofmann et al. 2008, Ruschoff et al. 2012) Το σύστημα αυτό χρησιμοποιήθηκε στην κλινική δοκιμή ToGA και σε μετέπειτα μελέτες, έχει υιοθετηθεί από τον EMA και συνιστάται στις πρόσφατες αμερικανικές κατευθυντήριες οδηγίες. (Bartley et al. 2016)

| Score | Surgical specimen-staining pattern | Biopsy specimen-staining pattern | HER2 overexpression assessment |
|-------|---|--|--------------------------------|
| 0 | No reactivity or membranous reactivity in <10% of tumor cells | No reactivity or no membranous reactivity in any tumor cell | Negative |
| 1+ | Faint/barely perceptible membranous reactivity in $\geq 10\%$ of tumor cells; cells are reactive only in part of their membrane | Tumor cell cluster with a faint/barely perceptible membranous reactivity irrespective of percentage of tumor cells stained | Negative |
| 2+ | Weak to moderate complete, basolateral, or lateral membranous reactivity in $\geq 10\%$ of tumor cells | Tumor cell cluster with a weak to moderate complete, basolateral, or lateral membranous reactivity irrespective of percentage of tumor cells stained | Equivocal |
| 3+ | Strong complete, basolateral, or lateral membranous reactivity in $\geq 10\%$ of tumor cells | Tumor cell cluster with a strong complete, basolateral, or lateral membranous reactivity irrespective of percentage of tumor cells stained | Positive |

Πίνακας 4. Σύστημα βαθμολόγησης έκφρασης του HER2 με χρήση ανοσοϊστοχημείας, (Ruschoff et al. 2012)

Γενικά η IHC χρησιμοποιείται ως η αρχική μέθοδος διαλογής και οι περιπτώσεις με αμφισβητούμενα αποτελέσματα για HER2 θετικότητα αξιολογούνται περαιτέρω με FISH ή κάποια από τις εναλλακτικές *in situ* υβριδισμού τεχνικές. Οι όγκοι που είναι IHC 0 ή IHC 1+ θεωρούνται ουσιαστικά ως HER2 αρνητικοί, δεν συνιστάται περαιτέρω έλεγχος και δεν είναι υποψήφιοι για θεραπεία με trastuzumab. Οι IHC 3+ θεωρούνται ως HER2 θετικοί, δεν απαιτείται περαιτέρω έλεγχος και μπορούν να λάβουν trastuzumab. Για τους ασθενείς με IHC 2+ συνιστάται επιπρόσθετος έλεγχος με ISH και μόνο αν είναι θετικός ταξινομούνται ως HER2 θετικοί και πρέπει να λάβουν θεραπεία. Ένας απλός αλγόριθμος για τον έλεγχο HER2 θετικότητας παρουσιάζεται στο παρακάτω σχήμα (εικόνα 10). (Abrahao-Machado και Scapulatempo-Neto 2016). Αξίζει να σημειωθεί ότι αρκετά συχνά σε μελέτες χρησιμοποιείται για τον καθορισμό της HER2 θετικότητας μόνο ο έλεγχος με FISH ενώ και οι αμερικανικές οδηγίες συνιστούν όλοι οι ασθενείς με FISH+ να είναι υποψήφιοι για θεραπεία με trastuzumab.



Εικόνα 10. Αλγόριθμος ελέγχου HER2 θετικότητας. (Abrahao-Machado και Scapulatempo-Neto 2016)

HER2: Human epidermal growth factor receptor 2, IHC: Immunohistochemistry, FISH: Fluorescent *in situ* hybridization, CEP17: Chromosome 17.

3.2.6 Η μελέτη ToGA

Όπως ήδη αναφέρθηκε, η αποτελεσματικότητα της HER2 στοχευμένης θεραπείας στον γαστρικό καρκίνο αναδείχθηκε στην μελέτη ToGA (Trastuzumab for Gastric Cancer). (Bang et al. 2010) Η μελέτη ήταν μια μεγάλη, ανοικτή, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη, κλινική δοκιμή

φάσεως 3 που έλαβε χώρα σε 122 κέντρα σε 24 χώρες στην Ασία, Κεντρική και Νότια Αμερική και την Ευρώπη. Στην δοκιμή, 584 ασθενείς με προχωρημένο γαστρικό αδενοκαρκίνωμα ή αδενοκαρκίνωμα της γαστροοισοφαγικής συμβολής τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν είτε 5-FU (ή capecitabine) και cisplatin (n=290) είτε 5-FU (ή capecitabine) και cisplatin σε συνδυασμό με trastuzumab (n=294), ένα μονοκλωνικό αντίσωμα με δράση έναντι του υποδοχέα HER2. Οι υποψήφιοι για ένταξη ασθενείς θα έπρεπε να έχουν υπερέκφραση της HER2 πρωτεΐνης αποδεδειγμένη με ανοσοϊστοχημεία (IHC 3+) ή γονιδιακή ενίσχυση του HER2 αποδεδειγμένη με FISH. Η δοκιμή ανέδειξε στατιστικά σημαντική παράταση της OS, που αποτελούσε και το πρωτεύων καταληκτικό σημείο της, στους ασθενείς που έλαβαν trastuzumab. Συγκεκριμένα, η διάμεσος OS ήταν 13.8 μήνες (95% CI, 12–16) στους ασθενείς που έλαβαν trastuzumab και χημειοθεραπεία συγκριτικά με 11.1 μήνες (95% CI, 10–13) στους ασθενείς με χημειοθεραπεία μόνο (HR=0.74, p=0.0046). Αντίστοιχα θετικά ήταν τα αποτελέσματα για την PFS (6.7 μήνες στο trastuzumab έναντι 5.5 μήνες, HR=0.71, p=0.0002), το συνολικό ποσοστό ανταπόκρισης που αυξήθηκε από 34.5% στο 47% (p=0.0017) αλλά και την TTP και την DoR. Οι ασθενείς με ισχυρή υπερέκφραση του HER2 (IHC 3+/FISH+) επωφελήθηκαν πολύ περισσότερο από την θεραπεία με trastuzumab, με την διάμεση συνολική επιβίωση να φτάνει τους 17.9 μήνες. Εντυπωσιακά ήταν και τα αποτελέσματα από την διερευνητική υποανάλυση, όπου στους ασθενείς με υψηλή έκφραση HER2 (IHC 2+ και FISH+ ή IHC 3+, n=446) η OS ήταν 16.0 μήνες στο trastuzumab συγκριτικά με 11.8 μήνες στην ομάδα της χημειοθεραπείας (HR=0.65). Αντίθετα στους ασθενείς με χαμηλή έκφραση HER2 (IHC 0 και FISH+ ή IHC 1+ και FISH+, n=131) δεν παρατηρήθηκε διαφορά ανάμεσα στα δύο θεραπευτικά σχήματα.

Ως συνέπεια των αποτελεσμάτων της μελέτης το trastuzumab έλαβε έγκριση για χρήση στην θεραπεία του προχωρημένου καρκίνου του στομάχου και της γαστροοισοφαγικής συμβολής. Ο συνδυασμός του με capecitabine ή 5-FU και cisplatin αποτελεί πλέον την ενδεδειγμένη θεραπεία (standard of care) για την θεραπεία 1^{ης} γραμμής σε ασθενείς με HER2 θετικό αδενοκαρκίνωμα του στομάχου και της γαστροοισοφαγικής συμβολής που παρουσιάζουν μεταστατική ή προχωρημένη ανεγχείρητη νόσο.

3.2.7 Έκφραση του HER2 στον γαστρικό καρκίνο

Η ενίσχυση (amplification) του HER2 γονιδίου και η υπερέκφραση του HER2 στον γαστρικό καρκίνο περιγράφηκε για πρώτη φορά το 1986 και έκτοτε έχει επιβεβαιωθεί σε μεγάλο αριθμό μελετών. Η αναφερόμενη συχνότητα υπερέκφρασης του HER2 στον γαστρικό καρκίνο διαφέρει σημαντικά ανάμεσα στις διάφορες μελέτες. Σε μία μεγάλη συστηματική ανασκόπηση με 11860 ασθενείς από 38 μελέτες ο σταθμισμένος μέσος όρος υπολογίσθηκε σε 17.9% (95% CI: 14.8-20.9) με το εύρος να κυμαίνεται από 4.4% έως και 53.4%. Η παραπάνω ανασκόπηση εξέτασε και την συχνότητα ενίσχυσης του HER2 αλλά σε σημαντικά μικρότερο δείγμα ασθενών. Ο σταθμισμένος μέσος όρος ήταν 12.2% (95% CI: 9.5-14.8) με εύρος τιμών από 8.7% το 18.1%. (Jorgensen και Hersom 2012) Οι μεγάλες διαφορές στην συχνότητα HER2 θετικότητας στις μελέτες ανοσοϊστοχημείας μπορεί εν μέρει να αποδοθούν στους μελετώμενους πληθυσμούς αλλά πιθανότατα οφείλονται και στην χρησιμοποίηση μη τυποποιημένων μεθόδων, διαφορετικών αντισωμάτων και διαφορετικών συστημάτων βαθμολόγησης και αξιολόγησης των ευρημάτων.

Στην μελέτη ToGA, εξετάστηκαν συνολικά 3807 ασθενείς για έκφραση του HER2, γεγονός που την καθιστά την μεγαλύτερη μελέτη πάνω στον επιπολασμό της HER2 θετικότητας στον γαστρικό καρκίνο και τον καρκίνο της γαστροοισοφαγικής συμβολής. Το συνολικό ποσοστό HER2 θετικών ασθενών ήταν 22.1%, αλλά με μεγάλες διαφορές από χώρα σε χώρα. Ο υψηλότερος επιπολασμός (33.2%) παρατηρήθηκε στη Αυστραλία και ο μικρότερος (5.9%) στην Ταϊβάν. (Bang et al. 2010)

Από αρκετές μελέτες φαίνεται ότι η συχνότητα υπερέκφρασης και ενίσχυσης του HER2, εξαρτάται από τον ιστολογικό τύπο, με την υψηλότερη να παρατηρείται στους εντερικού τύπου όγκους και η χαμηλότερη στους διαχύτου ή μεικτού τύπου, σύμφωνα με την ταξινόμηση κατά Lauren. Επίσης η υπερέκφραση του HER2 είναι συχνότερη στα αδενοκαρκινώματα του εγγύς στομάχου και της γαστροοισοφαγικής συμβολής παρά σε εκείνα που εντοπίζονται στον περιφερικό στόμαχο. Οι παρατηρήσεις αυτές φαίνονται να επαληθεύονται από τα ευρήματα της μελέτης ToGA. (Jorgensen 2014)

Η προγνωστική σημασία της υπερέκφρασης του HER2 στους ασθενείς με γαστρικό καρκίνο παραμένει αμφιλεγόμενη, με αρκετές μελέτες να μην τεκμηριώνουν κάποια προγνωστική αξία ενώ άλλες να καταδεικνύουν ότι είναι αρνητικός προγνωστικός παράγοντας, με τους HER2 θετικούς όγκους να παρουσιάζουν επιθετικότερη βιολογική συμπεριφορά. Η προαναφερόμενη συστηματική ανασκόπηση που περιέλαβε 42 μελέτες με 12749 ασθενείς συνολικά, έδειξε ότι στην πλειοψηφία των μελετών (71%) η HER2 θετικότητα σχετιζόταν με μειωμένη επιβίωση ή κλινικοπαθολογοανατομικά χαρακτηριστικά επιθετικής νόσου όπως η διήθηση του ορογόνου χιτώνα, μεταστάσεις και προχωρημένο στάδιο νόσου. (Jorgensen 2012)

3.2.8 Εγκεκριμένες αντι-HER2 θεραπείες

Την τελευταία δεκαετία σημαντικός αριθμός θεραπευτικών παραγόντων με στοχευμένη δράση έναντι του HER2 αναπτύχθηκαν και ορισμένοι εξ αυτών εγκρίθηκαν για την θεραπεία διαφόρων μορφών καρκίνου. Οι παράγοντες αυτοί αποτελούν αντισώματα, συμπλέγματα αντισωμάτων φαρμάκων (antibody drug conjugates, ADC) ή μικρά μόρια με δράση αναστολέων των κινασών τυροσίνης (tyrosine kinases inhibitors, TKI).

3.2.8.1 *Trastuzumab* (τραστοζουμάμπη)

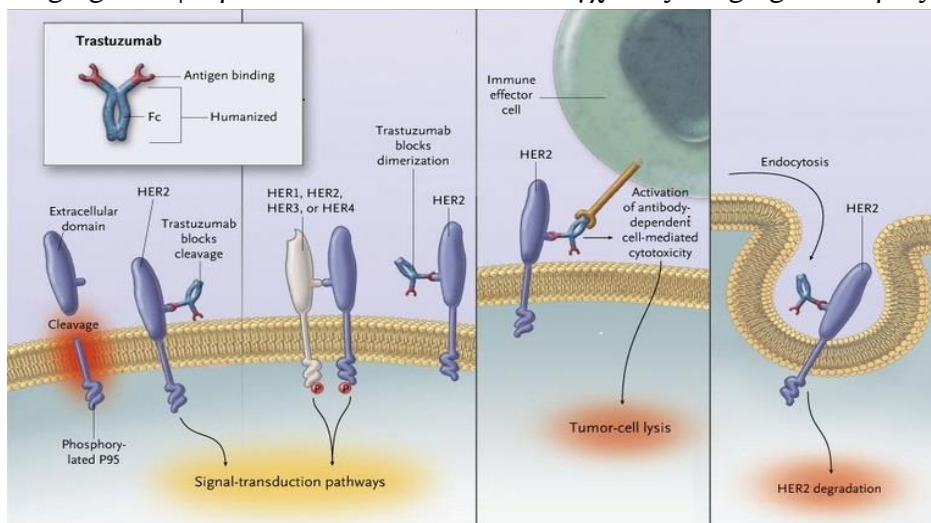
Το trastuzumab (Herceptin®) είναι ένα ανασυνδυασμένο ανθρωποποιημένο IgG1 κάππα μονοκλωνικό αντίσωμα έναντι του υποδοχέα HER2. Το trastuzumab συνδέεται με υψηλή συγγένεια στο εξωκυτταρικό τμήμα του υποδοχέα στην περιοχή IV (domain IV) που βρίσκεται πλησίον της κυτταρικής μεμβράνης.

Ο ακριβής αντινεοπλασματικός τρόπος δράσης του trastuzumab δεν έχει πλήρως αποσαφηνισθεί. Θεωρείται ότι το trastuzumab εμποδίζει το σχηματισμό διμερών του HER2 (κυρίως ομοδιμερών του και πιθανά ετεροδιμερών με τον HER3) με αποτέλεσμα να αναστέλλεται η ενεργοποίηση της τυροσινικής κινάσης του υποδοχέα και κατά συνέπεια οι ενδοκυτταρικές οδοί μεταγωγής σήματος MAPK and PI3K/Akt, γεγονός που οδηγεί στην αναστολή του κυτταρικού κύκλου και την καταστολή της κυτταρικής ανάπτυξης και πολλαπλασιασμού. Το trastuzumab προάγει επίσης την ενδοκύττωση και αποσύνθεση των

υποδοχών HER2 με αποτέλεσμα την μείωση του αριθμού τους στην κυτταρική μεμβράνη. Η πρωτεολυτική αποκοπή του εξωκυτταρικού τμήματος του HER2 αφήνει ένα φωσφορυλιωμένο κατάλοιπο που ονομάζεται p95HER2 που πιστεύεται ότι είναι εξαιρετικά δραστικό στο να ενεργοποιεί ενδοκυτταρικές οδούς μεταγωγής σημάτων. Το trastuzumab αναστέλλει την αποκοπή του εξωκυτταρικού τμήματος του υποδοχέα και επομένως συντελεί στην μείωση του σχηματισμού p95 καταλοίπων. Ένας από τους σημαντικότερους μηχανισμούς δράσης του trastuzumab είναι η εξαρτώμενη από αντισώματα, κυτταρική κυτταροτοξικότητα (ADCC). Όταν το trastuzumab προσδεθεί σε ένα καρκινικό κύτταρο, κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος, κυρίως NK-cells, αναγνωρίζουν το Fc τμήμα του, συνδέονται με το αντίσωμα και εν συνεχεία επιτίθενται και καταστρέφουν το καρκινικό κύτταρο (εικόνα 11). (Hudis 2007)

Μια από τις πιθανές σοβαρές παρενέργειες της θεραπείας με trastuzumab είναι η καρδιοτοξικότητα, αν και είναι σχετικά σπάνια. Σε 2-7% των ασθενών το trastuzumab συσχετίστηκε με καρδιακή δυσλειτουργία και πολύ σπανιότερα με περιστατικά συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας. Ως αποτέλεσμα, συνίσταται παρακολούθηση της καρδιακής λειτουργίας κατά την διάρκεια της θεραπείας. Η μείωση του κλάσματος εξώθησης πάντως φαίνεται να είναι αναστρέψιμη.

Το trastuzumab είναι η πρώτη αντι-HER2 θεραπεία που εγκρίθηκε για την θεραπεία του μεταστατικού καρκίνου του μαστού και παραμένει η μοναδική που έχει λάβει έγκριση σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία για ασθενείς με μεταστατικό ΓΚ/ΚΓΣ. Το εγκεκριμένο δοσολογικό σχήμα του trastuzumab στον μεταστατικό ΓΚ/ΚΓΣ συνίσταται σε μια αρχική δόση 8 mg/kg ενδοφλέβια που ακολουθείται από εγχύσεις 6 mg/kg κάθε τρεις εβδομάδες.



Εικόνα 11. Μηχανισμοί δράσης του trastuzumab (Hudis 2007)

3.2.8.2 Trastuzumab emtansine (τραστοζουμάμπη εμτανσίνη)

Το trastuzumab emtansine (Kadcyla®), επίσης γνωστό ως ado-trastuzumab emtansine ή T-DM1, αποτελεί ένα καινοτόμο παράγοντα που αποτελείται από ένα σύμπλεγμα αντισώματος-φαρμάκου, ειδικά σχεδιασμένου για την θεραπεία των HER2 θετικών καρκίνων. Αποτελείται από τον ισχυρό κυτταροτοξικό παράγοντα DM1 (έναν αναστολέα της τουμπουλίνης, tubulin) συζευγμένο με το αντίσωμα trastuzumab μέσω ενός ειδικού συνδετικού μορίου. Το trastuzumab emtansine προσκολλάται στην πρωτεΐνη HER2 στην περιοχή (domain) IV με χημική συγγένεια παρόμοια με του trastuzumab. Μετά την σύνδεση του στην πρωτεΐνη

υποδοχέα, το trastuzumab emtansine υπόκειται σε διαμεσολαβούμενη από τον υποδοχέα ενδοκύττωση που ακολουθείται από την ενδοκυττάρια απελευθέρωση του DM1 που εν συνεχεία μέσω μεταβολιτών του ασκεί τοξική δράση στο καρκινικό κύτταρο λόγω αναστολής της σύνθεσης των μικροσωληνίσκων, προκαλώντας έτσι αναστολή της μίτωσης και κυτταρικό θάνατο. Όπως το trastuzumab, το trastuzumab emtansine αναστέλλει επίσης την επαγόμενη από τον HER2 σηματοδότηση, την απόπτωση του εξωκυτταρικού τμήματος του HER2 και επάγει την ADCC. Το trastuzumab emtansine έχει λάβει έγκριση και χρησιμοποιείται στην θεραπεία ασθενών με HER2+ μεταστατικό καρκίνο του μαστού που είχαν λάβει στο παρελθόν trastuzumab ή/και ταξάνες ενώ έχει καταδείξει αντινεοπλασματική δραστηριότητα σε προκλινικές δοκιμές για τον γαστρικό καρκίνο σε κυτταρικές σειρές και ζωικά μοντέλα. (Jorgensen 2014, Thuss-Patience et al. 2017)

3.2.8.3 *Pertuzumab (περτουζουμάμπη)*

Το Pertuzumab (Perjeta®) είναι ένα ανασυνδυασμένο ανθρωποποιημένο μονοκλωνικό αντίσωμα που ανήκει στη νέα θεραπευτική κατηγορία των αναστολέων διμερισμού. Το pertuzumab προσδένεται στην υποπεριοχή II του εξωκυτταρικού μέρους της πρωτεΐνης HER2 μπλοκάροντας με τον τρόπο αυτό την ικανότητά της να σχηματίζει ετεροδιμερή με άλλα μέλη της οικογένειας HER, περιλαμβανομένων των HER1 (EGFR), HER3 και HER4 και εμποδίζοντας με τον τρόπο αυτό την μεταγωγή σημάτων στο εσωτερικό των κυττάρων.

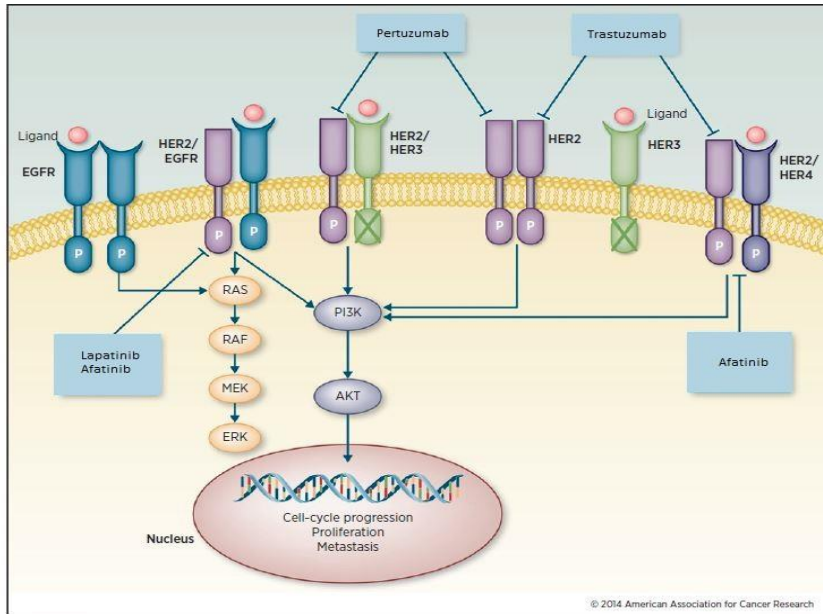
Επιπρόσθετα, η αντινεοπλασματική δράση του pertuzumab σχετίζεται και με την ενεργοποίηση του ανοσολογικού συστήματος μέσω της εξαρτώμενης από αντισώματα, κυτταρικής κυτταροτοξικότητας (ADCC). Το trastuzumab επίσης προσδένεται στο εξωκυτταρικό τμήμα του HER2, αλλά σε διαφορετική υποπεριοχή αυτού (περιοχή IV) και δεν διαθέτει μείζονα ανασταλτική δράση στο σχηματισμό διμερών του HER2 με τους υπόλοιπους HER υποδοχείς. Το pertuzumab έχει συνεργική δράση με το trastuzumab και ο συνδυασμός των δύο αντισωμάτων έχει αποδειχθεί ιδιαίτερα αποτελεσματικός στον καρκίνο του μαστού. Το φάρμακο έχει λάβει έγκριση σε συνδυασμό με trastuzumab και docetaxel για την 1^{ης} γραμμής θεραπεία στον HER2+ μεταστατικό καρκίνο του μαστού καθώς και ως neoadjuvant και adjuvant θεραπεία σε ασθενείς με αρχικά στάδια της νόσου. (Jorgensen 2014)

3.2.8.4 *Lapatinib (λαπατινίμπη)*

Το Lapatinib (Tyverb/Tykerb®) είναι ένας από του στόματος χορηγούμενος αναστολέας τυροσινικής κινάσης με αναστρέψιμη δράση στους HER1 (EGFR) και HER2. Έχει εγκριθεί και χρησιμοποιείται στην θεραπεία του HER2+ μεταστατικού καρκίνου του μαστού. Ενθαρρυντικά αποτελέσματα από προκλινικές μελέτες σε κυτταρικές σειρές γαστρικού καρκίνου οδήγησαν στην περαιτέρω αξιολόγηση του στην θεραπεία του γαστρικού καρκίνου σε επίπεδο κλινικών δοκιμών. (Jorgensen 2014)

3.2.8.5 *Afatinib (Αφατινίμπη)*

Το afatinib (Giotrif®) είναι ένας χορηγούμενος από του στόματος, ισχυρός και μη αναστρέψιμος αναστολέας των υποδοχέων HER, που στοχεύει τον HER1 (EGFR), HER2 και HER4. Έχει λάβει έγκριση για θεραπεία 1^{ης} γραμμής ασθενών με μεταστατικό μη-μικροκυτταρικό καρκίνο πνεύμονα των οποίων οι όγκοι είναι θετικοί για μεταλλάξεις στον EGFR.



Εικόνα 12. Θέσεις δράσης διάφορων αντι-HER2 θεραπευτικών παραγόντων. (Pollock και Grandis 2015)

4. Ειδικό μέρος

4.1 Εισαγωγή

Ο γαστρικός καρκίνος (γαστρικό αδενοκαρκίνωμα) αποτελεί μία από τις συχνότερες και πλέον θανατηφόρες κακοήθειες νόσους. Πρόσφατα επιδημιολογικά δεδομένα τον κατατάσσουν ως την 5^η κατά σειρά συχνότητας νεοπλασματική νόσο και την 3^η αιτία θανάτου από καρκίνο, καθιστώντας τον ένα μείζον παγκόσμιο πρόβλημα υγείας. Η νόσος εμφανίζει σημαντική γεωγραφική διακύμανση με την μεγαλύτερη επίπτωση να παρατηρείται στην ανατολική Ασία σε χώρες όπως η Ιαπωνία, Κίνα και Κορέα και την μικρότερη στην δυτική Ευρώπη, βόρειο Αμερική και Αυστραλία.

Η χειρουργική εξαίρεση, ειδικά στα αρχικά στάδια, παραμένει η μόνη θεραπεία που προσφέρει πιθανότητες ίασης. Δυστυχώς, στις περισσότερες περιπτώσεις οι ασθενείς στα αρχικά στάδια είναι ασυμπτωματικοί, με αποτέλεσμα συνήθως η νόσος να διαγιγνώσκεται σε προχωρημένα στάδια όταν ο όγκος είναι ανεγχείρητος ή/και υπάρχουν απομακρυσμένες μεταστάσεις. Στις ΗΠΑ, το 35% των ασθενών με γαστρικό καρκίνο διαγιγνώσκονται σε προχωρημένα στάδια της νόσου όπου ήδη υπάρχουν απομακρυσμένες μεταστάσεις. Η σχετική 5-ετής επιβίωση στις ΗΠΑ είναι 68% για τις περιπτώσεις τοπικής νόσου, όπου ο καρκίνος δεν έχει επεκταθεί πέραν του στόμαχου, αλλά πέφτει στο 31% στις περιπτώσεις που υπάρχει τοπική διασπορά της νόσου σε παρακείμενα όργανα και λεμφαδένες. Η πρόγνωση ασθενών σε μεταστατική νόσο είναι εξαιρετικά πτωχή με την 5-ετή επιβίωση να μην υπερβαίνει το 5%. (SEER 2019).

Ανατομικά ο γαστρικός καρκίνος διακρίνεται στον καρκίνο της γαστροοισοφαγικής συμβολής και στον καρκίνο του περιφερικού στομάχου (distal gastric cancer). Παρόλο που οι δύο αυτοί ανατομικοί τύποι του γαστρικού καρκίνου εμφανίζουν αρκετές διαφορές, στην ανεγχείρητη/μεταστατική νόσο αντιμετωπίζονται με τον ίδιο τρόπο ως ενιαία οντότητα.

Η χημειοθεραπεία με κυτταροτοξικούς παράγοντες χρησιμοποιείται για την παρηγορητική θεραπεία του προχωρημένου γαστρικού καρκίνου καθώς έχει αποδειχθεί ότι αυξάνει την επιβίωση και βελτιώνει την ποιότητα ζωής σε σχέση με την παροχή μόνο υποστηρικτικής φροντίδας. Ο συνδυασμός φθοριοπυριμιδινών και πλατίνας με ή χωρίς docetaxel ή epirubicin χρησιμοποιείται ως θεραπεία 1ης γραμμής προσφέροντας συνολική επιβίωση περίπου 11 μηνών και διάμεση επιβίωση χωρίς πρόοδο νόσου 5-6 μηνών. Σε ασθενείς που παρουσιάζουν πρόοδο νόσου η χημειοθεραπεία με docetaxel, irinotecan, ή paclitaxel έχει δείξει ότι παρατείνει σε μικρό βαθμό την επιβίωση συγκριτικά την βέλτιστη υποστηρικτική φροντίδα. Παρόλο που η χημειοθεραπεία βελτιώνει την επιβίωση η πρόγνωση των ασθενών με προχωρημένη/μεταστατική νόσο εξακολουθεί να παραμένει εξαιρετικά πτωχή.

Με την αυξανόμενη κατανόηση της μοριακής βάσης της καρκινογένεσης διάφοροι στοχευμένοι παράγοντες αναπτύχθηκαν για την αντιμετώπιση του καρκίνου και αρκετοί εξ αυτών έδωσαν ενθαρρυντικά αποτελέσματα στον καρκίνο του πνεύμονα, του παχέος εντέρου, του νεφρού και του μαστού, λαμβάνοντας έτσι επίσημη έγκριση για την θεραπεία τους. Σημαντικό ερευνητικό ενδιαφέρον εστιάστηκε στην ανάπτυξη παραγόντων έναντι του υποδοχέα 2 του ανθρώπινου επιδερμικού αυξητικού παράγοντα (HER2). Ο HER2 είναι ένας από τους τέσσερις αναγνωρισμένους υποδοχείς της οικογένειας των υποδοχέων του ανθρώπινου επιδερμικού αυξητικού παράγοντα που περιλαμβάνει επίσης τους EGFR (HER1), HER3 και HER4. Οι τέσσερις υποδοχείς μαζί με τους συνδέτες τους αποτελούν ένα πολύπλοκο δίκτυο μεταγωγής ενδοκυτταρικών σημάτων με τον HER2 να κατέχει κομβικό ρόλο επηρεάζοντας και ρυθμίζοντας την κυτταρική ανάπτυξη, επιβίωση και άλλες κυτταρικές λειτουργίες. Γονιδιακή ενίσχυση και υπερέκφραση HER2 παρατηρείται σε διάφορους τύπους καρκίνου και σε ποσοστό 7-34% στον γαστρικό καρκίνο. (Ruschoff et al. 2012)

Τα θετικά αποτελέσματα από την χρησιμοποίηση στοχευμένων αντι-HER2 θεραπειών στον καρκίνο του μαστού, όπου παράγοντες όπως το μονοκλωνικό αντίσωμα trastuzumab και μικρομοριακές ενώσεις όπως το lapatinib έδωσαν εντυπωσιακά αποτελέσματα σε ασθενείς με προχωρημένη νόσο καθώς και θετικά αποτελέσματα από προκλινικές μελέτες οδήγησαν στην δοκιμή αντίστοιχων στοχευμένων αντι-HER2 θεραπειών στον προχωρημένο καρκίνο του στομάχου και της γαστροοισοφαγικής συμβολής. Με βάση την επιτυχία της κομβικής μελέτης ToGA το μονοκλωνικό αντίσωμα trastuzumab έλαβε έγκριση για την θεραπεία 1^{ης} γραμμής του προχωρημένου/μεταστατικού καρκίνου του στομάχου και της γαστροοισοφαγικής συμβολής με υπερέκφραση του HER2 καθώς αποδείχθηκε ότι παρατείνει την συνολική επιβίωση των ασθενών. Ο συνδυασμός του trastuzumab με φθοριοπυριμιδίνες και cisplatin αποτελεί πλέον την ενδεδειγμένη θεραπεία για τους ασθενείς αυτούς.

Η επιτυχημένη χρήση του trastuzumab έδωσε το έναυσμα και ώθησε την δοκιμή και άλλων αντι-HER2 παραγόντων είτε ως πρώτης είτε ως περαιτέρω γραμμής θεραπείες στον προχωρημένο γαστρικό καρκίνο αλλά η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια πολλών εξ αυτών παραμένει ασαφής. Επίσης, η δραστηριότητα του trastuzumab σε συνδυασμό με διάφορους άλλους παράγοντες (χημειοθεραπευτικούς και μη) πέρα από το κλασσικό σχήμα με cisplatin και φθοριοπυριμιδίνη, τελεί ακόμα υπό διερεύνηση.

Σκοπός της εργασίας μας ήταν να ανασκοπήσουμε συστηματικά την υπάρχουσα βιβλιογραφία προκειμένου να αναγνωρίσουμε τις κατάλληλες μελέτες για να εξάγουμε και να συνοψίσουμε συγκεκριμένα κλινικά δεδομένα ώστε να περιγράψουμε και αξιολογήσουμε την αποτελεσματικότητα και ασφάλεια των στοχευμένων θεραπειών έναντι του HER2 στον ανεγχείρητο ή/και μεταστατικό καρκίνο του στομάχου και της γαστροοισοφαγικής συμβολής.

4.2 Υλικά – Μέθοδοι

4.2.1 Υποψήφιος μελέτες

Υποψήφιος για ένταξη στην ανασκόπηση μας ήταν μελέτες ή κλινικές δοκιμές που εξέτασαν την δράση θεραπευτικών παραγόντων έναντι του HER2 σε ασθενείς με ανεγχείρητο ή μεταστατικό καρκίνο του στομάχου (συμπεριλαμβανομένου του καρκίνου της γαστροοισοφαγικής συμβολής) και που τα αποτελέσματά τους παρουσιάστηκαν ως πλήρεις δημοσιεύσεις ή περιλήψεις ή σε οποιαδήποτε άλλη μορφή, με την προϋπόθεση να πληρούσαν συγκεκριμένα κριτήρια ένταξης και να μην παρουσίαζαν κάποιο από τα παρακάτω κριτήρια αποκλεισμού (exclusion criteria).

4.2.1.1 Κριτήρια ένταξης

Όλα τα ακόλουθα κριτήρια έπρεπε να πληρούνται προκειμένου να συμπεριληφθεί μία μελέτη στην ανασκόπηση μας:

1. Να αποτελεί προοπτική μελέτη ή κλινική δοκιμή
2. Να αφορά ενήλικους ασθενείς (>18 ετών) με ιστολογικά τεκμηριωμένο αδενοκαρκίνωμα του στομάχου ή της γαστροοισοφαγικής συμβολής (ΓΚ/ΚΓΣ).
Μελέτες που περιελάμβαναν μαζί με τους ασθενείς με ΓΚ/ΚΓΣ και ασθενείς με αδενοκαρκίνωμα του περιφερικού οισοφάγου ήταν αποδεκτές, μιας και αυτό το είδος καρκίνου τυπικά αναπτύσσεται πλησίον της γαστροοισοφαγικής συμβολής και στις κλινικές μελέτες για προχωρημένη νόσο συνήθως αντιμετωπίζεται με τον ίδιο τρόπο.
Μελέτες που περιελάμβαναν και ασθενείς με άλλα είδη καρκίνου ήταν αποδεκτές μόνο όταν ανέφεραν ή μπορούσαν να εξαχθούν δεδομένα αποτελεσματικότητας για τους ασθενείς με ΓΚ/ΚΓΣ
3. Να αφορά ασθενείς με ανεγχείρητο ή/και μεταστατικό ΓΚ/ΚΓΣ.
4. Να χρησιμοποιείται στην μελέτη τουλάχιστον ένας θεραπευτικός παράγοντας με στοχευμένη δράση έναντι του HER2. Μελέτες με παράγοντες που έχουν παράλληλη δράση έναντι του HER2 και άλλων μοριακών στόχων ήταν αποδεκτές.
5. Να έχει πραγματοποιηθεί έλεγχος της HER2 κατάστασης στους όγκους των ασθενών πριν την ένταξη τους στην μελέτη.
6. Να αναφέρουν (ή να μπορεί να υπολογιστούν) τουλάχιστον ένα από τα ακόλουθα δεδομένα αποτελεσματικότητας της θεραπευτικής παρέμβασης όπως η συνολική επιβίωση (OS), η επιβίωση χωρίς πρόοδο νόσου (PFS), ο χρόνος μέχρι την πρόοδο νόσου (TTP), το συνολικό ποσοστό ανταπόκρισης (ORR), το ποσοστό πλήρους ανταπόκρισης (CR), το ποσοστό μερικής ανταπόκρισης (PR), το ποσοστό ελέγχου νόσου (DCR) και κατά προτίμηση

δεδομένα ασφάλειας. Μελέτες που ανέφεραν μόνο δεδομένα αποτελεσματικότητας αλλά όχι δεδομένα ασφάλειας μπορούσαν παρόλα αυτά να συμπεριληφθούν.

7. Να είναι γραμμένες στην αγγλική γλώσσα.

4.2.1.2 Κριτήρια αποκλεισμού

Αποκλείστηκαν από την ανασκόπηση μελέτες/κλινικές δοκιμές που εμφάνιζαν οποιοδήποτε από τα παρακάτω χαρακτηριστικά:

1. Αναδρομικές μελέτες
2. Περιγραφές περιπτώσεων (case reports) ή σειρές ασθενών (case series).
3. Μελέτες με λιγότερους από 10 ασθενείς με ΓΚ/ΚΓΣ
4. Μελέτες που εξέταζαν την αποτελεσματικότητα τροποποιημένων ανοσολογικών κυττάρων (π.χ. chimeric antigen receptor T-cell therapies)
5. Μελέτες που αποτελούσαν υπομελέτες ή υποαναλύσεις μεγαλύτερων μελετών οι οποίες ήδη εξετάστηκαν για ένταξη.
6. Μελέτες που εξέταζαν τον ρόλο των HER2 στοχευμένων θεραπειών ως εισαγωγική (neoadjuvant) ή συμπληρωματική/επικουρική (adjuvant) θεραπεία ασθενών.
7. Μελέτες όπου τα δεδομένα αποτελεσματικότητας της θεραπείας είτε δεν αναφέρονταν είτε ή δεν μπορούσαν να υπολογιστούν.

4.2.2 Μεθοδολογία αναζήτησης

4.2.2.1 Αναζήτηση σε ηλεκτρονικές βάσεις

Πραγματοποιήσαμε αναζήτηση στις ακόλουθες ηλεκτρονικές βάσεις δεδομένων προκειμένου να αναγνωρίσουμε υποψήφιες για ένταξη μελέτες στην συστηματική ανασκόπηση μας:

Medline

Η έρευνα στην βιβλιογραφική βάση δεδομένων του Medline πραγματοποιήθηκε μέσω της μηχανής αναζήτησης του PubMed για όλες τις υπάρχουσες αναφορές μέχρι και την 30^η Νοεμβρίου 2018. Για την αναζήτηση χρησιμοποιήθηκαν σχετικοί με το θέμα της ανασκόπησης μας όροι σύμφωνα με τον παρακάτω συνδυασμό: «(gastric OR stomach OR gastroesophageal OR esophagogastric) AND (cancer OR carcinoma OR adenocarcinoma) AND (unresectable OR metastatic OR advanced) AND (HER2 OR human epidermal growth factor receptor 2 OR trastuzumab OR pertuzumab OR T-DM1 OR lapatinib OR afatinib)».

Scopus

Για την έρευνα στην συγκεκριμένη βάση δεδομένων χρησιμοποιήθηκε ο ακόλουθος συνδυασμός όρων για αναζήτηση αναφορών μέχρι την 30^η Νοεμβρίου 2018: «Gastric cancer AND HER2 AND advanced». Στο αρχικό αποτέλεσμα της έρευνας εφαρμόσαμε τα εξής φίλτρα αποκλεισμού: «review», «letter», «book chapter», «erratum», «editorial», «note», «short survey» καθώς και τα «Japanese», «Chinese», «German», «Spanish», «French», «Czech», «Italian», «Korean», «Persian» προκειμένου να αποκλείσαμε άρθρα σε άλλες γλώσσες πέραν της αγγλικής.

Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)

Η έρευνα στην βάση CENTRAL πραγματοποιήθηκε χρησιμοποιώντας τους όρους «gastric cancer» και «HER2» με τον εξής συνδυασμό: «gastric cancer AND HER2» και μέχρι την 30^η Νοεμβρίου 2018.

Clinicaltrials.gov

Για την αναζήτηση στην ηλεκτρονική βάση καταγραφής κλινικών δοκιμών clinicaltrials.gov (έως την 30^η Νοεμβρίου 2018) χρησιμοποιήσαμε τις λέξεις κλειδιά «gastric cancer» και «HER2» προκειμένου να ανακαλύψουμε ολοκληρωμένες αλλά και σε εξέλιξη (ongoing) κλινικές δοκιμές που αφορούσαν το αντικείμενο έρευνας μας.

4.2.2.2 Αναζήτηση για ανακοινώσεις σε συνέδρια

Αναζητήσαμε μελέτες που παρουσιάστηκαν σε συνέδρια της Αμερικανικής Εταιρείας Κλινικής Ογκολογίας (American Society for Clinical Oncology, ASCO), κάνοντας χρήση της πλατφόρμας «ASCO meeting library» στην ηλεκτρονική διεύθυνση <https://meetinglibrary.asco.org/>. Για να εντοπίσουμε μελέτες που παρουσιάστηκαν σε συνέδρια της Ευρωπαϊκής Εταιρείας Ογκολογίας (European Society for Medical Oncology, ESMO) πραγματοποιήσαμε ηλεκτρονική αναζήτηση στην ιστοσελίδα του επίσημου περιοδικού της εταιρείας «Annals of Oncology», όπου δημοσιεύονται όλες οι περιλήψεις (abstracts) εργασιών που παρουσιάζονται σε συνέδρια της. Και στις δύο ανωτέρω αναζητήσεις χρησιμοποιήσαμε τον όρο «gastric cancer AND HER2» με την ίδια καταληκτική ημερομηνία (30^η Νοεμβρίου 2018).

4.2.2.3 Αναζήτηση σε άλλες πηγές

Ερευνήσαμε δια χειρός τις βιβλιογραφικές αναφορές των άρθρων που προέκυψαν από την έρευνα μας καθώς και επιλεγμένων ανασκοπήσεων (reviews) προκειμένου να ανακαλύψουμε επιπρόσθετες σχετικές μελέτες τις οποίες εν συνεχεία, εφόσον ικανοποιούσαν τα κριτήρια ένταξης και αποκλεισμού, συμπεριλάβαμε στην ανασκόπηση μας.

4.2.3 Διαδικασία επιλογής

Εξετάσαμε τους τίτλους και τις περιλήψεις των μελετών που προέκυψαν ως αποτέλεσμα της αρχικής μας αναζήτησης αποκλείοντας αυτές που εμφανώς δεν συμφωνούσαν με τα προκαθορισμένα κριτήρια μας και απορρίπτοντας τα διπλότυπα αποτελέσματα (duplicates). Εν συνεχεία, ανακτήσαμε τα πλήρη κείμενα από τις εναπομείναντες μελέτες για περαιτέρω αξιολόγηση. Μελετήσαμε το πλήρες κείμενο κάθε μίας και επιλέξαμε τις κατάλληλες μελέτες για ένταξη στην ανασκόπηση ενώ παράλληλα καταγράψαμε τους λόγους αποκλεισμού των ακατάλληλων μελετών.

4.2.4 Συλλογή δεδομένων

4.2.4.1 Καταγραφή δεδομένων

Μετά την οριστική επιλογή των μελετών εξαγάγαμε τα δεδομένα αποτελεσματικότητας και ασφάλειας. Η καταγραφή των δεδομένων πραγματοποιήθηκε χρησιμοποιώντας μια τυποποιημένη φόρμα για όλες τις μελέτες που ανευρέθηκαν και περιελάμβανε τα ακόλουθα δεδομένα:

- Γενικές πληροφορίες: το όνομα του 1^{ου} συγγραφέα, το έτος δημοσίευσης (εάν προηγήθηκε ηλεκτρονική online δημοσίευση, το έτος αυτής θεωρήθηκε ως έτος δημοσίευσης), το είδος της δημοσίευσης (εάν πρόκειται για πλήρες άρθρο ή περίληψη), την ονομασία της μελέτης και τον κωδικό αριθμό καταγραφής της μελέτης (π.χ. αριθμό clinicaltrials.gov).
- Πληροφορίες για τον σχεδιασμό της μελέτης: Την φάση της μελέτης, εάν ήταν τυχαιοποιημένη, εάν υπήρχε ομάδα ελέγχου (control group), εάν χρησιμοποιήθηκε placebo, εάν ήταν τυφλή, τον αριθμός ασθενών που εντάχθηκαν στην μελέτη, το πρωτεύον καταληκτικό σημείο της, την γραμμή θεραπείας και φυσικά τον αντι-HER2 παράγοντα και τα θεραπευτικά σχήματα που χρησιμοποιήθηκαν.
- Πληροφορίες για την αποτελεσματικότητα της θεραπείας (efficacy): τον χρόνο παρακολούθησης των ασθενών (follow up), την συνολική επιβίωση (OS), το χρόνο χωρίς εξέλιξη της νόσου (PFS), τον χρόνο μέχρι την εξέλιξη της νόσου (TTP), το συνολικό ποσοστό ανταπόκρισης (ORR), το ποσοστό πλήρους ανταπόκρισης (CR) το ποσοστό μερικής ανταπόκρισης (PR), το ποσοστό σταθερής νόσου (SD), το ποσοστό ελέγχου της νόσου (DCR), το ποσοστό κλινικού όφελους (CBR).
- Πληροφορίες για την ασφάλεια (safety): Καταγράφηκαν συνοπτικά τα ποσοστά ανεπιθύμητων συμβάντων (Adverse Events, AEs) κυρίως των grade \geq 3, τα ποσοστά σοβαρών ανεπιθύμητων συμβάντων (Serious Adverse Events, SAEs), οι περιπτώσεις διακοπής θεραπείας λόγω ανεπιθύμητων συμβάντων, οι θάνατοι αποδιδόμενοι στην θεραπεία και ποσοστά καρδιοτοξικότητας ή καρδιαγγειακών συμβάντων.

4.2.4.2 *Ελλείποντα στοιχεία*

Στις περιπτώσεις που κάποια από τα ανωτέρω δεδομένα δεν αναφέρονταν σαφώς στην μελέτη, έγινε υπολογισμός αυτών από τα διαθέσιμα δεδομένα, εφ' όσον ήταν εφικτό. Για παράδειγμα, το ORR, όταν δεν αναφερόταν, υπολογίστηκε από το άθροισμα των CR and PR ενώ το DCR από το άθροισμα των CR, PR and SD.

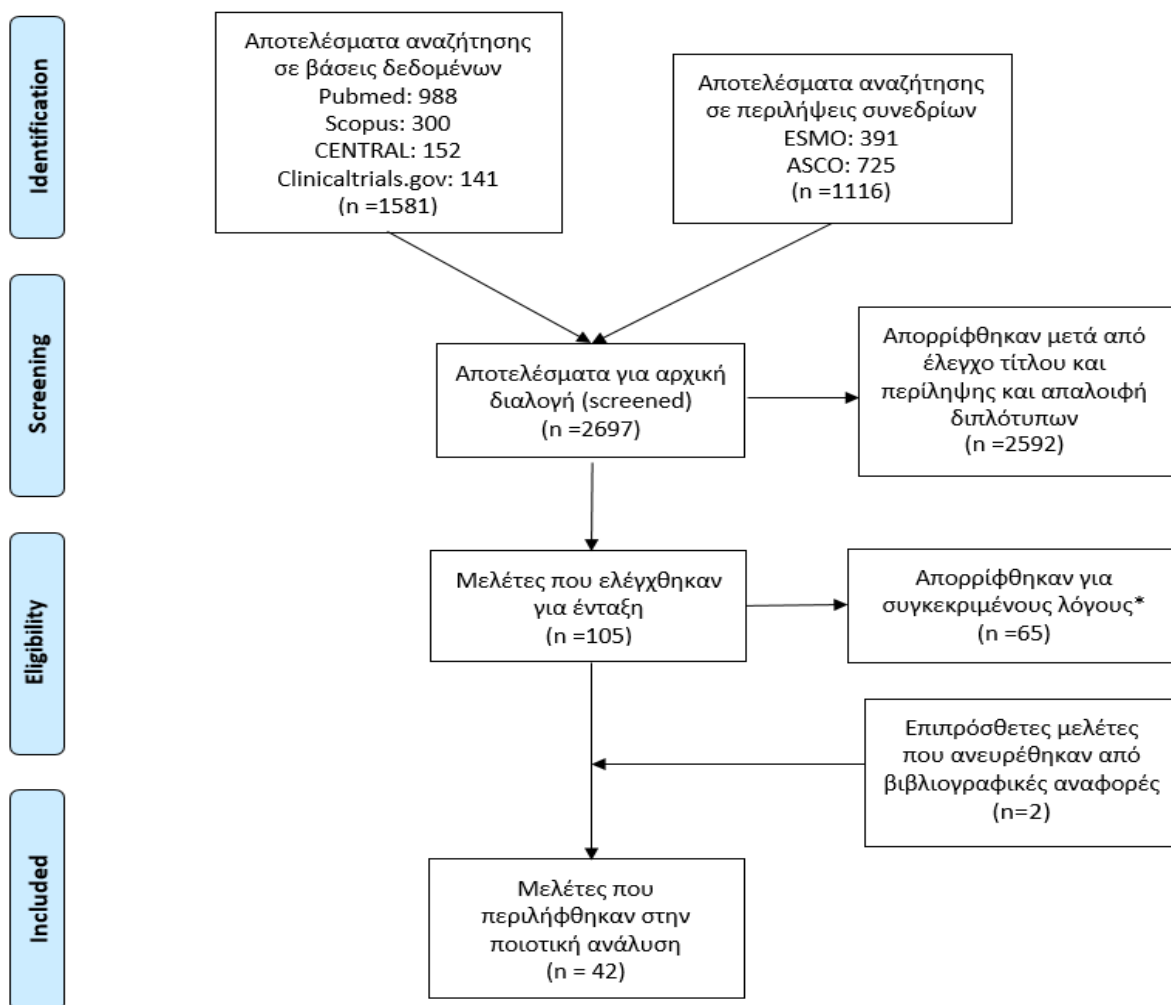
4.2.4.3 *Ανάλυση δεδομένων*

Η παρουσίαση και ανάλυση των ανακτημένων δεδομένων είναι περιγραφική. Χρησιμοποιήσαμε το ποσοστό επί τοις εκατό και τις συχνότητες για να περιγράψουμε δεδομένα ανταπόκρισης όπως τα ORR, CR, PR, SD, CBR, DCR και την διάμεσο τιμή με το 95% διάστημα εμπιστοσύνης (95% confidence interval, 95% CI) για να την OS, PFS, TTP. Τα odds ratio (OR) και hazard ratio (HR) και η τιμή στατιστικής σημαντικότητας (p-value) σε σημαντικές συγκρίσεις αποτελεσμάτων καταγράφηκαν όταν είναι διαθέσιμα. Δεν πραγματοποιήθηκε μετα-ανάλυση των δεδομένων καθώς δεν ήταν αυτός ο αρχικός σκοπός της εργασίας μας αλλά και λόγω της μεγάλης ετερογένειας στο σχεδιασμό και τα χαρακτηριστικά των συμπεριληφθεισών μελετών.

4.3 Αποτελέσματα

4.3.1 Αποτελέσματα αναζήτησης

Η αρχική αναζήτηση μας στο Medline/Pubmed ανέδειξε 988 βιβλιογραφικές αναφορές. Η έρευνα στην βάση Scopus ανέδειξε 300 αποτελέσματα και στην Cochrane CENTRAL 152, ενώ στην βάση clinicaltrials.gov ανευρέθηκαν 141 κλινικές μελέτες. Από την αναζήτηση στις περιλήψεις συνεδρίων της ASCO και της ESMO προέκυψαν 725 και 391 υποψήφιες μελέτες, αντίστοιχα. Μετά την διαλογή (screening) των αρχικών αυτών αποτελεσμάτων, μελετώντας τους τίτλους και τις υπάρχουσες περιλήψεις και αποκλείοντας τα διπλότυπα αποτελέσματα καταλήξαμε σε 105 υποψήφιες για ένταξη μελέτες. Μετά από την αναλυτική εξέταση αυτών αποκλείσαμε τις 65 για συγκεκριμένους λόγους οι οποίοι αναφέρονται αναλυτικά στον πίνακα 5. Τέλος, η έρευνα στις βιβλιογραφικές αναφορές και σε επιλεγμένες ανασκοπήσεις ανέδειξε δύο επιπρόσθετες μελέτες που πληρούσαν τα κριτήρια μας και τις οποίες εντάξαμε στην ανασκόπηση μας. Το διάγραμμα ροής κατά PRISMA της διαδικασίας επιλογής των μελετών της ανασκόπησης μας παρουσιάζεται στο παρακάτω σχήμα (εικόνα 13).



Εικόνα 13. Διάγραμμα ροής (flow chart) της διαδικασίας επιλογής μελετών κατά PRISMA

*Οι λόγοι απόρριψης παρουσιάζονται αναλυτικά στον πίνακα 5.

| Αιτία απόρριψης | N |
|--|-----------|
| Όχι αντι-HER2 στοχευμένη θεραπεία | 1 |
| Πλήρες άρθρο μη προσβάσιμο (άγνωστο αν επρόκειτο για προοπτική μελέτη) | 1 |
| Μη σχετική με το θέμα της ανασκόπησης | 1 |
| Περιελάμβαναν και ασθενείς από άλλες μελέτες | 1 |
| Υπομελέτη βιοδεικτών μεγαλύτερης neoadjuvant μελέτης | 1 |
| Μη διαθέσιμα αποτελέσματα (ongoing studies) | 2 |
| Χρήση anti-HER2 ως neoadjuvant ή/και adjuvant θεραπείας | 2 |
| Πλήρες άρθρο σε μη αγγλική γλώσσα | 2 |
| Διπλότυπη περίληψη/παρουσίαση της ίδιας μελέτης | 2 |
| Περίληψη παλαιών αποτελεσμάτων (υπάρχουν νεότερα αποτελέσματα) | 2 |
| Περιλαμβάνουν ασθενείς που εν συνεχεία χειρουργήθηκαν | 3 |
| Δεν πραγματοποιήθηκε έλεγχος για HER2 θετικότητα | 4 |
| Αδύνατη η εξαγωγή δεδομένων αποτελεσματικότητας | 5 |
| Άγνωστος αριθμός συμμετεχόντων ασθενών με ΓΚ/ΚΓΣ | 5 |
| Μελέτη με λιγότερους από 10 ασθενείς με ΓΚ/ΚΓΣ | 7 |
| Περιγραφή κλινικού πρωτοκόλλου μόνο | 7 |
| Αναδρομικές μελέτες | 9 |
| Περίληψη μελέτης που μετέπειτα δημοσιεύθηκε ως πλήρες άρθρο | 10 |
| Σύνολο | 65 |

Πίνακας 5. Αιτίες απόρριψης υποψήφιων μελετών

4.3.2 Χαρακτηριστικά των συμπεριληφθεισών μελετών

Συνολικά, 42 μελέτες συμπεριλήφθηκαν στην ανασκόπηση μας. Οι 30 εξ αυτών έχουν δημοσιευθεί ως πλήρη άρθρα σε επιστημονικά περιοδικά, οι 11 παρουσιάσθηκαν ως ανακοινώσεις σε διεθνή συνέδρια και δημοσιεύθηκαν σε μορφή περίληψης (abstract) ενώ μία εξ αυτών αποτελεί συνοπτική αναφορά κλινικής μελέτης (Clinical Study Report Synopsis) από την χορηγό εταιρεία.

Η συντριπτική πλειοψηφία των μελετών, 27 συνολικά, αφορούσαν θεραπείες με χορήγηση trastuzumab, 5 με χορήγηση lapatinib, 2 με pertuzumab, 2 με margetuximab και από μία μελέτη με χρήση των trastuzumab emtasine, afatinib, dacomitinib, MCLA-128, MM-111, AZD8931. Από τις συμπεριληφθείς μελέτες, οι περισσότερες εξ αυτών επρόκειτο για κλινικές δοκιμές φάσεως 2 (n=28). Οι υπόλοιπες κατά φθίνουσα σειρά ήταν ως ακολούθως:

- Κλινικές δοκιμές φάσεως 3: 5
- Μελέτες φάσεως 4 – παρατήρησης : 4
- Κλινικές δοκιμές φάσεως 1/2: 2
- Κλινικές δοκιμές φάσεως 1: 1
- Κλινικές δοκιμές φάσεως 2/3: 1
- Πιλοτικές δοκιμές (pilot studies): 1

Οι πλειονότητα των μελετών δεν ήταν τυχαιοποιημένες (n=30), 28 δεν διέθεταν συγκριτική ομάδα ελέγχου και μόνο σε τέσσερεις εξ αυτών η ομάδα ελέγχου περιελάμβανε χρήση placebo (placebo-controlled). Μόνο 3 κλινικές δοκιμές είχαν σχεδιασμό διπλής-τυφλής μελέτης. Οι περισσότερες μελέτες (n=23) εξέταζαν την χορήγηση αντι-HER2 παραγόντων ως θεραπεία 1^{ης} γραμμής, 8 ως 2^{ης} γραμμής, 9 ως 2^{ης} ή μεγαλύτερης και δύο ως 1^{ης} ή μεγαλύτερης. Τα χαρακτηριστικά των συμπεριληφθεισών μελετών παρουσιάζονται αναλυτικά στον πίνακα 6.

| | Συγγραφέας | Έτος | Όνομασία μελέτης | Κωδικός μελέτης | Τύπος δημοσίευσης | αντι-HER2 παράγοντας | Γραμμή | Φάση | Πρωτεύον σημείο | Ομάδα ελέγχου | Τυχαιοποίηση μελέτη | Τυφλή μελέτη | Placebo | Κατάσταση |
|----|-------------|------|------------------|-----------------|-------------------|----------------------|--------|-------|-----------------|---------------|---------------------|--------------|---------|------------------------------------|
| 1 | Li | 2017 | | NCT03024450 | Πλήρης | trastuzumab | 1η | 4 | | OXI | OXI | OXI | OXI | ολοκληρώθηκε |
| 2 | Al-Batran | 2017 | HERMES | NCT01220934 | Περίληψη | trastuzumab | 1η | 4 | RR, PFS, OS | OXI | OXI | OXI | OXI | ολοκληρώθηκε |
| 3 | Qiu | 2013 | | | Πλήρης | trastuzumab | 1η | 4 | OS | NAI | OXI | OXI | OXI | ολοκληρώθηκε |
| 4 | Bang | 2010 | TOGA | NCT01041404 | Πλήρης | trastuzumab | 1η | 3 | OS | NAI | NAI | OXI | OXI | ολοκληρώθηκε |
| 5 | Shah | 2017 | HELOISE | NCT01450696 | Πλήρης | trastuzumab | 1η | 3 | OS | NAI | NAI | OXI | OXI | τερματίστηκε πρόωρα |
| 6 | Gravalos | 2011 | | | Πλήρης | trastuzumab | 1η | 2 | RR | OXI | OXI | OXI | OXI | ολοκληρώθηκε |
| 7 | Meulendijks | 2015 | | NCT01359397 | Πλήρης | trastuzumab | 1η | 2 | PFS | OXI | OXI | OXI | OXI | συνεχίζεται (χωρίς ένταξη ασθενών) |
| 8 | Chua | 2015 | | | Πλήρης | trastuzumab | 1η | 2 | RR | OXI | OXI | OXI | OXI | ολοκληρώθηκε |
| 9 | Kataoka | 2016 | | UMIN000005792 | Πλήρης | trastuzumab | 1η | 2 | 1 έτος OS | OXI | OXI | OXI | OXI | ολοκληρώθηκε |
| 10 | Gong | 2016 | CGOG1001 | NCT01364493 | Πλήρης | trastuzumab | 1η | 2 | RR | OXI | OXI | OXI | OXI | ολοκληρώθηκε |
| 11 | Kimura | 2017 | JACCRO GC-06 | UMIN000007368 | Πλήρης | trastuzumab | 1η | 2 | RR | OXI | OXI | OXI | OXI | ολοκληρώθηκε |
| 12 | Kagawa | 2017 | DASH | UMIN000005366 | Πλήρης | trastuzumab | 1η | 2 | PFS | OXI | OXI | OXI | OXI | ολοκληρώθηκε |
| 13 | Chin | 2018 | HIGHSOX | UMIN000017602 | Περίληψη | trastuzumab | 1η | 2 | RR | OXI | OXI | OXI | OXI | συνεχίζεται |
| 14 | Miura | 2018 | WJOG7212G | UMIN000008389 | Πλήρης | trastuzumab | 1η | 2 | RR | OXI | OXI | OXI | OXI | ολοκληρώθηκε |
| 15 | Roviello | 2018 | | | Πλήρης | trastuzumab | 1η | 2 | DCR | OXI | OXI | OXI | OXI | συνεχίζεται |
| 16 | Mondaca | 2018 | | NCT00515411 | Πλήρης | trastuzumab | 1η | 2 | PFS | OXI | OXI | OXI | OXI | ολοκληρώθηκε |
| 17 | Ryu | 2015 | | NCT01396707 | Πλήρης | trastuzumab | 1η | 2 | RR | OXI | OXI | OXI | OXI | συνεχίζεται (χωρίς ένταξη ασθενών) |
| 18 | Kim | 2015 | | | Πλήρης | trastuzumab | 1η | pilot | PFS | OXI | OXI | OXI | OXI | ολοκληρώθηκε |
| 19 | Wang | 2018 | | NCT02004769 | Περίληψη | trastuzumab | 1η | 2 | PFS | OXI | OXI | OXI | OXI | ολοκληρώθηκε |
| 20 | Kurokawa | 2014 | HERBIS-1 | UMIN000005739 | Πλήρης | trastuzumab | ≥1η | 2 | RR | OXI | OXI | OXI | OXI | ολοκληρώθηκε |

Πίνακας 6. Χαρακτηριστικά συμπεριληφθεισών μελετών.

RR: response rate, OS: overall survival, PFS: progression free survival, DCR: disease control rate, DoR: duration of response, PK: pharmacokinetics, CBR: clinical benefit rate

| | Συγγραφέας | Έτος | Όνομασία μελέτης | Κωδικός μελέτης | Τύπος δημοσίευσης | αντι-HER2 παράγοντας | Γραμμή | Φάση | Πρωτεύον σημείο | Ομάδα ελέγχου | Τυχαιοποίηση μελέτη | Τυφλή μελέτη | Placebo | Κατάσταση |
|----|----------------|------|-------------------|-------------------------|-------------------|----------------------|--------|------|------------------------|---------------|---------------------|--------------|---------|------------------------------------|
| 21 | Enzinger | 2015 | | NCT01191697 | Περίληψη | trastuzumab | ≥1η | 2 | RR | OXI | OXI | OXI | OXI | συνεχίζεται (χωρίς ένταξη ασθενών) |
| 22 | Makiyama | 2018 | WJOG7112G (T-ACT) | UMIN000009297 | Περίληψη | trastuzumab | 2η | 2 | PFS | NAI | NAI | OXI | OXI | ολοκληρώθηκε |
| 23 | Sugimoto | 2016 | HERBIS-5 | UMIN000008626 | Περίληψη | trastuzumab | 2η | 2 | DCR | OXI | OXI | OXI | OXI | ολοκληρώθηκε |
| 24 | Horita | 2017 | | UMIN000006403 | Περίληψη | trastuzumab | 2η | 2 | RR | OXI | OXI | OXI | OXI | ολοκληρώθηκε |
| 25 | Takahide | 2017 | | UMIN000007636 | Περίληψη | trastuzumab | 2η | 2 | RR | OXI | OXI | OXI | OXI | τερματίστηκε πρόωρα |
| 26 | Nishikawa | 2016 | JFMC45-1102 | UMIN000006223 | Πλήρης | trastuzumab | ≥2η | 2 | RR | OXI | OXI | OXI | OXI | ολοκληρώθηκε |
| 27 | Li | 2016 | | | Πλήρης | trastuzumab | ≥2η | 4 | PFS | NAI | OXI | OXI | OXI | άγνωστη |
| 28 | Thuss-Patience | 2017 | GATSBY | NCT01641939 | Πλήρης | T-DM1 | 2η | 2/3 | OS | NAI | NAI | OXI | OXI | ολοκληρώθηκε |
| 29 | Kang | 2014 | JOSHUA | NCT01461057 | Πλήρης | pertuzumab | 1η | 2 | PK, ασφάλεια | OXI | NAI | OXI | OXI | ολοκληρώθηκε |
| 30 | Tabernerero | 2018 | JACOB | NCT01774786 | Πλήρης | pertuzumab | 1η | 3 | OS | NAI | NAI | NAI | NAI | Συνεχίζεται (χωρίς ένταξη ασθενών) |
| 31 | Denlinger | 2016 | | NCT01774851 | Περίληψη | MM-111 | 2η | 2 | PFS | NAI | NAI | OXI | OXI | τερματίστηκε |
| 32 | Alsina | 2018 | | EudraCT: 2014-003277-42 | Περίληψη | MCLA-128 | ≥2η | 1/2 | RR, DoR, CBR, ασφάλεια | OXI | OXI | OXI | OXI | συνεχίζεται |
| 33 | Catenacci | 2018 | | NCT02689284 | Περίληψη | margetuximab | ≥2η | 1/2 | RR, ασφάλεια | OXI | OXI | OXI | OXI | συνεχίζεται |
| 34 | Bang | 2017 | | NCT01148849 | Πλήρης | margetuximab | ≥2η | 1 | Ασφάλεια | OXI | OXI | OXI | OXI | ολοκληρώθηκε |
| 35 | Galsky | 2012 | | NCT00447226 | Πλήρης | lapatinib | 2η | 2 | RR | OXI | OXI | OXI | OXI | τερματίστηκε πρόωρα |
| 36 | Lorenzen | 2015 | | NCT01145404 | Πλήρης | lapatinib | ≥2η | 2 | RR | NAI | NAI | OXI | OXI | τερματίστηκε πρόωρα |
| 37 | Hecht | 2015 | TRIO-013/LOGiC | NCT00680901 | Πλήρης | lapatinib | 1η | 3 | OS | NAI | NAI | NAI | NAI | ολοκληρώθηκε |

Πίνακας 6. Χαρακτηριστικά συμπεριληφθεισών μελετών (συνέχεια)

RR: response rate, OS: overall survival, PFS: progression free survival, DCR: disease control rate, DoR: duration of response, PK: pharmacokinetics, CBR: clinical benefit rate

| | Συγγραφέας | Έτος | Όνομασία μελέτης | Κωδικός μελέτης | Τύπος δημοσίευσης | αντι-HER2 παράγοντας | Γραμμή | Φάση | Πρωτεύον σημείο | Ομάδα ελέγχου | Τυχαιοποιημένη μελέτη | Τυφλή μελέτη | Placebo | Κατάσταση |
|----|--------------|------|------------------|-----------------|-----------------------|----------------------|--------|------|-----------------------------------|---------------|-----------------------|--------------|---------|---------------------|
| 38 | Moehler | 2018 | EORTC 40071 | NCT01123473 | Πλήρης | lapatinib | 1η | 2 | PFS | NAI | NAI | OXI | NAI | τερματίστηκε πρόωρα |
| 39 | Satoh | 2014 | TYTAN | NCT00486954 | Πλήρης | lapatinib | 2η | 3 | OS | NAI | NAI | OXI | OXI | ολοκληρώθηκε |
| 40 | Oh | 2016 | | NCT01152853 | Πλήρης | dacomitinib | ≥2η | 2 | PFS | OXI | OXI | OXI | OXI | ολοκληρώθηκε |
| 41 | Astrazeneca | 2014 | SAGE | NCT01579578 | clinical study report | AZD8931 | ≥2η | 2 | Αλλαγή μεγέθους όγκου στις 8 εβδ. | NAI | NAI | NAI | NAI | τερματίστηκε πρόωρα |
| 42 | Sanchez-Vega | 2018 | | NCT01522768 | Πλήρης | afatinib | ≥2η | 2 | RR | OXI | OXI | OXI | OXI | Συνεχίζεται |

Πίνακας 6. Χαρακτηριστικά συμπεριληφθεισών μελετών (συνέχεια)

RR: response rate, OS: overall survival, PFS: progression free survival, DCR: disease control rate, DoR: duration of response, PK: pharmacokinetics, CBR: clinical benefit rate

| a/a | Συγγραφέας Έτος Ονομασία | Θεραπευτικά σχήματα | Γραμμή | Αριθμός ασθενών | F/U | ORR | CR | PR | SD | OS | PFS | Άλλες εκβάσεις |
|-----|--------------------------|--|--------|------------------|--------------------|--|---|--|--|--|--|--|
| 1 | Li 2017 | Trastuzumab + διάφορες ΧΜΘ | 1η | 107 | 14.0 | 58.9% (63/107) | 2.8% (3/107) | 56.1% (60/107) | 23.4% (25/107) | 16.0 (13.2–18.8) | 7.7 (6.5–8.9) | DCR: 82.2% (88/107) |
| 2 | Al-Batran 2017 (HERMES) | Trastuzumab + διάφορες ΧΜΘ | 1η | 360 | | | | | | | 7.6 | |
| 3 | Qiu 2013 | Trastuzumab + ΧΜΘ vs ΧΜΘ | 1η | 53 vs 50 | 13.5 | 60.8% (31/51) vs 40.4% (19/47) | 2% (1/51) vs 0% (0/47) | 58.8% (30/51) vs 40.4% (19/47) | 27.4% (14/51) vs 27.7% (13/47) | 14.8 vs 11.3 p<0.001 | 7.4 vs 6.0 | |
| 4 | Bang 2010 (TOGA) | Trastuzumab + Cis + Cap/5FU vs Cis + Cap/5FU | 1η | 298 vs 296 | 18.6 vs 17.1 | 47% (139/294) vs 35% (100/290) p=0.0017 | 5% (16/294) vs 2% (7/290) NS | 42% (123/294) vs 32% (93/290) p=0.014 | 32% (93/290) vs 35% (101/290) | 13.8 (12–16) vs 11.1 (10–13) p=0.0046 | 6.7 (6–8) vs 5.5 (5–6) p=0.0002 | TTP: 7.1 (6–8) vs 5.6 (5–6) p=0.0003 |
| 5 | Shah 2017 (HELOISE) | Trastuzumab + Cis + Cap/5FU vs high dose Trastuzumab + Cis + Cap/5FU | 1η | 124 vs 124 | | 58.9% (73/124) vs 56.9% (70/123) p=0.76 | 0% (0/124) vs 0% (0/123) | 58.9% (73/124) vs 56.9% (70/123) p=0.76 | 14.5% (18/124) vs 17.1% (21/123) | 12.5 vs 10.6 p=0.2401 | 5.7 vs 5.6 p=0.8222 | |
| 6 | Gravalos 2011 | Trastuzumab + Cis | 1η | 22 | | 31.8% (7/22) | 4.5% (1/22) | 27.3% (6/22) | 31.8% (7/22) | 12.9 (9.1–16.6) | | TTP: 5.1 (3.3–6.9) |
| 7 | Meulendijks 2015 | Trastuzumab + bevacizumab + Doc + Oxa + Cap | 1η | 25 | 17.1 | 74% (17/23) | 4% (1/23) | 70% (16/23) | 22% (5/23) | 17.9 (12.4–μ/δ) | 10.8 (9.0–μ/δ) | DCR: 95% (22/23) |

Πίνακας 7. Δεδομένα αποτελεσματικότητας συμπεριληφθεισών μελετών.

F/U: follow up, ORR: overall response rate, CR: complete response, PR: partial response, SD: stable disease, OS: overall survival, PFS: progression free survival, TTP: time to progression,

DCR: disease control rate, vs: versus, μ/δ: μη διαθέσιμο, ΧΜΘ: χημειοθεραπείες

Cis: cisplatin, Cap: capecitabine, Pac: paclitaxel, 5FU: 5-fluorouracil, Iri: irinotecan, Oxa: oxaliplatin, Doc: docetaxel, Epi: epirubicin

Τα ORR, CR, PR, SD, DCR και CBR είναι ποσοστά % με εντός παρενθέσεως τον αριθμό των ασθενών με συμβάν προς το σύνολο των ασθενών που αξιολογήθηκαν (n/N).

Τα F/U, OS, PFS, TTP είναι διάμεσες τιμές σε μήνες (εκτός αν αναφέρεται διαφορετικά) με τα 95% διαστήματα εμπιστοσύνης εντός παρενθέσεως.

| α/α | Συγγραφέας Έτος Ονομασία | Θεραπευτικά σχήματα | Γραμμή | Αριθμός ασθενών | F/U | ORR | CR | PR | SD | OS | PFS | Άλλες εκβάσεις |
|-----|-------------------------------|-------------------------------|--------|-----------------|------|------------------|-----------------|------------------|------------------|---------------------|-------------------|--|
| 8 | Chua 2015 | Trastuzumab + Cis + S-1 | 1η | 30 | 8.5 | 53.3% (16/30) | 3.3% (1/30) | 50% (15/30) | 20% (6/30) | 14.6 (9.7–26.8) | 7.4 (5.5–11.0) | |
| 9 | Kataoka 2016 | Trastuzumab + S-1 + Cis | 1η | 20 | | 41.2% (7/17) | 0% (0/17) | 41.2% (7/17) | 41.2% (7/17) | 15.3 (9.9–20.7) | 7.5 (6.9–8.1) | OS 1 έτος: 70.0% DCR: 82.4% (14/17) |
| 10 | Gong 2016 (CGOG1001) | Trastuzumab + Oxa + Cap | 1η | 51 | 28.6 | 66.7% (34/51) | 1.9% (1/51) | 64.7% (33/51) | 19.6% (10/51) | 19.5 (15.5–26.0) | 9.2 (6.5–11.6) | |
| 11 | Kimura 2017 (JACCRO GC-06) | Trastuzumab + S-1 | 1η | 51 | 10.6 | 40.8% (20/49) | 4.1% (2/49) | 36.7% (18/49) | 42.9% (21/49) | 15.8 (9.2–20.4) | 5.1 (3.8–5.6) | DCR: 83.7% (41/49) |
| 12 | Kagawa 2017 (DASH) | Trastuzumab + Doc + S-1 | 1η | 23 | | 39.1 (9/23) | 4.3% (1/23) | 34.8% (8/23) | 34.8% (8/23) | 17.5 (11.9–31.9) | 6.7 (4.1–10.1) | DCR: 73.9% (17/23) |
| 13 | Chin 2018 (HIGHSOX) | Trastuzumab + S-1 + Oxa | 1η | 75 | | 65.2% (43/66) | | | | 20.6 (14.8–30.6) | 9.4 (7.4–14.7) | DCR: 89.4% (59/66) |
| 14 | Miura 2018 (WJOG7212G) | Trastuzumab + S-1 + Cis | 1η | 44 | 19.3 | 61.4% (27/44) | 4.5% (2/44) | 56.8% (25/44) | 20.5% (9/44) | 16.5 (14.3–21.6) | 5.9 (5.0–9.3) | |
| 15 | Roviello 2018 | Trastuzumab + Doc + Oxa + 5FU | 1η | 15 | 15.9 | 60% (9/15) | 13.3% (2/15) | 46.7% (7/15) | 26.7% (4/15) | 19.4 (8.9–21.1) | 9.2 (4.4–10.1) | |

Πίνακας 7. Δεδομένα αποτελεσματικότητας συμπεριληφθεισών μελετών (συνέχεια)

F/U: follow up, ORR: overall response rate, CR: complete response, PR: partial response, SD: stable disease, OS: overall survival, PFS: progression free survival, TTP: time to progression,

DCR: disease control rate, vs: versus, μ/δ: μη διαθέσιμο, ΧΜΘ: χημειοθεραπείες.

Cis: cisplatin, Cap: capecitabine, Pac: paclitaxel, 5FU: 5-fluorouracil, Iri: irinotecan, Oxa: oxaliplatin, Doc: docetaxel, Epi: epirubicin

Τα ORR, CR, PR, SD, DCR και CBR είναι ποσοστά % με εντός παρενθέσεως τον αριθμό των ασθενών με συμβάν προς το σύνολο των ασθενών που αξιολογήθηκαν (n/N).

Τα F/U, OS, PFS, TTP είναι διάμεσες τιμές σε μήνες (εκτός αν αναφέρεται διαφορετικά) με τα 95% διαστήματα εμπιστοσύνης εντός παρενθέσεως.

| a/a | Συγγραφέας Έτος Ονομασία | Θεραπευτικά σχήματα | Γραμμή | Αριθμός ασθενών | F/U | ORR | CR | PR | SD | OS | PFS | Άλλες εκβάσεις |
|-----|---------------------------|---|--------|-----------------|------|-------------------|-------------|---------------|---------------|---------------------|---|--------------------|
| 16 | Mondaca 2018 | Trastuzumab + Cis + 5FU + τροποποιημένο Doc | 1η | 26 | 25.4 | 65% (17/26) | 4% (1/26) | 62% (16/26) | 23% (6/26) | 24.9 (14.4–42.5) | 13 (6.4–20.7) | |
| 17 | Ryu 2015 | Trastuzumab + Cap+ Oxa | 1η | 55 | 13.8 | 68% (37/55) | 4% (2/55) | 64% (35/55) | 21% (12/55) | 21.0 (6.4–35.7) | 9.8 (7.0–12.6) | DCR: 89% (49/55) |
| 18 | Kim 2015 | Trastuzumab + low-dose Cap | 1η | 20 | 16.0 | 40% (8/20) | 0% (0/20) | 40% (8/20) | 40% (8/20) | 9.3 (4.0–14.6) | 5.2 (1.9–8.4) | |
| 19 | Wang 2018 | Trastuzumab + Cap+ Doc | 1η | 64 | | 67.8% (40/59) | 8.5% (5/59) | 59.3% (35/59) | | 20.9 (15.1–33) | 8.1 (5.6–12.8) | |
| 20 | Kurokawa 2014 (HERBIS–1) | Trastuzumab + S–1 + Cis | ≥1η | 54 | 13.5 | 68% (36/53) | 4% (2/53) | 64% (34/53) | 26% (14/53) | 16.0 (13.3– μδ) | 7.8 (6.0–8.8) | TTP: 5.7 (4.2–7.1) |
| 21 | Enzinger 2015 | Trastuzumab + Cap + Oxa + bevacizumab | ≥1η | 35 | | 76.5% (26/34) | 5.9% (2/34) | 70.6% (24/34) | | 26.92 (11.3–36.36) | 13.93 (5–22.33) | |
| 22 | Makiyama 2018 (WJOG7112G) | Trastuzumab + Pac vs Pac | 2η | 44 vs 45 | | 33.3% vs 31.6% NS | | | | 10.2 vs 9.95 p=0.20 | 3.6 (2.76–4.53) vs 3.1 (2.86–3.48) p=0.33 | |
| 23 | Sugimoto 2016 (HERBIS–5) | Trastuzumab + Iri | 2η | 30 | | 20.7% (6/29) | | | 44.8% (13/29) | 7.5 | 3.7 | DCR: 65.5% (19/29) |
| 24 | Horita 2017 | Trastuzumab + Pac | 2η | 28 | | 21.4% (6/28) | 0% (0/28) | 21.4% (6/28) | 28.5% (8/28) | 9.6 (2.3–16.9) | 4.6 (2.2–7.0) | |
| 25 | Takahide 2017 | Trastuzumab + Iri | 2η | 16 | | 7% (1/15) | | | 46% (7/15) | 9.7 (8.2–11.2) | 2.4 (0.0–5.2) | DCR: 53% (8/15) |

Πίνακας 7. Δεδομένα αποτελεσματικότητας συμπεριληφθεισών μελετών (συνέχεια)

F/U: follow up, ORR: overall response rate, CR: complete response, PR: partial response, SD: stable disease, OS: overall survival, PFS: progression free survival, TTP: time to progression, DCR: disease control rate, vs: versus, μδ: μη διαθέσιμο, ΧΜΘ: χημειοθεραπείες.

Cis: cisplatin, Cap: capecitabine, Pac: paclitaxel, 5FU: 5-fluorouracil, Iri: irinotecan, Oxa: oxaliplatin, Doc: docetaxel, Epi: epirubicin

Τα ORR, CR, PR, SD, DCR και CBR είναι ποσοστά % με εντός παρενθέσεως τον αριθμό των ασθενών με συμβάν προς το σύνολο των ασθενών που αξιολογήθηκαν (n/N).

Τα F/U, OS, PFS, TTP είναι διάμεσες τιμές σε μήνες (εκτός αν αναφέρεται διαφορετικά) με τα 95% διαστήματα εμπιστοσύνης εντός παρενθέσεως.

| a/a | Συγγραφέας Έτος Ονομασία | Θεραπευτικά σχήματα | Γραμμή | Αριθμός ασθενών | F/U | ORR | CR | PR | SD | OS | PFS | Άλλες εκβάσεις |
|-----|------------------------------|--|--------|------------------|--------------------|--|------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|---|--|---|
| 26 | Nishikawa 2016 (JFMC45–1102) | Trastuzumab + Pac | ≥2η | 47 | | 37% (17/46) | 2.2% (1/46) | 34.8% (16/46) | 45.7% (21/46) | 17.1 (13.5–18.6) | 5.1 (3.8–6.5) | |
| 27 | Li 2016 | Trastuzumab + ΧΜΘ vs ΧΜΘ | ≥2η | 84 | 6.33 vs 8.75 | 9.3% (3/32) vs 3.7% (1/27) NS | 0% (0/32) vs 0% (0/27) | 9.3% (3/32) vs 3.7% (1/27) | 40.6% (13/32) vs 29.6% (8/27) | 10.5 vs 6.5 p=0.172 | 3.1 (1.3–4.8) vs 2.0 (1.7–3.3) p=0.008 | DCR: 50% (16/32) vs 33.3% (9/27) NS |
| 28 | Thuss–Patience 2017 (GATSBY) | Trastuzumab emtasine vs taxane | 2η | 228 vs 117 | 17.5 vs 15.4 | 20.6% (42/204) vs 19.6% (20/102) p=0.84 | | | | 7.9 (6.7–9.5) vs 8.6 (7.1–11.2) p=0.86 | 2.7 (1.6–2.7) vs 2.9 (2.8–4.0) p=0.31 | |
| 29 | Kang 2014 (JOSHUA) | Pertuzumab ¹ + Trastuzumab + Cis + Cap vs Pertuzumab ² + Trastuzumab + Cis + Cap | 1η | 15 vs 15 | 9.36 vs 8.66 | 85.7% (12/14) vs 54.5% (6/11) | 0% (0/14) vs 0% (0/11) | 85.7% (12/14) vs 54.5% (6/11) | 14.3% (2/14) vs 27.3% (3/11) | | | |
| 30 | Taberero 2018 (JACOB) | Pertuzumab + Trastuzumab + Cis + Cap/5FU vs placebo + Trastuzumab + Cis + Cap/5FU | 1η | 388 vs 392 | 24.4 vs 25.0 | 56.7% vs 48.3% p=0.026 | | | | 17.5 (16.2–19.3) vs 14.2 (12.9–15.5) p=0.057 | 8.5 (8.2–9.7) vs 7.0 (6.4–8.2) p=0.0001 | CBR: 84.6% vs 81.3% |

Πίνακας 7. Δεδομένα αποτελεσματικότητας συμπεριληφθεισών μελετών (συνέχεια)

F/U: follow up, ORR: overall response rate, CR: complete response, PR: partial response, SD: stable disease, OS: overall survival, PFS: progression free survival, TTP: time to progression, DCR: disease control rate, vs: versus, μ/δ: μη διαθέσιμο, ΧΜΘ: χημειοθεραπείες.

Cis: cisplatin, Cap: capecitabine, Pac: paclitaxel, 5FU: 5-fluorouracil, Iri: irinotecan, Oxa: oxaliplatin, Doc: docetaxel, Epi: epirubicin

Τα ORR, CR, PR, SD, DCR και CBR είναι ποσοστά % με εντός παρενθέσεως τον αριθμό των ασθενών με συμβάν προς το σύνολο των ασθενών που αξιολογήθηκαν (n/N).

Τα F/U, OS, PFS, TTP είναι διάμεσες τιμές σε μήνες (εκτός αν αναφέρεται διαφορετικά) με τα 95% διαστήματα εμπιστοσύνης εντός παρενθέσεως.

¹840mg αρχικά και μετά 420mg/3 εβδ. ²840mg ανά 3 εβδ.

| a/a | Συγγραφέας Έτος Ονομασία | Θεραπευτικά σχήματα | Γραμμή | Αριθμός ασθενών | F/U | ORR | CR | PR | SD | OS | PFS | Άλλες εκβάσεις |
|-----|-----------------------------|---|--------|-----------------|-----|---|--------------------------|-------------------------------|------------------------------|---|--|-------------------------------------|
| 31 | Denlinger 2016 | MM-111 + Pac + Trastuzumab vs Pac + Trastuzumab | 2η | 88 | | | | | | 8.02 vs 14.02 p=0.045 | 2.4 vs 5.8 p=0.01 | |
| 32 | Alsina 2018 | MCLA-128 | ≥2η | 26 | | 4% (1/25) | 4% (1/25) | 0% (0/25) | 36% (9/25) | | | CBR: 4% (6/25) |
| 33 | Catenacci 2018 | margetuximab + pembrolizumab | ≥2η | 48 | | 18.4% (7/38) | 0% (0/38) | 18.4% (7/38) | 28.9% (11/38) | | | DCR: 47.3% (18/38) |
| 34 | Bang 2017 | margetuximab | ≥2η | 20 | | 10% (2/20) | 0% (0/20) | 10% (2/20) | | | | |
| 35 | Galsky 2012 | lapatinib | 2η | 13 | | 7.69% (1/13) | 7.69% (1/13) | 0% (0/13) | 23.07% (3/13) | | | |
| 36 | Lorenzen 2015 | lapatinib + Cap vs lapatinib | ≥2η | 18 vs 19 | | 11% (2/18) vs 0% (0/19) | 0% (0/18) vs 0% (0/19) | 11% (2/18) vs 0% (0/19) | 6% (1/18) vs 10% (2/19) | μ/δ vs 142 ημ. | 47 ημ. (40-83) vs 41ημ. (37-50) | TTP: 83 ημ (42-86) vs 42 ημ (38-61) |
| 37 | Hecht 2015 (TRIO-013/LOGIC) | Cap + Oxa + lapatinib vs Cap + Oxa + placebo | 1η | 272 vs 273 | 23 | 53% (131/249) vs 39% (93/238) p=0.0031 | 2% (6/249) vs 2% (4/238) | 50% (125/249) vs 37% (89/238) | 27% (68/249) vs 40% (95/238) | 12.2 (10.6-14.2) vs 10.5 (9.0-11.3) p=0.3492 | 6.0 (5.6-7.0) vs 5.4 (4.4- 5.7) p= 0.0381 | |

Πίνακας 7. Δεδομένα αποτελεσματικότητας συμπεριληφθεισών μελετών (συνέχεια)

F/U: follow up, ORR: overall response rate, CR: complete response, PR: partial response, SD: stable disease, OS: overall survival, PFS: progression free survival, TTP: time to progression,

DCR: disease control rate, vs: versus, μ/δ: μη διαθέσιμο, ΧΜΘ: χημειοθεραπείες.

Cis: cisplatin, Cap: capecitabine, Pac: paclitaxel, 5FU: 5-fluorouracil, Iri: irinotecan, Oxa: oxaliplatin, Doc: docetaxel, Epi: epirubicin

Τα ORR, CR, PR, SD, DCR και CBR είναι ποσοστά % με εντός παρενθέσεως τον αριθμό των ασθενών με συμβάν προς το σύνολο των ασθενών που αξιολογήθηκαν (n/N).

Τα F/U, OS, PFS, TTP είναι διάμεσες τιμές σε μήνες (εκτός αν αναφέρεται διαφορετικά) με τα 95% διαστήματα εμπιστοσύνης εντός παρενθέσεως.

| a/a | Συγγραφέας Έτος Ονομασία | Θεραπευτικά σχήματα | Γραμμή | Αριθμός ασθενών | F/U | ORR | CR | PR | SD | OS | PFS | Άλλες εκβάσεις |
|-----|----------------------------|--|--------|------------------|--------------------|--|------------------------------------|--|-----------------|--|---|---|
| 38 | Moehler 2018 (EORTC 40071) | lapatinib + Epi + Cis + 5FU/Cap vs placebo + Epi + Cis + 5FU/Cap | 1η | 14 vs 14 | 27.5 vs 29.3 | 42.9% (6/14) vs 21.4% (3/14) | 0% (0/14) vs 0% (0/14) | 42.9% (6/14) vs 21.4% (3/14) | | 13.8 vs 10.1 NS | 8.0 vs 5.9 NS | |
| 39 | Satoh 2014 (TYTAN) | lapatinib + Pac vs Pac | 2η | 132 vs 129 | | 27% (35/132) vs 9% (11/129) p<0.001 | | | | 11.0 9.5–14.5) vs 8.9 (7.4–11.1) p=0.1044 | 5.4 (3.9–5.7) vs 4.4 (3.7–5.6) p=0.244 | TTP: 5.5 (3.9–5.8) vs 4.4 (3.7– 5.6) NS |
| 40 | Oh 2016 | dacomitinib | ≥2η | 27 | 7.1 | 7.4% (2/27) | 0% (0/27) | 7.4% (2/27) | 33.3% (9/27) | 7.1 (4.4–9.8) | 2.1 (2.3–3.4) | DCR: 40.7% (11/27) |
| 41 | Astrazeneca 2014 (SAGE) | AZD8931 + Pac vs placebo + Pac | ≥2η | 39 | | 23.1% (3/13) vs 0% (0/12) | 0% (0/13) vs 0% (0/12) | 23.1% (3/13) vs 0% (0/12) | | | 3.7 (1.2–5.3) vs 3.5 (1.7–5.1) | NS διαφορά μέγεθος όγκου στις 8 εβδ. |
| 42 | Sanchez–Vega 2018 | afatinib vs afatinib + Trastuzumab | ≥2η | 20 vs 12 | | 10% (2/20) vs 8% (1/12) | 0% (0/20) vs 0% (0/12) | 10% (2/20) vs 8% (1/12) | | 7 (3–11) vs μ/δ | 2 (1.8–3.51) vs μ/δ | |

Πίνακας 7. Δεδομένα αποτελεσματικότητας συμπεριληφθεισών μελετών (συνέχεια)

F/U: follow up, ORR: overall response rate, CR: complete response, PR: partial response, SD: stable disease, OS: overall survival, PFS: progression free survival, TTP: time to progression, DCR: disease control rate, vs: versus, μ/δ: μη διαθέσιμο, ΧΜΘ: χημειοθεραπείες.

Cis: cisplatin, Cap: capecitabine, Pac: paclitaxel, 5FU: 5-fluorouracil, Iri: irinotecan, Oxa: oxaliplatin, Doc: docetaxel, Epi: epirubicin

Τα ORR, CR, PR, SD, DCR και CBR είναι ποσοστά % με εντός παρενθέσεως τον αριθμό των ασθενών με συμβάν προς το σύνολο των ασθενών που αξιολογήθηκαν (n/N).

Τα F/U, OS, PFS, TTP είναι διάμεσες τιμές σε μήνες (εκτός αν αναφέρεται διαφορετικά) με τα 95% διαστήματα εμπιστοσύνης εντός παρενθέσεως.

| a/a | Συγγραφέας Έτος Ονομασία | Θεραπευτικά σχήματα | Δεδομένα ασφάλειας |
|-----|--------------------------|--|--|
| 1 | Li 2017 | Trastuzumab + διάφορες ΧΜΘ | Grade 3-4 AEs (>10%): λευκοπενία: 20 (18.7%), ουδετεροπενία 20% (18.7%). Καμία καρδιακή ανεπάρκεια, αρρυθμία ή άλλο καρδιακό ΑΕ. Κανένας σχετιζόμενος με θεραπεία θάνατος. Ένας ασθενής διέκοψε την θεραπεία λόγω ασυμπτωματικής πτώσης του κλάσματος εξώθησης. |
| 2 | Al-Batran 2017 (HERMES) | Trastuzumab + διάφορες ΧΜΘ | Συχνότερα AEs (κάθε βαθμού): διάρροια (9%), ναυτία (7%), καταβολή (6%). Συχνότερα grade 3/4 AEs: γενική επιδείνωση υγείας (2%), έμετοι (1%), διάρροια (1%) |
| 3 | Qiu 2013 | Trastuzumab + ΧΜΘ vs ΧΜΘ | Grade 3/4 AEs (>10%): λευκοπενία 12 (23.5%) έναντι 10 (21.3%), ουδετεροπενία 10 (19.6%) έναντι 9 (19.1%), ναυτία 6 (11.8%) έναντι 5 (10.6%), έμετοι 7 (13.7%) έναντι 6 (12.8%). Καμία καρδιακή ανεπάρκεια. |
| 4 | Bang 2010 (TOGA) | Trastuzumab + Cis + Cap/5FU vs Cis + Cap/5FU | Συχνότερα AEs: ναυτία 67% έναντι 63%, έμετοι 50% έναντι 46%, ουδετεροπενία 53% έναντι 57%. AEs grade 3/4: 68% έναντι 68%. ΣΑΕ: 32% έναντι 28%. Θάνατοι λόγω θεραπείας: 10 έναντι 3 (3% έναντι 1%). Σπάνια τα καρδιακά AEs, χωρίς διαφορά ανάμεσα στις ομάδες (17 [6%] έναντι 18 [6%]). Χαμηλή συχνότητα καρδιακής ανεπάρκειας (<1%), ένας έναντι δύο ασθενών |
| 5 | Shah 2017 (HELOISE) | Trastuzumab + Cis + Cap/5FU vs high dose Trastuzumab + Cis + Cap/5FU | Grade ≥3 AEs: 74 (59.7%) έναντι 75 (61.0%). SAEs: 30 (24.2%) έναντι 35 (28.5%). Καρδιακά SAEs: 3 (2.4%) έναντι 4 (3.3%). Καμία περίπτωση ΚΑ. Θάνατοι λόγω AEs: 7 (5.6%) έναντι 10 (8.1%). Διακοπή θεραπείας λόγω AEs: 9 (7.3%) έναντι 18 (14.6%). |
| 6 | Gravalos 2011 | Trastuzumab + Cis | AEs grade 3: καταβολή 27%, ουδετεροπενία 18%, ανορεξία 14%, διάρροια 9%, κοιλιακό άλγος 9%, λοιμώξεις 4.5%, έμετοι 4.5%. AEs grade 4: 0%. Κανένας θάνατος από θεραπεία. Ένα καρδιακό συμβάν - grade 2 κολπική μαρμαρυγή. |
| 7 | Meulendijks 2015 | Trastuzumab + bevacizumab + Doc + Oxa + Cap | Συχνότερα (>10%) grade ≥ 3 AEs: λευκοπενία (16%), ουδετεροπενία (16%), διάρροια (16%), υπέρταση (16%). 21 SAEs σε 15 ασθενείς (60%), κυρίως διάρροια (16%) και ναυτία/έμετοι (16%). Ένα grade 4 ΑΕ ήταν διάτρηση σιγμοειδούς που κατέληξε σε κολεκτομή. Κανένας θάνατος σχετιζόμενος με την θεραπεία. Τρεις (12%) διέκοψαν την θεραπεία λόγω AEs. Καμία κλινικά ΚΑ. |
| 8 | Chua 2015 | Trastuzumab + Cis + S-1 | Grade 3/4 AEs (>10%): ουδετεροπενία (23.3%), χαμηλά ουδετερόφιλα (20%), διάρροια (16.7%), βλεννογονιτίδα/στοματίτιδα (13.3%). Έξι διέκοψαν την θεραπεία λόγω AEs. 30 SAE, δύο εξ αυτών θανατηφόρα. Δύο καρδιακά AEs, χωρίς να οδηγήσουν σε μόνιμη διακοπή θεραπείας ή θάνατο. Καμία ΚΑ ή θανατηφόρα καρδιοτοξικότητα |
| 9 | Kataoka 2016 | Trastuzumab + S-1 + Cis | AEs: grade 3-4 λευκοπενία (25%), ουδετεροπενία (30%), αναιμία (15%) και grade 3 θρομβοπενία (10%), ναυτία (15%), ανορεξία (30%), καταβολή (20%), διάρροια (15%). Κανένας θάνατος σχετιζόμενος με την θεραπεία. |

Πίνακας 8. Δεδομένα ασφάλειας συμπεριληφθεισών μελετών.

Cis: cisplatin, Cap: capecitabine, Pac: paclitaxel, 5FU: 5-fluorouracil, Iri: irinotecan, Oxa: oxaliplatin, Doc: docetaxel, Epi: epirubicin, ΧΜΘ: χημειοθεραπείες
 ΑΕ: Adverse Event (ανεπιθύμητο συμβάν), SAE: Serious Adverse Event (σοβαρό ανεπιθύμητο συμβάν), ΚΑ: καρδιακή ανεπάρκεια, μ/δ: μη διαθέσιμο

| a/a | Συγγραφέας Έτος Ονομασία | Θεραπευτικά σχήματα | Δεδομένα ασφάλειας |
|-----|----------------------------|---|--|
| 10 | Gong 2016 (CGOG1001) | Trastuzumab + Oxa + Cap | Grade 3/4 AEs: θρομβοπενία (21.6%), ουδετεροπενία (13.7%), αναιμία (5.9%) και λευκοπενία (3.9%). Ναυτία/έμετοι (3.9%), διάρροια (3.9%), σύνδρομο παλάμης-πέλματος (3.9%) και νευροτοξικότητα (3.9 %) ήταν τα συχνότερα μη-αιματολογικά grade 3-4 AE. 8 SAEs. Καμία ΚΑ. Ένας ασθενής πέθανε από σηπτικό σοκ. |
| 11 | Kimura 2017 (JACCRO GC-06) | Trastuzumab + S-1 | Συχνότερα (>10%) grade \geq 3 AEs: λευκοπενία (10%), ουδετεροπενία (12%), αναιμία (24%), διάρροια (10%), ανορεξία (12%). Καμία ΚΑ. Ένας πιθανά σχετιζόμενος με την θεραπεία θάνατος. |
| 12 | Kagawa 2017 (DASH) | Trastuzumab + Doc + S-1 | Grade 3/4 AEs (>10%): λευκοπενία (39%), ουδετεροπενία (30.4%). Κανένας θάνατος από την θεραπεία. SAEs: μ/δ. Διακοπή θεραπείας λόγω AEs: μ/δ. Καρδιοτοξικότητα: μ/δ |
| 13 | Chin 2018 (HIGHSOX) | Trastuzumab + S-1 + Oxa | Grade 3-4 AEs: αισθητήριος νευροπάθεια (14.7%), ουδετεροπενία (9.3%), διάρροια (6.7%), αναιμία (6.7%). Κανένας θάνατος σχετιζόμενος με την θεραπεία |
| 14 | Miura 2018 (WJOG7212G) | Trastuzumab + S-1 + Cis | grade 3-4 AEs (>10%): ουδετεροπενία (29.5%), ανορεξία (25.0%), αναιμία (18.2%), καταβολή (13.6%), ναυτία (11.4%), διάρροια (11.4%), θρομβοπενία (11.4%), και υποαλβουμιναιμία (11.4%). εμπύρετος ουδετεροπενία σε δύο ασθενείς (4.5%). Ένας αιρινίδιος θάνατος σχετιζόμενος με την θεραπεία. |
| 15 | Roviello 2018 | Trastuzumab + Doc + Oxa + 5FU | Grade>3 AEs (>10%): ουδετεροπενία (20%), αναιμία (13.3%), ναυτία/έμετοι (13.3%). Καμία σοβαρή καρδιοτοξικότητα. |
| 16 | Mondaca 2018 | Trastuzumab + Cis + 5FU + τροποποιημένο Doc | Grade 3/4 AEs (>10%): ουδετεροπενία (42%), καταβολή (23%), υποκαλιαιμία (11.5%), αντίδραση υπερευαισθησίας (11.5%) αφυδάτωση (11.5%), λεμφοπενία (31%), αναιμία (27%) και υποφωσφαταιμία (15%). Καμία συμπτωματική ΚΑ. Καμία εμπύρετος ουδετεροπενία ή θάνατος λόγω της θεραπείας. Τρεις ασθενείς (11.5%) διέκοψαν την αγωγή λόγω τοξικότητας (δύο grade 3 αιμορραγίες πεπτικού, ένας λόγω ανορεξίας grade 2). |
| 17 | Ryu 2015 | Trastuzumab + Cap + Oxa | Συχνότερα grade 3-4 AEs: ουδετεροπενία (18%), αναιμία (11%), περιφερική νευροπάθεια (11%), καταβολή (5%). Καμία εμφάνιση ΚΑ. Ένας θάνατος σχετιζόμενος με την θεραπεία. |
| 18 | Kim 2015 | Trastuzumab + low-dose Cap | AEs Grade 3-4 (>10%): αναιμία (10%), ανορεξία (10%). Κανένας σχετιζόμενος με την θεραπεία θάνατος. Καμία καρδιοτοξικότητα από trastuzumab. |
| 19 | Wang 2018 | Trastuzumab + Cap+ Doc | Συχνότερα grade \geq 3 AEs: ουδετεροπενία (17.9%), λευκοπενία (19.4%), σύνδρομο παλαμών-πελμάτων (9%), εμπύρετος ουδετεροπενία (4.5%) και αναιμία (3%) |
| 20 | Kurokawa 2014 (HERBIS-1) | Trastuzumab + S-1 + Cis | Grade 3-4 AEs (>10%): ουδετεροπενία (36%), αναιμία (15%), ανορεξία (23%). Καμία ΚΑ. Ένας θάνατος σχετιζόμενος με την θεραπεία λόγω μυελοκαταστολής. |

Πίνακας 8. Δεδομένα ασφάλειας συμπεριληφθεισών μελετών (συνέχεια)

Cis: cisplatin, Cap: capecitabine, Pac: paclitaxel, 5FU: 5-fluorouracil, Iri: irinotecan, Oxa: oxaliplatin, Doc: docetaxel, Eri: epirubicin, ΧΜΘ: χημειοθεραπείες
AE: Adverse Event (ανεπιθύμητο συμβάν), SAE: Serious Adverse Event (σοβαρό ανεπιθύμητο συμβάν), ΚΑ: καρδιακή ανεπάρκεια, μ/δ: μη διαθέσιμο.

| a/a | Συγγραφέας Έτος Ονομασία | Θεραπευτικά σχήματα | Δεδομένα ασφάλειας |
|-----|------------------------------|---------------------------------------|---|
| 21 | Enzinger 2015 | Trastuzumab + Cap + Oxa + bevacizumab | (Δεδομένα για 30 ασθενείς). 16 χρειάστηκαν τροποποιήσεις δόσεων χημειοθεραπείας. AEs grade 3-4: περιφερική νευροπάθεια (10%), αιμορραγία (10%), θρομβοεμβολικά επεισόδια (6.7%), υπερτριγλυκεριδαμία (6.7%), υπέρταση (3.3%), διάρροια (3.3%). Ένας ασθενής πέθανε από καρδιακή προσβολή μετά 3 χρόνια υπό θεραπεία. |
| 22 | Makiyama 2018 (WJOG7112G) | Trastuzumab + Pac vs Pac | Ασφάλεια παρόμοια στις δύο ομάδες (δεν παρέχονται συγκεκριμένα δεδομένα) |
| 23 | Sugimoto 2016 (HERBIS-5) | Trastuzumab + Iri | Grade 3/4 AEs: ουδετεροπενία (24%), αναιμία (24%), λευκοπενία (21%), ανορεξία (11%), καταβολή (14%), υποαλβουμιναιμία (24%) και υποκαλιαιμία (14%). Ένας θάνατος σχετιζόμενος με την θεραπεία. |
| 24 | Horita 2017 | Trastuzumab + Pac | Grade 3/4 AEs: ουδετεροπενία (36%), λευκοπενία (21%), αναιμία (11%), ανορεξία (7%), εμπύρετος ουδετεροπενία (7%) |
| 25 | Takahide 2017 | Trastuzumab + Iri | Συχνότερα grade 3-4 AEs: ουδετεροπενία (40%), αναιμία (27%), ανορεξία (33%) και καταβολή (33%). |
| 26 | Nishikawa 2016 (JFMC45-1102) | Trastuzumab + Pac | Συχνότερα grade 3/4 AEs: ουδετεροπενία (32.6%), λευκοπενία (17.4%), αναιμία (15.2%), υποαλβουμιναιμία (8.7%), νευροπάθεια (6.5%). Τρία grade 5 AEs. Καμία κλινικά σημαντική καρδιοτοξικότητα. |
| 27 | Li 2016 | Trastuzumab + XMΘ vs XMΘ | AEs grade 3-4: 46.87% έναντι 33.3%. Καμία καρδιοτοξικότητα. Καμία διακοπή θεραπείας λόγω AE. Κανένας θάνατος λόγω θεραπείας |
| 28 | Thuss-Patience 2017 (GATSBY) | Trastuzumab emtasine vs taxane | Κάθε βαθμού AEs: 218 (97%) έναντι 108 (97%). Grade ≥ 3 AEs: 60% έναντι 70%. SAEs: 29% έναντι 28%. Συχνότερα grade ≥ 3 AEs: αναιμία (26%) και θρομβοκυτταροπενία (11%) έναντι ουδετεροπενίας (39%) και αναιμίας (18%). Συχνότερα SAEs: αναιμία (4%) και η αιμορραγία ανωτέρου πεπτικού (4%) έναντι πνευμονίας (4%) και εμπύρετο ουδετεροπενίας (4%). Διακοπή θεραπείας λόγω AEs: 31 (14%) έναντι 15 (14%). Θάνατοι λόγω AEs: 4% έναντι 4%. |

Πίνακας 8. Δεδομένα ασφάλειας συμπεριληφθεισών μελετών (συνέχεια)

Cis: cisplatin, Cap: capecitabine, Pac: paclitaxel, 5FU: 5-fluorouracil, Iri: irinotecan, Oxa: oxaliplatin, Doc: docetaxel, Eri: epirubicin, XMΘ: χημειοθεραπείες
 AE: Adverse Event (ανεπιθύμητο συμβάν), SAE: Serious Adverse Event (σοβαρό ανεπιθύμητο συμβάν), ΚΑ: καρδιακή ανεπάρκεια, μ/δ: μη διαθέσιμο.

| a/a | Συγγραφέας Έτος Ονομασία | Θεραπευτικά σχήματα | Δεδομένα ασφάλειας |
|-----|--------------------------|--|---|
| 29 | Kang 2014 (JOSHUA) | Pertuzumab ¹ + Trastuzumab + Cis + Cap vs pertuzumab ² + Trastuzumab + Cis + Cap | Η διάρροια συχνότερο ΑΕ (κυρίως grade 1–2) αλλά κανείς ασθενείς δεν διέκοψε θεραπεία λόγω αυτής. Grade ≥3 ΑΕs: 78 έναντι 60. 73% έναντι 67% των ασθενών είχαν τουλάχιστον ένα SAE. Ένα SAE (μυκητιασική πνευμονία) μη οφειλόμενο στην θεραπεία οδήγησε σε θάνατο. Καμία συμπτωματική καρδιακή ανεπάρκεια αλλά δύο ασθενείς παρουσίασαν ασυμπτωματική πτώση της κλάσματος εξώθησης |
| 30 | Taberbero 2018 (JACOB) | Pertuzumab + Trastuzumab + Cis + Cap/5FU vs placebo + Trastuzumab + Cis + Cap/5FU | grade ≥3 ΑΕs: 80% έναντι 73% (ουδετεροπενία: 30% έναντι 28%, αναιμία: 15% έναντι 17%, διάρροια: 13% έναντι 6%). SAEs: 45% έναντι 39% (διάρροια 4% έναντι 5%). Διακοπή θεραπείας λόγω ΑΕs: 12% έναντι 12%. Θάνατοι λόγω θεραπείας: 0 έναντι 7 (1.8%). 2 (1%) ασθενείς έναντι 1 (<1%) εμφάνισαν συμπτωματική ΚΑ. |
| 31 | Denlinger 2016 | MM–111 + Pac + Trastuzumab vs Pac + Trastuzumab | Συχνότερα (>15%) ΑΕs σε MM-111: διάρροια: 52.38%, αναιμία: 35.71%, ανορεξία: 40.48%, αλωπεκία: 42.86%, καταβολή: 33.33%, ναυτία: 26.19%, έμετοι: 30.95%, ουδετεροπενία: 16.67% και βήχας: 16.67%. SAEs: 45.24% έναντι 38.1%, άλλα ΑΕs: 92.6% έναντι 61.9%. (δεδομένα από clinicaltrials.gov). |
| 32 | Alsina 2018 | MCLA–128 | Συχνά ΑΕs: αντιδράσεις κατά την έγχυση (19%), διάρροια (17%), καταβολή(15%), ναυτία (6%), ανορεξία (5%). Grade 3-4 ΑΕs: 4 (4%). Κανένα κλινικά σημαντικό καρδιακό ΑΕ 1 θάνατος λόγω καρδιακής ανακοπής μετά από grade 4 αντίδραση υπερευαισθησίας |
| 33 | Catenacci 2018 | margetuximab + pembrolizumab | Η θεραπεία ήταν καλά ανεκτή, με μόνο ένα σχετιζόμενο με την θεραπεία SAE. |
| 34 | Bang 2017 | margetuximab | Βαθμού ≥3 ΑΕs: αντιδράσεις κατά την έγχυση 2%, μείωση λεμφοκυττάρων: 3%, αύξηση λιπάσης: 2%, αύξηση αμυλάσης: 3%, αύξηση αλκαλικής φωσφατάσης: 2%. 2 SAEs (αντιδράσεις έγχυσης) 2 ασθενείς διέκοψαν την θεραπεία λόγω ΑΕ Κανένα περιστατικό καρδιοτοξικότητας ή συμπτωματικής καρδιακής ανεπάρκειας. |
| 35 | Galsky 2012 | lapatinib | Μη διαθέσιμα για τους ασθενείς με ΓΚ/ΚΓΣ |
| 36 | Lorenzen 2015 | lapatinib + Cap vs lapatinib | grade ≥3 ΑΕs: 55.5% έναντι 52.6% (αναιμία 11% έναντι 11%, κόπωση 11% έναντι 5%, καταβολή 6% έναντι 11%). Διακοπή λόγω ΑΕs: 33.3% έναντι 26.3%. Καμία καρδιοτοξικότητα. Κανένας θάνατος οφειλόμενος στην θεραπεία. |

Πίνακας 8. Δεδομένα ασφάλειας συμπεριληφθεισών μελετών (συνέχεια)

Cis: cisplatin, Cap: capecitabine, Pac: paclitaxel, 5FU: 5-fluorouracil, Iri: irinotecan, Oxa: oxaliplatin, Doc: docetaxel, Eri: epirubicin, ΧΜΘ: χημειοθεραπείες

ΑΕ: Adverse Event (ανεπιθύμητο συμβάν), SAE: Serious Adverse Event (σοβαρό ανεπιθύμητο συμβάν), ΚΑ: καρδιακή ανεπάρκεια, μ/δ: μη διαθέσιμο

¹840mg αρχικά και μετά 420mg/3 εβδ. ²840mg ανά 3 εβδ.

| a/a | Συγγραφέας Έτος Ονομασία | Θεραπευτικά σχήματα | Δεδομένα ασφάλειας |
|-----|-----------------------------|--|---|
| 37 | Hecht 2015 (TRIO-013/LOGIC) | Cap + Oxa + lapatinib vs Cap + Oxa + placebo | AEs: 255 (94%) έναντι 236 (88%). Διάρροια σε 58% έναντι 29%. Grade ≥3 διάρροια: 12% έναντι 3%. SAEs: 72 (27%) έναντι 52 (19%). Διακοπή θεραπείας λόγω AEs: 57 (21%) έναντι 50 (19%). Θανατηφόρα SAEs: 15 (6%) έναντι 9 (3%) |
| 38 | Moehler 2018 (EORTC 40071) | lapatinib + Epi + Cis + 5FU/Cap vs placebo + Epi + Cis + 5FU/Cap | Τα AE βαθμού≥3 δεν ήταν συχνότερα στην ομάδα του lapatinib. Κανένα νέο θέμα ασφάλειας του φαρμάκου. Δεν αναφέρθηκαν θάνατοι από τοξικότητα. Καμία καρδιακή ανεπάρκεια. |
| 39 | Satoh 2014 (TYTAN) | lapatinib + Pac vs Pac | AEs grade ≥3: 84% έναντι 54%, SAEs: 26% έναντι 15%. Διακοπή θεραπείας λόγω AEs: 16% έναντι 9%. Θανατηφόρα SAEs: 9 έναντι 4. Τρία θανατηφόρα καρδιακά συμβάματα (1 έμφραγμα και 1 ανακοπή στο lapatinib, 1 οξεία καρδιακή ανεπάρκεια paclitaxel) |
| 40 | Oh 2016 | dacomitinib | Συχνότερα AEs: εξάνθημα (74%), διάρροια (67%), κόπωση (37%), στοματίτιδα (26%), ναυτία (26%). Grade 3/4 AEs: εξάνθημα (7%), διάρροια (4%), υπογλυκαιμία (4%), υπονατρίαμια (4%). Κανένας σχετιζόμενος με την θεραπεία θάνατος |
| 41 | Astrazeneca 2014 (SAGE) | AZD8931 + Pac vs placebo + Pac | AEs συχνότερα στην ομάδα του AZD893: διάρροια 61.5% έναντι 41.7%, ουδετεροπενία 46.2% έναντι 25.0%, στοματίτιδα 46.2% έναντι 8.3%, ανορεξία 46.2% έναντι 25.0%, υποαλβουμιναιμία 38.5% έναντι 25.0%, θάμβος όρασης 23.1% έναντι 0%. Υψηλότερη συχνότητα SAE στην ομάδα του AZD8931: 6/13 (46.15%) έναντι 3/12 (25%). 4 (30.8%) θάνατοι έναντι 2 (16.7%) (όχι οφειλόμενοι στην θεραπεία). Ένας (7.7%) ασθενής διέκοψε την θεραπεία με AZD8931 λόγω AE |
| 42 | Sanchez-Vega 2018 | afatinib vs afatinib + Trastuzumab | Grade 3 AEs (>5%): αναιμία (5%), ανορεξία (5%), αφυδάτωση (5%) έναντι αύξηση Cr (8%), αφυδάτωση (17%), κόπωση (17%), υποκαλιαιμία (17%), υποφωσφαταιμία (8%). Καμία grade 4 τοξικότητα και στις δύο ομάδες. |

Πίνακας 8. Δεδομένα ασφάλειας συμπεριληφθεισών μελετών (συνέχεια)

Cis: cisplatin, Cap: capecitabine, Pac: paclitaxel, 5FU: 5-fluorouracil, Iri: irinotecan, Oxa: oxaliplatin, Doc: docetaxel, Epi: epirubicin, XMΘ: χημειοθεραπείες
AE: Adverse Event (ανεπιθύμητο συμβάν), SAE: Serious Adverse Event (σοβαρό ανεπιθύμητο συμβάν), ΚΑ: καρδιακή ανεπάρκεια, μ/δ: μη διαθέσιμο.

4.3.3 Δεδομένα αποτελεσματικότητας και ασφάλειας

Τα δεδομένα αποτελεσματικότητας των αντι-HER2 θεραπειών στις μελέτες της ανασκόπησης μας παρουσιάζονται στον πίνακα 7 ενώ τα αντίστοιχα δεδομένα ασφάλειας στον πίνακα 8 και περιγράφονται ανά θεραπευτικό παράγοντα στην συνέχεια.

4.3.3.1 Trastuzumab

Συνολικά 27 μελέτες που εξέτασαν την χορήγηση trastuzumab σε ασθενείς με προχωρημένο ΓΚ/ΚΓΣ συμπεριλήφθηκαν στην ανασκόπηση μας. Η πλειοψηφία των μελετών αφορούσε την χορήγηση του trastuzumab αποκλειστικά ως θεραπεία 1^{ης} γραμμής (n=19), οι τέσσερις αποκλειστικά ως 2^{ης}, δύο ως 1^{ης} ή περαιτέρω και οι δύο ως 2^{ης} γραμμής ή μεγαλύτερης.

Θεραπίες 1^{ης} γραμμής

Σαφώς η σημαντικότερη από τις συμπεριληφθείσες μελέτες είναι η κλινική δοκιμή ToGA. Όπως έχει ήδη περιγραφεί, η ToGA εξέτασε την αποτελεσματικότητα του trastuzumab σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία με cisplatin και capecitabine (ή 5FU) σε σύγκριση με ομάδα ελέγχου που έλαβε μόνο χημειοθεραπεία. Η δοκιμή ανέδειξε στατιστικά σημαντική παράταση της OS, που αποτελούσε και το πρωτεύον καταληκτικό σημείο της, στους ασθενείς που έλαβαν trastuzumab. Συγκεκριμένα, η διάμεσος OS ήταν 13.8 μήνες (95% CI, 12–16) στους ασθενείς που έλαβαν trastuzumab και χημειοθεραπεία συγκριτικά με 11.1 μήνες (10–13) στους ασθενείς με χημειοθεραπεία μόνο (HR=0.74, 95% CI 0.60–0.91, p=0.0046) διαφορά που αντιστοιχεί σε 26% μείωση στον κίνδυνο θανάτου. Αντίστοιχα θετικά ήταν τα αποτελέσματα για την PFS, την TTP, την DoR και τα ποσοστά ανταπόκρισης των ασθενών όπως παρουσιάζεται αναλυτικά στον παρακάτω πίνακα.

| | Trastuzumab plus chemotherapy (n=294) | Chemotherapy alone (n=290) | Non-stratified effect size | | Odds ratio | p value |
|------------------------------------|---------------------------------------|----------------------------|----------------------------|---------|------------------|---------|
| | | | Hazard ratio (95% CI) | p value | | |
| Progression-free survival (months) | 6.7 (6-8) | 5.5 (5-6) | 0.71 (0.59-0.85) | 0.0002 | .. | .. |
| Time to progression (months) | 7.1 (6-8) | 5.6 (5-6) | 0.70 (0.58-0.85) | 0.0003 | .. | .. |
| Duration of response (months) | 6.9 (6-8)† | 4.8 (4-6)‡ | 0.54 (0.40-0.73) | <0.0001 | .. | .. |
| Tumour response | | | | | | |
| Overall tumour response rate | 139 (47%) | 100 (35%) | .. | .. | 1.70 (1.22-2.38) | 0.00175 |
| Complete response | 16 (5%) | 7 (2%) | .. | .. | 2.33 (0.94-5.74) | 0.05995 |
| Partial response | 123 (42%) | 93 (32%) | .. | .. | 1.52 (1.09-2.14) | 0.01455 |
| Stable disease | 93 (32%) | 101 (35%) | .. | .. | .. | .. |
| Progressive disease | 35 (12%) | 53 (18%) | .. | .. | .. | .. |
| Missing | 27 (9%) | 36 (12%) | .. | .. | .. | .. |

Πίνακας 9. Δεδομένα αποτελεσματικότητας της κλινικής δοκιμής ToGA. (Bang et al. 2010)

Όσο αφορά το προφίλ ασφάλειας, δεν υπήρξε διαφορά ανάμεσα στις ομάδες στην συνολική συχνότητα όλων των ανεπιθύμητων συμβάντων (AEs) αλλά και στην συχνότητα των AEs βαθμού 3 ή 4, εκτός από την διάρροια που ήταν συχνότερη στην ομάδα του trastuzumab (9% έναντι 4%). Σοβαρά ανεπιθύμητα συμβάντα (SAEs) αναφέρθηκαν στο 32% και 28%,

αντίστοιχα. Η θνητότητα που αποδόθηκε στην θεραπεία ήταν 3% (10 θάνατοι) στην ομάδα του trastuzumab έναντι 1% (τρεις θάνατοι) στην ομάδα της χημειοθεραπείας. Τα καρδιακά AEs ήταν σπάνια χωρίς διαφορά ανάμεσα στις δύο ομάδες [17 (6%) έναντι 18 (6%)] όπως και τα βαθμού 3 ή 4 καρδιακά AEs. Η συχνότητα της καρδιακής ανεπάρκειας ήταν μικρή και εμφανίστηκε σε λιγότερο από 1% των ασθενών.

Από τις υπόλοιπες 20 μελέτες του trastuzumab ως θεραπεία 1^{ης} γραμμής οι τρεις αποτελούν προοπτικές μελέτες παρατήρησης (observational studies) που εξέτασαν την αποτελεσματικότητα της χορήγησης του trastuzumab σε συνδυασμό με διάφορες χημειοθεραπείες (θέσεις 1-3 στους πίνακες 6-8). (Al-Batran et al. 2014, Li et al. 2018, Qiu et al. 2014) Μόνο η μία εξ αυτών περιλάμβανε ομάδα σύγκρισης. (Qiu et al. 2014) Τα αποτελέσματα τους ήταν γενικά συγκρίσιμα με της ToGA, με την OS να κυμαίνεται από 14.8 έως 16 μήνες και η PFS από 7.4 έως 7.7 μήνες, με καλό προφίλ ασφάλειας.

Από τις εναπομείναντες μελέτες, η HELOISE μια ανοικτή, τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή φάσεως 3, ερεύνησε την χορήγηση trastuzumab με cisplatin και φθοριοπυριμιδίνη στο κλασικό δοσολογικό σχήμα της TOGA έναντι υψηλής δόσης trastuzumab σε συνδυασμό με τα δύο αυτά χημειοθεραπευτικά. (Shah et al. 2017) Η μελέτη τερματίστηκε πρόωρα λόγω ματαιότητας (futility) και η στατιστική ανάλυση δεν ανέδειξε καμία σημαντική διαφορά στην OS, PFS και RR. Τα δεδομένα ασφάλειας ήταν παρόμοια ανάμεσα στις δύο ομάδες και ιδιαίτερα, τα καρδιακά SAEs ήταν παρόμοια σε συχνότητα χωρίς να παρατηρηθεί καμία περίπτωση συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας. Παρόλα αυτά οι θάνατοι λόγω AEs στην ομάδα της υψηλής δόσης ήταν περισσότεροι [7 (5.6%) έναντι 10 (8.1%)], όπως και οι περιπτώσεις διακοπής θεραπείας λόγω AEs [9 (7.3%) έναντι 18 (14.6%)].

Οι υπόλοιπες 16 μελέτες αποτελούν όλες ανοικτές δοκιμές ενός σκέλους που διερευνήσαν την δραστηριότητα του trastuzumab σε συνδυασμό με διάφορα χημειοθεραπευτικά σχήματα. Στις τρεις το αντίσωμα συνδυάστηκε με ένα χημειοθεραπευτικό παράγοντα (θέσεις 6,11,18 στους πίνακες 6-8) (Gravalos et al. 2011, Kimura et al. 2018, Kim et al. 2015), στις 10 με διπλό σχήμα (θέσεις 8-10,12-14,17,19-21) (Chin et al. 2018, Chua et al. 2015, Enzinger et al. 2015, Gong et al. 2016, Kagawa et al. 2018, Kataoka et al. 2016, Kurokawa et al. 2014, Miura et al. 2018, Ryu et al. 2015, Wang et al. 2018) και στις υπόλοιπες τρεις (θέσεις 7,15,16) με τριπλή χημειοθεραπεία (Meulendijks et al. 2016, Mondaca et al. 2019, Roviello et al. 2018). Τα χρησιμοποιηθέντα χημειοθεραπευτικά περιλάμβαναν πλατίνες (cisplatin, oxaliplatin), ταξάνες (docetaxel), φθοριοπυριμιδίνες (5FU, capecitabine) και S-1.

Τα δεδομένα αποτελεσματικότητας των μελετών αυτών παρουσιάζουν σημαντικές διαφορές, με τα ποσοστά ORR να κυμαίνονται από 31.8% έως 76.5%, με 0% έως 13.3% για τα ποσοστά CR και 27.3% έως 70.6% για την μερική ανταπόκριση (PR). Η διάμεσος OS κυμάνθηκε από 9.3 έως 26.92 μήνες και η PFS από 5.1 έως 13.93 μήνες.

Δύο από αυτές τις κλινικές δοκιμές (θέσεις 7,21), εξέτασαν την συγχορήγηση του trastuzumab με bevacizumab, έναν αντι-VEGF παράγοντα, σε συνδυασμό με διπλή ή τριπλή χημειοθεραπεία. (Enzinger et al. 2015, Meulendijks et al. 2016) Και στις δύο ανωτέρω δοκιμές η δραστηριότητα του trastuzumab σε συνδυασμό με bevacizumab και χημειοθεραπεία αποδείχθηκε ιδιαίτερα υψηλή με την OS να ανέρχεται στους 17.9 και 26.9 μήνες, την PFS στους 10.8 και 13.9 μήνες και την συνολική ανταπόκριση (ORR) να είναι 74% και 76.5%, με καλή ανοχή της θεραπείας και αποδεκτή τοξικότητα.

Θεραπείες 2^{ης} γραμμής

Έξι συνολικά μελέτες εξέτασαν την χορήγηση trastuzumab ως 2^{ης} ή μεγαλύτερης γραμμής θεραπεία.

Τέσσερις μικρού μεγέθους και μονού σκέλους, κλινικές δοκιμές φάσεως 2 εξέτασαν την δραστηριότητα του trastuzumab σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία με paclitaxel ή irinotecan σε ασθενείς με προχωρημένο ΓΚ/ΚΓΣ (θέσεις 23-26 στους πίνακες 6-8). (Horita et al. 2018, Nishikawa et al. 2017, Takahide et al. 2017, Sugimoto et al. 2016) Η διάμεσος OS κυμάνθηκε από 7.5 μήνες έως 17.1 μήνες, η PFS από 3.7 έως 5.1 μήνες και η ORR μεταξύ 7% και 37%.

Από τις υπόλοιπες δύο μελέτες, η μία αποτελούσε μια προοπτική μελέτη κοορτής (cohort study) σε ασθενείς που συνέχισαν το trastuzumab σε συνδυασμό με διάφορα χημειοθεραπευτικά σχήματα συγκριτικά με ασθενείς που έλαβαν χημειοθεραπεία μόνο, μετά από λήψη trastuzumab ως θεραπεία 1^{ης} γραμμής και πρόοδο της νόσου. Δεν υπήρξε στατιστικά σημαντική διαφορά στην OS και RR αλλά η PFS ήταν μεγαλύτερη (3.1 έναντι 2.0 μηνών, $p=0.008$). (Li et al. 2016). Τέλος, στην μελέτη των Makiyama και συν. (Makiyama et al. 2018) οι OS, PFS και RR δεν είχαν στατιστικά σημαντικές διαφορές ανάμεσα στην ομάδα που έλαβε trastuzumab και paclitaxel συγκριτικά με την ομάδα που έλαβε μόνο paclitaxel, ως θεραπεία 2^{ης} γραμμής μετά από πρόοδο της νόσου υπό trastuzumab.

Τα δεδομένα ασφάλειας των ανωτέρω μελετών αναφέρονται στον πίνακα 8.

4.3.3.2 *Trastuzumab emtansine (T-DM1)*

Η μελέτη GATSBY (Thuss-Patience et al. 2017), μια μεγάλη διεθνής, πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, ανοικτή κλινική δοκιμή φάσεως 2/3, εξέτασε την αποτελεσματικότητα του trastuzumab emtansine σε σύγκριση με την χημειοθεραπεία με ταξάνες ως θεραπεία 2^{ης} γραμμής σε ασθενείς με ανεγχείρητο/μεταστατικό ΓΚ/ΚΓΣ. Πρωτεύον καταληκτικό σημείο της συγκεκριμένης μελέτης αποτελούσε η OS. Η αγωγή με T-DM1 δεν έδειξε υπεροχή σε σχέση με την χημειοθεραπεία, με την διάμεση OS να είναι 7.9 μήνες (95% CI 6.7–9.5) για το T-DM1 και 8.6 μήνες (7.1–11.2) στην ομάδα των ταξανών (HR=1.15, 95% CI: 0.87–1.51, $p=0.86$). Αρνητικά ήταν και τα αποτελέσματα για την PFS, η οποία υπολογίστηκε σε 2.7 μήνες (95% CI 1.6–2.7) και 2.9 μήνες (2.8–4.0) (HR=1.13, 95% CI: 0.89–1.43, $p=0.31$), αντίστοιχα, καθώς και για τα υπόλοιπα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία όπως ORR, DoR αλλά και τα PROs.

Όσο αφορά την ασφάλεια, η ομάδα του trastuzumab emtansine είχε μικρότερη συχνότητα AEs βαθμού ≥ 3 (60% σε σχέση με 70% στις ταξάνες). Παρόλα αυτά η συχνότητα των SAEs, των θανατηφόρων AEs, και των AEs που κατέληξαν σε διακοπή της θεραπείας ήταν παρόμοιες ανάμεσα στις δύο ομάδες (πίνακας 10). Τα συχνότερα AEs βαθμού ≥ 3 στο trastuzumab emtansine ήταν η αναιμία [59 περιπτώσεις (26%)] και η θρομβοπενία [25 (11%)] ενώ στις ταξάνες ήταν η ουδετεροπενία [43 (39%)] και η αναιμία [20 (18%)]. Τα συχνότερα SAEs ήταν η αναιμία [8 (4%)] και η αιμορραγία ανωτέρου πεπτικού [8 (4%)] συγκριτικά με την πνευμονία [4 (4%)] και την εμπύρετο ουδετεροπενία [4 (4%)] στην ομάδα της ταξάνης. Ένας από τους τέσσερις θανάτους λόγω AEs στην ομάδα των ταξανών θεωρήθηκε σχετιζόμενος με την θεραπεία καθώς και ένας από τους οκτώ θανάτους στην ομάδα του T-DM1.

| | Taxane (n=111) | Trastuzumab emtansine 2-4 mg/kg weekly (n=224) |
|--|-------------------|--|
| Any-grade adverse events | 108 (97%) | 218 (97%) |
| Grade ≥ 3 adverse events | 78 (70%) | 134 (60%) |
| Serious adverse events | 31 (28%) | 65 (29%) |
| Adverse events leading to treatment discontinuation | 15 (14%) | 31 (14%) |
| Adverse events leading to death* | 4 (4%) | 8 (4%) |

Πίνακας 10. Συχνότητες AEs και SAEs στην μελέτη GATSBY. (Thuss-Patience et al. 2017)

4.3.3.3 Pertuzumab

Δύο κλινικές δοκιμές που αξιολόγησαν την χρήση του pertuzumab συμπεριλήφθηκαν. Η μελέτη φάσεως 2 JOSHUA εξέτασε δύο δοσολογικά σχήματα χορήγησης pertuzumab (σχήμα A: 840mg αρχικά και μετά 420mg κάθε 3 εβδομάδες και σχήμα B: 840mg κάθε τρεις εβδομάδες) σε συνδυασμό με trastuzumab, cisplatin και capecitabine ως θεραπεία 1^{ης} γραμμής ή μεγαλύτερης σε μικρό αριθμό ασθενών (n=30) με HER2+ προχωρημένο ΓΚ/ΚΓΣ, προκειμένου να καθορίσει το βέλτιστο από φαρμακοκινητικής πλευράς σχήμα. (Kang et al. 2014) Αναφορικά με την αποτελεσματικότητα, η αγωγή με pertuzumab πέτυχε υψηλά ποσοστά PR (85.7% στο σχήμα A και 54.5% στο σχήμα B) και SD (14.3% και 27.3%, αντίστοιχα) αλλά καμία CR. Η διάρροια ήταν το συχνότερο AE (κυρίως grade 1–2) αλλά κανείς ασθενείς δεν διέκοψε την θεραπεία λόγω αυτής. Ο αριθμός των βαθμού ≥ 3 AEs ήταν παρόμοιος στις δύο ομάδες (78 έναντι 60) ενώ το 73% και 67% των ασθενών, αντίστοιχα, είχαν τουλάχιστον ένα SAE. Ένα SAE, (μυκητιασική πνευμονία) μη οφειλόμενη στην θεραπεία, οδήγησε σε θάνατο. Δεν παρατηρήθηκε καμία συμπτωματική καρδιακή ανεπάρκεια αλλά δύο ασθενείς παρουσίασαν ασυμπτωματική πτώση του κλάσματος εξώθησης.

Η JACOB, μια διπλή-τυφλή, ελεγχόμενη με placebo, τυχαιοποιημένη, πολυκεντρική, φάσεως 3 κλινική δοκιμή συνέκρινε την αποτελεσματικότητα και ασφάλεια του pertuzumab (στο δοσολογικό σχήμα που προέκυψε από την JOSHUA) σε συνδυασμό με trastuzumab και χημειοθεραπεία έναντι του placebo με trastuzumab και χημειοθεραπεία, σε πρωτοθεραπευόμενους ασθενείς με μεταστατικό ΓΚ/ΚΓΣ. (Tabertero et al. 2018) Η μελέτη δεν ανέδειξε σημαντική βελτίωση της συνολικής επιβίωσης στην ομάδα του pertuzumab συγκριτικά με τη ομάδα του placebo [διάμεση OS 17.5 μήνες (95% CI 16.2–19.3) στην ομάδα του pertuzumab συγκριτικά με 14.2 μήνες (12.9–15.5) στην ομάδα ελέγχου, HR=0.84, p=0.057]. Παρόλα αυτά, υπήρξε στατιστικά σημαντική διαφορά στην PFS [8.5 μήνες (8.2–9.7) έναντι 7.0 μήνες (6.4–8.2), HR=0.73, p=0.0001] και στο ORR [56.7% (95% CI 51.3–62.0) έναντι 48.3% (43.0–53.7), p=0.026].

Γενικά δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές στα δεδομένα ασφάλειας ανάμεσα στις δύο ομάδες της μελέτης. SAEs προέκυψαν στο 45% των ασθενών στην ομάδα του pertuzumab έναντι 39% στην ομάδα placebo και τα βαθμού 3–5 AEs ανήλθαν σε 80% και 73%, αντίστοιχα. Η διάρροια ήταν το συχνότερο SAE και στις δυο ομάδες (4% και 5%). Κανένας ασθενείς δεν διέκοψε την θεραπεία λόγω διάρροιας αλλά διακοπή της θεραπείας λόγω άλλων AEs παρατηρήθηκε στο 12% των ασθενών και στις δύο ομάδες. Επτά θάνατοι θεωρήθηκαν

σχετιζόμενοι με την θεραπεία και όλοι αφορούσαν ασθενείς στην ομάδα ελέγχου. Αναφορικά με την καρδιακή τοξικότητα, δύο ασθενείς στην ομάδα του pertuzumab και ένας στην ομάδα ελέγχου παρουσίασαν συμπτωματική καρδιακή ανεπάρκεια.

4.3.3.4 MM-111

Στην κλινική δοκιμή φάσεως 2 των Delniger και συν, (Denlinger et al. 2016) μελετήθηκε ο συνδυασμός του MM-111 με trastuzumab και paclitaxel (ομάδα A) σε σχέση με την χορήγηση trastuzumab και paclitaxel (ομάδα B). Η μελέτη τερματίστηκε πρόωρα μετά από απόφαση της εποπτεύουσας επιτροπής λόγω προφανούς έλλειψης αποτελεσματικότητας.

Συγκεκριμένα, η διάμεση PFS ήταν 2.4 μήνες [9.6 εβδομάδες (95% CI, 8.0-15.7)] για την ομάδα του MM-111 και 5.8 μήνες [23.3 εβδομάδες (95% CI, 12.1-27.0)] για την ομάδα B (HR=2.08, p=0.010). Η διάμεση OS ήταν 8.02 μήνες [32.1 εβδ. (95% CI, 20.4-48.0)] και 14.02 μήνες [56.1 εβδ. (95% CI, 40.7-NR)], αντίστοιχα (HR=2.12, p=0.045).

Όσο αφορά την ασφάλεια, τα σοβαρά ανεπιθύμητα συμβάντα και γενικά τα AEs ήταν σημαντικά περισσότερα στην ομάδα του MM-111. Παρόλα αυτά δεν εντοπίστηκαν από την εποπτεύουσα επιτροπή καινούργια ζητήματα ασφαλείας (safety signals) του φαρμάκου.

4.3.3.5 MCLA-128

Σε μία δοκιμή φάσεως 1/2 το ανώτερο αντίσωμα δοκιμάστηκε και σε ομάδα ασθενών με μεταστατικό ΓΚ/ΚΓΣ ως μονοθεραπεία 2^{ης} ή περαιτέρω γραμμής. Ένας από τους 25 (4%) ασθενείς παρουσίασε CR, ενώ εννέα (36%) είχαν SD. Το CBR (για ≥ 12 εβδ.) ήταν 24% (6/25). (Alsina et al. 2018) Στο σύνολο των ασθενών της μελέτης (n=97), η οποία περιελάμβανε ασθενείς με διάφορους συμπαγείς όγκους, τα AEs βαθμού 3-4 ήταν γενικά σπάνια (4%) και δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σημαντικές καρδιακές ανεπιθύμητες παρενέργειες.

4.3.3.6 Margetuximab

Δύο μελέτες με το μονοκλωνικό αντίσωμα margetuximab συμπεριελήφθησαν στην ανασκόπηση μας. Μία κλινική δοκιμή φάσεως 1b/2 εξέτασε την συνχορήγηση του με pembrolizumab ως 2^{ης} γραμμής θεραπεία σε ασθενείς με προχωρημένο ΓΚ/ΚΓΣ και η δεύτερη, μία μελέτη φάσεως 1 (first-in-human), που εξέτασε την χορήγηση του ως μονοθεραπεία σε ασθενείς με προχωρημένους συμπαγείς όγκους συμπεριλαμβανομένων ασθενών με ΓΚ. (Bang et al. 2017, Catenacci et al. 2018) Στην πρώτη δοκιμή, 7 στους 38 ασθενείς (18.4%) εμφάνισαν PR, κανένας CR και 28.9% (11/38) SD, καταδεικνύοντας επομένως 18.4% ORR και 47.3% DCR. Η θεραπεία ήταν καλά ανεκτή με μόνο ένα σχετιζόμενο με την θεραπεία SAE. Στην δεύτερη δοκιμή, όπου περιλαμβάνονταν 20 ασθενείς με ΓΚ η ORR ήταν 10% (2 PR και καμία CR). Και εδώ η θεραπεία ήταν καλά ανεκτή (με τα δεδομένα να αναφέρονται στο σύνολο των ασθενών της μελέτης, n=66) με λίγα περιστατικά SAEs (n=2), μικρά ποσοστά AEs βαθμού ≥ 3 ενώ μόνο 2 ασθενείς διέκοψαν την θεραπεία λόγω AE.

4.3.3.7 Lapatinib

Συμπεριλάβαμε πέντε μελέτες που αφορούσαν την χρήση του lapatinib (θέσεις 35-39 στους πίνακες 6-8). Οι δύο εξέτασαν την αποτελεσματικότητα του lapatinib ως 1^{ης} γραμμής θεραπεία και οι τρεις εξ αυτών ως 2^{ης} γραμμής.

Η TRIO-013/LOGiC ήταν μια πολυκεντρική, διπλή-τυφλή, τυχαιοποιημένη, κλινική δοκιμή φάσεως 3 που εξέτασε την χορήγηση lapatinib ή placebo, σε συνδυασμό με capecitabine και oxaliplatin ως 1^{ης} γραμμής θεραπεία. (Hecht et al. 2016) Δεν υπήρξε στατιστικά σημαντική διαφορά στην OS, που αποτελούσε το πρωτεύον καταληκτικό σημείο, ανάμεσα στις δύο ομάδες [12.2 μήνες (95% CI, 10.6-14.2) στην ομάδα του lapatinib και 10.5 (95% CI, 9.0-11.3) στην ομάδα ελέγχου, HR=0.91, p=0.3492]. Αντίθετα, υπήρξε σημαντική διαφορά στην PFS (6.0 μήνες και 5.4 μήνες, αντίστοιχα, HR=0.82, P=0.0381) αλλά και στα ποσοστά ανταπόκρισης που ήταν σημαντικά υψηλότερα [53% (95% CI, 46.4-58.8) συγκριτικά με 39% (95% CI, 32.9-45.3) στην ομάδα ελέγχου (p=0.0031)]. Περισσότερα SAEs εμφανίστηκαν στην ομάδα του lapatinib (27% έναντι 19%) ενώ η διάρροια ήταν συχνότερη (58% έναντι 29%) όπως και η σοβαρού βαθμού διάρροια (12% έναντι 3%) στην ομάδα αυτή. Διακοπή θεραπείας λόγω AE παρατηρήθηκε στο 21% έναντι 19% και τα θανατηφόρα SAEs ήταν συχνότερα [15 (6%) έναντι 9 (3%)] στην ομάδα του lapatinib.

Η TyTAN, μία μεγάλη πολυκεντρική δοκιμή φάσεως 3, μελέτησε το lapatinib σε συνδυασμό με paclitaxel σε σχέση με χορήγηση μόνο paclitaxel ως θεραπεία 2^{ης} γραμμής σε Ασιάτες ασθενείς με προχωρημένο ΓΚ. (Sato et al. 2014) Δυστυχώς και σε αυτή κλινική δοκιμή δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στην OS με την προσθήκη του lapatinib καθώς η OS ήταν 11.0 μήνες στην ομάδα του lapatinib έναντι 8.9 μηνών στη έτερη ομάδα (HR=0.84, p=0.1044). Μη σημαντική διαφορά προέκυψε και για την PFS (5.4 έναντι 4.4 μήνες) και την TTP (5.5 έναντι 4.4 μηνών). Η συνολική ανταπόκριση (ORR) ήταν μεγαλύτερη στην ομάδα του lapatinib με 27% των ασθενών να εμφανίζουν ανταπόκριση (CR ή PR) σε σχέση με 9% στην ομάδα του paclitaxel μόνο, μια διαφορά που ήταν στατιστικά σημαντική (OR= 3.85, p= 0.001).

Τα AEs grade ≥ 3 ήταν συχνότερα στη ομάδα του lapatinib (84% έναντι 54%) όπως και τα SAEs (26% έναντι 15%). Διακοπή θεραπείας λόγω AE παρατηρήθηκε σε 16% συγκριτικά με 9%, ενώ στην ομάδα του lapatinib παρατηρήθηκαν εννέα θανατηφόρα AE έναντι τεσσάρων στη έτερη ομάδα. Τρία θανατηφόρα καρδιακά συμβάματα συνέβησαν (ένα έμφραγμα και μία ανακοπή) στους ασθενείς υπό lapatinib και ένα (οξεία καρδιακή ανεπάρκεια) στην ομάδα του paclitaxel.

Οι Moehler και συν, επεδίωξαν να μελετήσουν την χορήγηση lapatinib ή placebo σε συνδυασμό με epirubicin, cisplatin και capecitabine/5-FU σε τρεις υποομάδες ασθενών ως θεραπεία 1^{ης} γραμμής. (Moehler et al. 2018) Η διάμεσος PFS ήταν 8.0 στην ομάδα του lapatinib και 5.9 μήνες στην ομάδα του placebo (HR=0.86, 95% CI: 0.37–1.99) ενώ η OS ήταν 13.8 και 10.1 μήνες, αντίστοιχα, (HR=0.90, 95% CI 0.35–2.27) στο σύνολο των ασθενών. Έξι ασθενείς (42.9%) είχαν PR με το lapatinib συγκριτικά με τρεις (21.4%) στην ομάδα placebo. Τα AE βαθμού ≥ 3 δεν φάνηκε να είναι συχνότερα με την χορήγηση lapatinib και δεν αναγνωρίστηκαν νέα θέματα ασφαλείας του φαρμάκου.

Οι Galsky και συν, μελέτησαν την χορήγηση lapatinib ως θεραπεία 2^{ης} γραμμής σε ασθενείς με διάφορους συμπαγείς όγκους που παρουσίαζαν γονιδιακή ενίσχυση (amplification) του HER2 (FISH+). (Galsky et al. 2012) Από τους 13 ασθενείς με ΓΚ/ΚΓΣ της μελέτης, ένας παρουσίασε CR (7.69%) και 3 SD (23.07%). Δεν αναφέρονται δεδομένα ασφαλείας για τους

συγκεκριμένους ασθενείς αν και γενικά η θεραπεία ήταν καλά ανεκτή με την πλειοψηφία των AEs να είναι 1-2^{ου} βαθμού και τα AEs 3-4 βαθμού να είναι σπάνια.

Η μελέτη των Lorenzen και συν, επίσης εξέτασε το lapatinib ως θεραπεία 2^{ης} γραμμής. (Lorenzen et al. 2015) Η συγκεκριμένη μελέτη εξέτασε το lapatinib ως μονοθεραπεία συγκριτικά με την συνχορήγηση του με capecitabine. Κανένας από τους 19 ασθενείς στην ομάδα του lapatinib δεν παρουσίασε ανταπόκριση (ORR: 0%) συγκριτικά με την ομάδα του capecitabine όπου δύο στους 18 ασθενείς (11%) παρουσίασαν PR. Αρνητικά ήταν τα αποτελέσματα και για την OS, TTP, PFS, DCR. γεγονός που οδήγησε στον τερματισμό της μελέτης. Το lapatinib δεν φάνηκε να αυξάνει σημαντικά την τοξικότητα συγκορηγούμενο με το capecitabine. Τα συχνότερα AEs ήταν η διάρροια, η καταβολή και η ναυτία. Η μερικώς αυξημένη συχνότητα των AEs στην ομάδα της συγκορήγησης, αποδόθηκε κυρίως σε τοξικότητα του capecitabine.

4.3.3.8 *Dacomitinib*

Η μοναδική μελέτη με dacomitinib αποτελεί μια πολυκεντρική, ανοικτή, μονού βραχίονα, δοκιμή φάσεως 2. (Oh et al. 2016) Οι συγγραφείς μελέτησαν την αποτελεσματικότητα του dacomitinib ως μονοθεραπεία σε ασθενείς που είχαν λάβει τουλάχιστον άλλη μία θεραπευτική παρέμβαση (χημειοθεραπεία ή αντι-HER2 θεραπεία) στο παρελθόν. Η θεραπεία ήταν γενικά καλά ανεκτή με μικρά ποσοστά ανεπιθύμητων συμβάντων βαθμού 3-4. Το ποσοστό PR κυμάνθηκε στο 7.4% (2 από 27 ασθενείς) και το ποσοστό SD στο 33.3% (9 στους 27) δίδοντας επομένως, RR και DCR, 7.4% και 40.7%, αντίστοιχα.

4.3.3.9 *AZD8931*

Μία κλινική δοκιμή εξέτασε την δράση του AZD8931 συγκορηγούμενο με paclitaxel συγκριτικά με την χορήγηση paclitaxel και placebo, ως 2^{ης} γραμμής θεραπεία. (Astrazeneca 2014) Η μελέτη τερματίστηκε πρόωρα από την χορηγό εταιρεία. Δεν παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές ανάμεσα στην ομάδα του AZD8931 και την ομάδα του placebo αναφορικά με το ποσοστό αλλαγής στο μέγεθος του όγκου στις 8 εβδομάδες που αποτελούσε και το πρωτεύον καταληκτικό σημείο της μελέτης. Η PFS ήταν παρόμοια στις δύο ομάδες (3.7 και 3.5 μήνες αντίστοιχα) ενώ το ORR ήταν 23.1% (3 ασθενείς με PR) και 0% (κανένας ασθενής στην ομάδα του placebo). Τα SAEs ήταν συχνότερα στην ομάδα του AZD8931, 46.15% έναντι 25%, ενώ παρόμοια τάση παρατηρήθηκε και για τα AEs.

4.3.3.10 *Afatininib*

Μία ανοικτή, μη τυχαιοποιημένη μελέτη φάσεως 2 εξέτασε την δραστηριότητα του afatinib ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με trastuzumab σε ασθενείς με μεταστατικό ΓΚ/ΚΓΣ που παρουσίασαν πρόοδο νόσου μετά από τουλάχιστον ένα σχήμα με trastuzumab. (Sanchez-Vega et al. 2019) Δύο στους 20 ασθενείς (10%) με μονοθεραπεία παρουσίασαν PR και κανείς CR (ORR 10%) ενώ στην ομάδα της συνδυαστικής θεραπείας μόνο ένας στους 12 (8%) παρουσίασε PR (ORR: 8%). Η διάμεσος PFS ήταν 2 μήνες (95% CI, 1.8–3.51) και η διάμεσος OS ήταν 7 μήνες (95% CI, 3–11) στην πρώτη ομάδα ενώ δεν αναφέρονται τα αντίστοιχα

δεδομένα για την δεύτερη ομάδα. Δεν παρατηρήθηκε καμία βαθμού 4 τοξικότητα σε καμία ομάδα ενώ τα βαθμού 3 AEs ήταν σχετικά χαμηλά [αναιμία (5%), ανορεξία (5%), αφυδάτωση (5%) έναντι αύξησης κρεατινίνης (8%), αφυδάτωσης (17%), κόπωσης (17%), υποκαλιαιμίας (17%), υποφωσφαταιμίας (8%)]. Παρόλα αυτά, στο 42% των ασθενών του afatinib/trastuzumab και παρά την χορήγηση προφυλακτικής δόσης λοπεραμίδης παρατηρήθηκε 2^{ου} βαθμού διάρροια που οδήγησε σε μειώσεις των θεραπευτικών δόσεων.

4.4 Συζήτηση

Κατά την συστηματική ανασκόπηση μας προέκυψε ένας σημαντικός αριθμός προοπτικών μελετών που εξέτασαν την δραστηριότητα θεραπευτικών παραγόντων με στοχευμένη δράση έναντι του υποδοχέα HER2 σε ασθενείς με ανεγχείρητο ή μεταστατικό αδenoκαρκίνωμα του στομάχου και της γαστροοισοφαγικής συμβολής οι οποίες πραγματοποιήθηκαν κατά την διάρκεια της τελευταίας δεκαετίας. Το αποτέλεσμα αυτό αντικατοπτρίζει την ανάγκη για αποτελεσματικότερη αντιμετώπιση των ασθενών αυτών, όπου η συμβατική θεραπεία με χημειοθεραπείες είναι δυστυχώς ελάχιστα αποτελεσματική στην παράταση της επιβίωσης αλλά και το μεγάλο ερευνητικό ενδιαφέρον για στοχευμένες θεραπείες που πυροδότησε η μελέτη ToGA με την επιτυχημένη χρήση του trastuzumab στους ασθενείς με προχωρημένο ΓΚ/ΚΓΣ.

Η κλινική δοκιμή TOGA είναι μία από τις σημαντικότερες μελέτες στον τομέα των μοριακά στοχευμένων θεραπειών και αναμφισβήτητα αποτελεί μία μελέτη σταθμό στην θεραπεία του προχωρημένου ΓΚ/ΚΓΣ. (Bang et al. 2010) Η κλινική δοκιμή αυτή απέδειξε για πρώτη φορά ότι η προσθήκη μιας μοριακά στοχευμένης θεραπείας και συγκεκριμένα ενός παράγοντα έναντι του υποδοχέα HER2 σε συνδυασμό με ένα διπλό χημειοθεραπευτικό σχήμα αυξάνει την συνολική επιβίωση ασθενών με HER2 θετικούς όγκους συγκριτικά με την χορήγηση μόνο χημειοθεραπείας. Οι ασθενείς που έλαβαν trastuzumab είχαν στατιστικά σημαντική αύξηση της συνολικής επιβίωσης κατά 2.7 μήνες σε σχέση με τους ασθενείς που έλαβαν μόνο χημειοθεραπεία, μια διαφορά που αν και μικρή θεωρήθηκε κλινικά σημαντική στους ασθενείς αυτούς με το πολύ περιορισμένο προσδόκιμο επιβίωσης. Αντίστοιχα θετικά ήταν τα αποτελέσματα και για την PFS (6.7 μήνες έναντι 5.5 μήνες), την TTP, την DoR και τα ποσοστά ανταπόκρισης των ασθενών. Η υποομάδα των ασθενών με υψηλή έκφραση του HER2 (IHC 2+ και FISH+ ή IHC 3+) φάνηκε να ωφελείται περισσότερο από την θεραπεία με trastuzumab με την διάμεση συνολική επιβίωση να φτάνει τους 16.0 μήνες, μια αύξηση 4.2 μηνών σε σχέση με την ομάδα που έλαβε μόνο χημειοθεραπεία.

Εκτός από αποτελεσματική η θεραπεία με trastuzumab στην ToGA αποδείχθηκε επίσης καλά ανεκτή και χωρίς να αναγνωριστούν καινούργια ζητήματα ασφάλειας του φαρμάκου. Η προσθήκη του trastuzumab δεν αύξησε την τοξικότητα που σχετίζεται με την χημειοθεραπεία με φθοριοπυριμιδίνες και πλατίνα και δεν επηρέασε την σχετιζόμενη με την υγεία ποιότητα ζωής των ασθενών (health related quality of life, HRQL). Ως συνέπεια των θετικών αυτών αποτελεσμάτων το trastuzumab σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία έλαβε έγκριση ως θεραπεία 1^{ης} γραμμής των ασθενών με προχωρημένο ΓΚ/ΚΓΣ που οι όγκοι τους είναι HER2 θετικοί και αποτελεί την ενδεδειγμένη θεραπεία (standard of care) από το 2010 μέχρι σήμερα.

Η μελέτη HELOISE επεδίωξε να διερευνήσει αν ένα διαφορετικό δοσολογικό σχήμα με υψηλότερη δόση trastuzumab (8 mg/kg δόση εφόδου ακολουθούμενο από 10 mg/kg κάθε τρεις

εβδομάδες) θα είχε καλύτερα αποτελέσματα από το καθιερωμένο με την TOGA ως 1^{ης} γραμμής θεραπεία σε ασθενείς με μεταστατικό ΓΚ/ΚΓΣ . Το αποτέλεσμα της μελέτης ήταν αρνητικό και η μελέτη τερματίστηκε πρόωρα καθώς η υψηλότερη δόση trastuzumab δεν υπερείχε στην συνολική επιβίωση και άλλα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία, επιβεβαιώνοντας έτσι ότι το καθιερωμένο δοσολογικό σχήμα trastuzumab (δόση εφόδου 8 mg/kg ακολουθούμενο από 6 mg/kg δόση συντήρησης κάθε τρεις εβδομάδες) είναι το πλέον ενδεδειγμένο. (Shah et al. 2017)

Τρεις προοπτικές μελέτες παρατήρησης (observational studies) εξέτασαν την δράση του trastuzumab σε συνδυασμό με διάφορους χημειοθεραπευτικούς παράγοντες (όχι μόνο το κλασικό εγκεκριμένο σχήμα της ToGA) ως 1^{ης} γραμμής θεραπεία. Γενικά τα αποτελέσματα τους ήταν συγκρίσιμα με τα αποτελέσματα της ToGA όσο αφορά την OS, PFS και ποσοστά ανταπόκρισης. Οι μελέτες αυτές παρέχουν ενδιαφέροντα δεδομένα από την καθημερινή κλινική πράξη (real-world data) της χρήσης του trastuzumab αλλά ο εν γένει σχεδιασμός τους και η μεγάλη ετερογένεια των χημειοθεραπευτικών σχημάτων που χρησιμοποιήθηκαν καθιστά ιδιαίτερα δύσκολη την ερμηνεία των αποτελεσμάτων τους και την ασφαλή εξαγωγή συμπερασμάτων σχετικά με εναλλακτικά σχήματα χημειοθεραπείας συνδυασμού με το trastuzumab.

Οι υπόλοιπες μελέτες που εξέτασαν την δραστηριότητα του trastuzumab σε θεραπείες 1^{ης} γραμμής και συμπεριλήφθηκαν στην ανασκόπηση μας αποτελούν όλες ανοικτές, ενός σκέλους (single arm) κλινικές δοκιμές με σχετικά μικρό αριθμό ασθενών. Στις μελέτες αυτές το trastuzumab συνδυάστηκε με μονά, (Gravalos et al. 2011, Kimura et al. 2018, Kim et al. 2015), διπλά (Chin et al. 2018, Chua et al. 2015, Enzinger et al. 2015, Gong et al. 2016, Kagawa et al. 2018, Kataoka et al. 2016, Kurokawa et al. 2014, Miura et al. 2018, Ryu et al. 2015, Wang et al. 2018) ή και τριπλά (Roviello et al. 2018, Mondaca et al. 2019, Meulendijks et al. 2016) χημειοθεραπευτικά σχήματα που περιείχαν πλατίνες (cisplatin ή oxaliplatin), ταξάνη (docetaxel) και φθοριοπυριμιδίνες (5FU, capecitabine, ή S-1).

Τα δεδομένα αποτελεσματικότητας των μελετών αυτών παρουσιάζουν ευρεία διακύμανση. Η διάμεσος OS κυμάνθηκε από 9.3 έως και μέχρι 26.92 μήνες και η PFS από 5.1 έως 13.93 μήνες. Στην συντριπτική πλειοψηφία των δοκιμών (14 από τις 16) η OS ήταν μεγαλύτερη από την παρατηρηθείσα στην ToGA, ξεπερνώντας σε αρκετές ακόμα και τους 20 μήνες. (Chin et al. 2018, Ryu et al. 2015, Mondaca et al. 2019, Enzinger et al. 2015, Wang et al. 2018) Εξίσου εντυπωσιακά είναι τα δεδομένα και για την PFS, με 12 από τις 16 μελέτες να αναφέρουν καλύτερα αποτελέσματα από την ToGA. Τα ποσοστά συνολικής ανταπόκρισης (ORR) ήταν από 31.8% έως 76.5%, με την πλήρη ανταπόκριση (CR) να κυμαίνεται από 0% έως 13.3% και την μερική (PR) από 27.3% έως 70.6%.

Τα εντυπωσιακά αποτελέσματα ορισμένων από τις ανωτέρω μελέτες πρέπει να ερμηνευθούν με ιδιαίτερη προσοχή λαμβάνοντας υπόψιν το σχεδιασμό τους και την έλλειψη συγκριτικής ομάδας ελέγχου (control group) αλλά και τις διαφορές των χαρακτηριστικών των ασθενών τους από τους ασθενείς που συμπεριλήφθηκαν στην μελέτη TOGA. Σε πολλές εξ αυτών τα ποσοστά ασθενών με ισχυρή υπερέκφραση του HER2 (IHC 3+) ήταν υψηλά και όπως γνωρίζουμε από την ToGA οι ασθενείς αυτοί φαίνεται να παρουσιάζουν σημαντικά καλύτερη ανταπόκριση στην θεραπεία με trastuzumab. Επίσης, αρκετές από τις μελέτες περιέλαβαν ασθενείς σε καλύτερη γενική κατάσταση (ECOG 0-1) που πιθανότατα ανέχτηκαν την θεραπεία για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα και χωρίς τροποποιήσεις της δοσολογίας ενώ σε άλλες η

χημειοθεραπεία επιτρεπόταν να συνεχιστεί περισσότερο από το όριο των 6 κύκλων που επιτρεπόταν στην μελέτη TOGA γεγονός που ενδεχομένως συνέβαλε στην παράταση της συνολικής επιβίωσης. Στην μελέτη των Mondaca και συν, οι ασθενείς με πρόοδο νόσου έλαβαν 2^{ης} και περαιτέρω γραμμής θεραπείες που πιθανά βελτίωσαν την συνολική επιβίωση. (Mondaca et al. 2019)

Μια πρόσφατη μετα-ανάλυση επιχείρησε να συγκρίνει την αποτελεσματικότητα του trastuzumab σε συνδυασμό με διάφορα χημειοθεραπευτικά σχήματα σε σχέση με το κλασσικό σχήμα της ToGA. (Ter Veer et al. 2018) Από την ανάλυση προέκυψε ότι η OS ήταν σημαντικά μεγαλύτερη (διάμεσος 20.7 μήνες) και η τοξικότητα μικρότερη στα σχήματα του trastuzumab με oxaliplatin and capecitabine/5-FU σε σχέση με της ToGA που περιέχει cisplatin. Επίσης ο συνδυασμός trastuzumab με cisplatin και S-1 ενώ δεν έδειξε διαφορά στη συνολική επιβίωση είχε ευνοϊκότερο προφίλ τοξικότητας. Το trastuzumab με μονά σχήματα χημειοθεραπείας με cisplatin ή capecitabine είχε σημαντικά χειρότερη αποτελεσματικότητα από το σχήμα της ToGA. Η ανάλυση δύο μελετών (εκ των οποίων η μία αναδρομική) με τριπλά σχήματα χημειοθεραπείας δεν έδειξε κάποιο πλεονέκτημα επιβίωσης ενώ αντίθετα ανέδειξε αυξημένη τοξικότητα των σχημάτων αυτών.

Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζουν δύο από τις ανωτέρω αναφερόμενες δοκιμές, που εξέτασαν την συγχορήγηση του trastuzumab με bevacizumab και διπλή ή τριπλή χημειοθεραπεία. (Enzinger et al. 2015, Meulendijks et al. 2016) Η μπεβασιζουμάμπη (Avastin®) είναι ένα ανασυνδυασμένο ανθρωποποιημένο μονοκλωνικό αντίσωμα που συνδέεται με τον αυξητικό παράγοντα του αγγειακού ενδοθηλίου VEGF-A (vascular endothelial growth factor) και ως εκ τούτου αναστέλλει τη σύνδεση του στους υποδοχείς του (VEGFR-1 και VEGFR-2) στην επιφάνεια των ενδοθηλιακών κυττάρων. Η εξουδετέρωση της βιολογικής δραστηριότητας του VEGF μειώνει την αγγειογένεση στους όγκους και ως εκ τούτου αναστέλλει την ανάπτυξη τους. Το bevacizumab έχει δείχθει ότι βελτιώνει τις εκβάσεις και έχει λάβει έγκριση σε διάφορους τύπους καρκίνου. Αντίθετα, κλινικές δοκιμές φάσεως 3 έχουν δείξει περιορισμένη δραστηριότητα του στον γαστρικό καρκίνο. Στην μεγάλη μελέτη AVAGAST το bevacizumab βελτίωσε μεν σημαντικά την PFS από 5.3 σε 6.7 μήνες όταν προστέθηκε στην χημειοθεραπεία (p= 0.004), αλλά η βελτίωση της OS δεν ήταν στατιστικά σημαντική (από 10.1 σε 12.1 μήνες, p=0.100). (Ohtsu et al.2011) Παρόλα αυτά, η αξία της στόχευσης του άξονα του VEGF και του υποδοχέα του VEGFR στον γαστρικό καρκίνο έχει αποδειχθεί σε μελέτες με άλλα αντι-αγγειογενετικά φάρμακα. Το μονοκλωνικό αντίσωμα ramucirumab έναντι του VEGFR-2, αποδείχθηκε ότι παρατείνει την επιβίωση ασθενών με προχωρημένο γαστρικό καρκίνο ως 2^{ης} γραμμής θεραπεία είτε ως μονοθεραπεία είτε σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία και έχει λάβει ανάλογη έγκριση. (Wilke et al. 2014, Fuchs et al. 2014) Παραδόξως το ramucirumab δεν φαίνεται να είναι αποτελεσματικό ως θεραπεία 1^{ης} γραμμής στον ΓΚ/ΚΓΣ. (Fuchs et al. 2019)

Στις δύο κλινικές δοκιμές της ανασκόπησης μας η δραστηριότητα του trastuzumab σε συνδυασμό με bevacizumab και χημειοθεραπεία αποδείχθηκε εξαιρετικά υψηλή, με την OS να ανέρχεται στους 17.9 και 26.9 μήνες, την PFS στους 10.8 και 13.9 μήνες και την συνολική ανταπόκριση (ORR) να είναι 74% και 76.5%, με καλή ανοχή της θεραπείας και αποδεκτή τοξικότητα. Τα αποτελέσματα αυτά είναι πολύ ενδιαφέροντα αν και πρέπει να ερμηνευθούν με προσοχή λόγω των αναφερόμενων περιορισμών στον σχεδιασμό των δοκιμών και του σχετικά μικρού αριθμού ασθενών. Η προαναφερόμενη μετα-ανάλυση, η οποία περιέλαβε μία

από τις ανωτέρω μελέτες, αναφέρει ότι ο συνδυασμός trastuzumab με το bevacizumab και τριπλή χημειοθεραπεία δεν είχε σημαντική διαφορά στην επιβίωση σε σχέση με την αναφερόμενη στην ToGA. Παρόλα αυτά, με βάση τα πολύ ευνοϊκά αποτελέσματα της άλλης μελέτης η συγχορήγηση των δύο αυτών μονοκλωνικών αντισωμάτων σε συνδυασμό με χημειοθεραπευτικά σχήματα σίγουρα χρήζει περαιτέρω έρευνας.

Έξι μελέτες που εξέτασαν την χορήγηση trastuzumab ως 2^{ης} ή περαιτέρω γραμμής θεραπεία πληρούσαν τα κριτήρια της ανασκόπησης μας. Οι τέσσερις εξ αυτών μελέτησαν την δραστικότητα του trastuzumab σε συνδυασμό με ταξάνη (paclitaxel) ή ιρινοτεκάνη, δύο χημειοθεραπευτικούς παράγοντες που συχνά χρησιμοποιούνται ως μονοθεραπεία σε σχήματα 2^{ης} γραμμής στον προχωρημένο ΓΚ/ΚΓΣ. Σε καμία από τις ανωτέρω μελέτες δεν υπήρχε συγκριτική ομάδα ελέγχου (single arm studies) και όλες είχαν σχετικά μικρό αριθμό ασθενών (από 16 έως 47). (Horita et al. 2018, Nishikawa et al. 2017, Takahide et al. 2017, Sugimoto et al. 2016) Τα αποτελέσματα των ανωτέρω μελετών μπορούν να θεωρηθούν ως θετικά με την διάμεσο OS να κυμαίνεται από 7.5 μήνες έως 17.1 μήνες, την PFS από 3.7 έως 5.1 μήνες και την ORR μεταξύ 7% και 37%, με τα καλύτερα να παρατηρούνται στην μελέτη του Nishikawa και συν. (Nishikawa et al. 2017) Τα δεδομένα αυτά είναι μεν ελπιδοφόρα αλλά και πάλι πρέπει να αξιολογηθούν με προσοχή λόγω του σχεδιασμού των συγκεκριμένων μελετών και της έλλειψης ομάδας ελέγχου. Ειδικότερα η σημαντικά αυξημένη OS των 17.1 μηνών (95% CI, 13.5–18.6) αλλά και το σχετικά υψηλό ποσοστό ανταπόκρισης (RR=37%) στην μελέτη των Nishikawa και συν, χρήζει ιδιαίτερης προσοχής μιας και οι ασθενείς που συμπεριελήφθησαν στην μελέτη δεν είχαν λάβει στο παρελθόν trastuzumab ως 1^η γραμμή καθώς η χρήση του δεν είχε εγκριθεί ακόμα στην Ιαπωνία. Επίσης, οι ασθενείς που παρουσίασαν πρόοδο νόσου με το σχήμα της μελέτης έλαβαν επιπρόσθετες μετέπειτα θεραπείες που μπορεί να συνέβαλαν στην παράταση της συνολικής επιβίωσης.

Στην προοπτική μελέτη κοορτής των Li και συν, σε ασθενείς που συνέχισαν το trastuzumab σε συνδυασμό με διάφορα χημειοθεραπευτικά σχήματα συγκριτικά με ασθενείς που έλαβαν μόνο χημειοθεραπεία, μετά από λήψη trastuzumab ως θεραπεία 1^{ης} γραμμής και πρόοδο της νόσου, δεν υπήρξε στατιστικά σημαντική διαφορά στην OS και RR αλλά η PFS ήταν μεγαλύτερη (3.1 έναντι 2.0 μηνών, p=0.008). (Li et al. 2016)

Τέλος, οι Makiyama και συν. (Makiyama et al. 2018) δεν κατάφεραν να δείξουν σημαντικό όφελος από τον συνδυασμό trastuzumab και paclitaxel συγκριτικά με paclitaxel μόνο ως θεραπεία 2^{ης} γραμμής μετά από πρόοδο της νόσου υπό trastuzumab. Οι OS, PFS και RR δεν είχαν στατιστική διαφορά ανάμεσα στις δύο ομάδες.

Μια πρόσφατη μετα-ανάλυση έδειξε ότι οι ασθενείς που παρουσίασαν πρόοδο νόσου μετά από θεραπεία με trastuzumab και στους οποίους το trastuzumab συνεχίστηκε (σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία) ως θεραπεία 2^{ης} γραμμής δεν είχαν μεγαλύτερη OS ή ανταπόκριση (ORR) συγκριτικά με ασθενείς που έλαβαν μόνο χημειοθεραπεία. Παρόλα αυτά, η PFS ήταν μεγαλύτερη και δεν παρατηρήθηκε επιπρόσθετη τοξικότητα. (Ter Veer et al. 2018) Είναι λογικό ότι χρειάζονται μεγαλύτερες και καλά σχεδιασμένες μελέτες προκειμένου να αποσαφηνισθεί ο ακριβής ρόλος της συνέχισης του trastuzumab πέρα από την 1^η γραμμής θεραπεία μετά την πρόοδο της νόσου (trastuzumab beyond progression) και αν στο πλαίσιο αυτό η συγχορήγηση του με ποιους χημειοθεραπευτικούς ή στοχευμένους παράγοντες υπερτερεί σε σχέση με άλλες θεραπείες.

Το trastuzumab emtansine (T-DM1) έχει αποδεδειγμένη αποτελεσματικότητα σε ασθενείς με HER2+ μεταστατικό καρκίνο του μαστού που εμφάνισαν πρόοδο νόσου μετά από άλλες HER2-στοχευμένες θεραπείες. Δύο δοκιμές φάσεως 3 έδειξαν μεγαλύτερη OS σε ασθενείς που έλαβαν trastuzumab emtansine σε σχέση με ασθενείς που έλαβαν lapatinib και capecitabine (μελέτη EMILIA) (Verma et al. 2012) ή θεραπεία επιλογής του θεράποντα που περιελάμβανε χημειοθεραπεία, ορμονοθεραπεία ή στοχευμένη θεραπεία (μελέτη TH3RESA). (Krop et al. 2014) Το T-DM1 σε δόση 3.6 mg/kg κάθε 3 εβδομάδες έχει έγκριση από τον EMA και τον FDA για την θεραπεία ασθενών με HER2+ μεταστατικό καρκίνο του μαστού που έλαβαν στο παρελθόν trastuzumab και ταξάνες (χωριστά ή σε συνδυασμό). Τα δεδομένα από την χρήση του T-DM1 στην θεραπεία του καρκίνου του μαστού σε συνδυασμό με υποσχόμενα προκλινικά δεδομένα αποτελεσματικότητας (Barok et al. 2011) οδήγησαν στην δοκιμή του παράγοντα και στον μεταστατικό γαστρικό καρκίνο.

Η μεγάλη διεθνής κλινική δοκιμή φάσεως 2/3 GATSBY εξέτασε την αποτελεσματικότητα του trastuzumab emtansine συγκριτικά με την χημειοθεραπεία με ταξάνες ως θεραπεία 2^{ης} γραμμής σε ασθενείς με ανεγχείρητο ή μεταστατικό ΓΚ/ΚΓΣ. (Thuss-Patience et al. 2017) Σύμφωνα με τον σχεδιασμό της μελέτης, στην φάση 2 εξετάστηκαν δύο δοσολογικά σχήματα του T-DM1 (2.4 mg/kg ανά εβδομάδα συγκριτικά με 3.6 mg/kg κάθε τρεις εβδομάδες) για να επιλεγεί το καταλληλότερο σχήμα για την φάση 3. Το δοσολογικό σχήμα που επιλέχθηκε ως καταλληλότερο ήταν τα 2.4 mg/kg ανά εβδομάδα και με βάση αυτό έγινε η σύγκριση της αποτελεσματικότητας και ασφάλειας του παράγοντα σε σχέση με την θεραπεία με ταξάνες. Δυστυχώς τα αποτελέσματα της μελέτης ήταν αρνητικά καθώς η θεραπεία με T-DM1 δεν υπερτερούσε σε σχέση με την χημειοθεραπεία στην OS, που αποτελούσε και το πρωτεύον καταληκτικό σημείο. Συγκεκριμένα, η διάμεση OS ήταν 7.9 μήνες για το T-DM1 και 8.6 μήνες στην ομάδα των ταξάνων (HR=1.15, p=0.86). Παρόμοια ήταν τα αποτελέσματα για την PFS, η οποία υπολογίστηκε σε 2.7 μήνες και 2.9 μήνες (HR=1.13, p=0.31), αντίστοιχα, καθώς και για τα όλα τα υπόλοιπα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία όπως ORR, DoR αλλά και τα PROs. Γενικά, η θεραπεία με T-DM1 ήταν καλά ανεκτή και δεν αναδείχθηκαν καινούργια θέματα ασφαλείας του φαρμάκου. Η ομάδα του T-DM1 είχε μικρότερη συχνότητα AEs βαθμού ≥ 3 (60% σε σχέση με 70% στις ταξάνες) αλλά η συχνότητα των SAEs, των θανατηφόρων AEs, και των AEs που κατέληξαν σε διακοπή της θεραπείας ήταν παρόμοιες.

Τα ευρήματα της GATSBY που αποτελεί μέχρι σήμερα την μοναδική μεγάλη μελέτη του T-DM1 στον ανεγχείρητο/μεταστατικό ΓΚ/ΚΓΣ καρκίνο έδειξαν ότι το trastuzumab emtansine δεν υπερέχει της χημειοθεραπείας με ταξάνες ως 2^η γραμμή θεραπείας και ήταν σαφώς απογοητευτικά και μερικώς μη αναμενόμενα με βάση την αποτελεσματικότητα του παράγοντα στον καρκίνο του μαστού. Αξιοσημείωτο είναι επίσης ότι από την ανάλυση των δεδομένων δεν αναγνωρίστηκε καμία υποομάδα ασθενών με σημαντική ωφέλεια από την θεραπεία με T-DM1 είτε στην OS είτε στα υπόλοιπα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία. Οι διαφορές στην βιολογική συμπεριφορά του γαστρικού καρκίνου σε σχέση με τον καρκίνο του μαστού, όπως η σημαντική ετερογένεια στην υπερέκφραση του HER2, μπορεί σύμφωνα με τους συγγραφείς να ερμηνεύουν εν μέρει την αναποτελεσματικότητα του T-DM1 σε αυτήν την νεοπλασματική νόσο.

Το μονοκλωνικό αντίσωμα pertuzumab έχει δείξει εντυπωσιακά αποτελέσματα στην παράταση της συνολικής επιβίωσης ασθενών με μεταστατικό καρκίνο του μαστού χορηγούμενο ως θεραπεία 1^{ης} γραμμής σε συνδυασμό με trastuzumab και χημειοθεραπεία.

Στην κλασσική μελέτη CLEOPATRA η χορήγηση pertuzumab, trastuzumab και docetaxel αύξησε την OS κατά σχεδόν 16 μήνες σε σχέση με την ομάδα ελέγχου που έλαβε placebo. (Swain et al. 2015) Θετικά αποτελέσματα παρατηρήθηκαν και σε μελέτες με ασθενείς σε αρχικά στάδια της νόσου όταν το φάρμακο χρησιμοποιήθηκε ως neoadjuvant ή adjuvant θεραπεία οδηγώντας στην έγκριση του pertuzumab στις ανωτέρω ενδείξεις στον HER2+ καρκίνου του μαστού. Τα δεδομένα αυτά σε συνδυασμό με την αποτελεσματικότητα του pertuzumab σε προκλινικές μελέτες εύλογα οδήγησαν στην αξιολόγηση του αντισώματος και στον γαστρικό καρκίνο.

Δύο κλινικές δοκιμές με pertuzumab πληρούσαν τα κριτήρια της ανασκόπησης μας. Η μελέτη JOSHUA ήταν μια μικρή, πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, ανοικτή, μελέτη φάσεως 2 που εξέτασε δύο δοσολογικά σχήματα χορήγησης pertuzumab (σχήμα A: 840mg αρχικά και μετά 420mg κάθε τρεις εβδομάδες και σχήμα B: 840mg κάθε τρεις εβδομάδες) σε συνδυασμό με trastuzumab, cisplatin και capecitabine ως θεραπεία 1^{ης} γραμμής σε ασθενείς με HER2+ προχωρημένο ΓΚ/ΚΓΣ, προκειμένου να καθορίσει το βέλτιστο από φαρμακοκινητικής πλευράς σχήμα. (Kang et al. 2014) Η φαρμακοκινητική ανάλυση ανέδειξε ως καταλληλότερο δοσολογικό σχήμα για περαιτέρω κλινική δοκιμή την χορήγηση του pertuzumab 840mg ανά 3 εβδομάδες. Στην μικρή αυτή φαρμακοκινητική μελέτη η αγωγή με pertuzumab, trastuzumab, capecitabine και cisplatin πέτυχε υψηλά ποσοστά PR (86% στο σχήμα A και 55% στο σχήμα B) και ικανοποιητικά ποσοστά SD (14% και 27%, αντίστοιχα) σε ασθενείς που ολοκλήρωσαν 6 κύκλους θεραπείας, αν και η ανάλυση αυτή έχει μόνο διερευνητικό και περιγραφικό χαρακτήρα.

Τα αποτελέσματα της μελέτης JACOB, μιας μεγάλης (n=780), διπλής-τυφλής, ελεγχόμενης με placebo, τυχαιοποιημένης, πολυκεντρικής, φάσεως 3 κλινικής δοκιμής που κατ' ουσία αποτέλεσε συνέχεια της JOSHUA ανακοινώθηκαν πρόσφατα. (Tabernero et al. 2018) Η μελέτη συνέκρινε την αποτελεσματικότητα και ασφάλεια του pertuzumab (στο δοσολογικό σχήμα που προέκυψε από την JOSHUA) σε συνδυασμό με trastuzumab, cisplatin, και capecitabine/5FU έναντι συγκριτικής ομάδας με placebo, σε πρωτοθεραπευόμενους ασθενείς με μεταστατικό ΓΚ/ΚΓΣ.

Η μελέτη δεν κατάφερε να επιτύχει το πρωτεύον καταληκτικό σημείο της και να αναδείξει στατιστικά σημαντική βελτίωση της συνολικής επιβίωσης στην ομάδα του pertuzumab (17.5 μήνες) συγκριτικά με τη ομάδα του placebo (14.2 μήνες, HR=0.84, p=0.057) παρά την παρατηρηθείσα αριθμητική διαφορά των 3.3 μηνών. Παρόλα αυτά, υπήρξε στατιστικά σημαντική διαφορά στην PFS (8.5 μήνες έναντι 7.0 μήνες, p=0.0001) και στον ORR (56.7% έναντι 48.3%, p=0.026) αλλά οι αναλύσεις αυτές θεωρούνται απλά διερευνητικές καθώς το πρωτεύον καταληκτικό σημείο δεν επιτεύχθηκε. Επίσης, η μελέτη δεν είχε την κατάλληλη στατιστική ισχύ ώστε να πραγματοποιηθεί ανάλυση υποομάδων προκειμένου να αξιολογηθεί ποιες κατηγορίες ασθενών θα μπορούσαν να επωφεληθούν από την θεραπεία με pertuzumab. Δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές στα δεδομένα ασφάλειας ανάμεσα στις δύο ομάδες της μελέτης. Η διάρροια ήταν συχνότερη στην ομάδα του pertuzumab αλλά ήταν γενικά διαχειρίσιμη και δεν οδήγησε σε καμία περίπτωση σε διακοπή της θεραπείας. Επτά θάνατοι θεωρήθηκαν σχετιζόμενοι με την θεραπεία και όλοι αφορούσαν ασθενείς στην ομάδα ελέγχου. Η JACOB αποτέλεσε μία από τις μεγαλύτερες διεθνείς μελέτες στον μεταστατικό ΓΚ/ΚΓΣ και το αρνητικό αποτέλεσμα της προκάλεσε προβληματισμό, αναδεικνύοντας για μία ακόμη φορά τις σημαντικές διαφορές που υπάρχουν στην βιολογία του καρκίνου του στομάχου σε σχέση

με τον καρκίνο του μαστού όπου όπως αναφέρθηκε η συνδυαστική χρήση του pertuzumab με trastuzumab και χημειοθεραπεία έχει σημαντικά βελτιώσει την συνολική επιβίωση των ασθενών αυτών.

Το lapatinib σε συνδυασμό με capecitabine έχει λάβει έγκριση από τον FDA για την θεραπεία ασθενών με HER2+ προχωρημένο/μεταστατικό καρκίνο του μαστού που έχουν λάβει προηγούμενες αγωγές με ανθρακυκλίνη, ταζάνες ή trastuzumab καθώς και για πρωτοθεραπευόμενες γυναίκες με HER2+ μεταστατικό καρκίνο, σε συνδυασμό με ορμονοθεραπεία καθώς έχει αποδειχθεί ότι αυξάνει την OS και την PFS σε αυτές τις ομάδες ασθενών. Δυστυχώς σε αντίθεση με την τεκμηριωμένη αποτελεσματικότητα του στον καρκίνο του μαστού οι κλινικές δοκιμές του lapatinib ως 1^{ης} ή 2^{ης} γραμμής θεραπεία στον προχωρημένο γαστρικό καρκίνο δεν ήταν εξίσου επιτυχημένες, γεγονός που αντικατοπτρίζεται και στην ανασκόπηση μας.

Στην TRIO-013/LOGiC, μια πολυκεντρική, διπλή-τυφλή, κλινική δοκιμή φάσεως 3, 545 πρωτοθεραπευόμενοι HER2 θετικοί (FISH+ ή IHC 3+) ασθενείς με προχωρημένο ΓΚ/ΚΓΣ τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν lapatinib ή placebo, σε συνδυασμό με capecitabine και oxaliplatin. (Hecht et al. 2016) Η μελέτη παρά την μικρή αύξηση της OS απέτυχε να δείξει στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις δύο ομάδες (12.2 μήνες στην ομάδα του lapatinib και 10.5 στην ομάδα ελέγχου, HR=0.91, p=0.3492) Το lapatinib αύξησε το συνολικό ποσοστό ανταπόκρισης από 39% σε 53% (p=0.0031) και την διάμεσο PFS από 5.4 σε 6 μήνες (HR=0.82, p=0.0381) αλλά το αποτέλεσμα της μελέτης θεωρείται αρνητικό καθώς απέτυχε στο πρωτεύον σημείο της και επομένως όλες οι υπόλοιπες αναλύσεις κατέχουν μόνο διερευνητικό και περιγραφικό χαρακτήρα. Παρόλα αυτά, ενδιαφέροντα ευρήματα προέκυψαν από την ανάλυση υποομάδων όπου φάνηκε σημαντικά αυξημένη OS στους Ασιάτες ασθενείς που έλαβαν lapatinib (16.5 μήνες έναντι 10.9, HR=0.68, p=0.0261) και στους ασθενείς ηλικίας μικρότερης των 60 ετών (12.9 έναντι 9.0 μήνες, HR=0.69, p=0.0141). Η τοξικότητα ήταν γενικά μεγαλύτερη στην ομάδα του lapatinib με ιδιαίτερα αυξημένα ποσοστά εμφάνισης διάρροιας (58% έναντι 29%).

Η TyTAN (Tykerb With Taxol in Asian HER2-Positive Gastric Cancer) αποτέλεσε μία μεγάλη πολυκεντρική μελέτη φάσεως 3 που εξέτασε την συνχορήγηση lapatinib με paclitaxel συγκριτικά με μονοθεραπεία με paclitaxel ως θεραπεία 2^{ης} γραμμής αποκλειστικά σε Ασιάτες ασθενείς. (Sato et al. 2014) Στην μελέτη εντάχθηκαν ασθενείς με γονιδιακή ενίσχυση του HER2 (FISH+) ανεξάρτητα από το ανοσοϊστοχημικό τους προφίλ με αποτέλεσμα 31% από αυτούς να είναι IHC 0-1+/FISH+. Παρότι η συνολική ανταπόκριση (ORR) ήταν σημαντικά μεγαλύτερη στην ομάδα του lapatinib (27% έναντι 9%, p=0.001) δεν παρατηρήθηκε σημαντική διαφορά στην OS η οποία ήταν 11.0 μήνες στο lapatinib έναντι 8.9 μηνών στη έτερη ομάδα (p=0.1044). Μη σημαντικές διαφορές προέκυψαν επίσης για την PFS (5.4 έναντι 4.4 μήνες) και την TTP (5.5 έναντι 4.4 μηνών). Όταν η ανάλυση περιορίστηκε στους Κινέζους ασθενείς παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στην OS (9.7 έναντι 7.6 μήνες, p=0.0351) και PFS (7.2 έναντι 4.7 μήνες, p=0.0077) ανάμεσα στα δύο θεραπευτικά σχήματα. Παρομοίως, στους ασθενείς με IHC 3+ θετικούς όγκους η διάμεση OS αυξήθηκε στους 14 από τους 7.6 μήνες (HR=0.59, p=0.0176) και η PFS σε 5.6 από 4.2 μήνες (HR=0.54, p= 0.0101). Στην μελέτη των Galsky και συν, ασθενείς με διάφορους συμπαγείς όγκους που είχαν γονιδιακή ενίσχυση του HER2 (FISH+), συμπεριλαμβανομένων και ασθενών με μεταστατικό ΓΚ/ΚΓΣ, έλαβαν lapatinib ως θεραπεία 2^η γραμμής. (Galsky et al. 2012) Η δοκιμή

τερματίστηκε πρόωρα στο αρχικό στάδιο της λόγω χαμηλού ρυθμού διαλογής (screening) και ένταξης ασθενών αλλά και χαμηλών ποσοστών ανταπόκρισης στην θεραπεία. Από τους 13 ασθενείς με ΓΚ/ΚΓΣ που εντάχθηκαν στην μελέτη και έλαβαν 12 εβδομάδες μονοθεραπεία με lapatinib, ένας παρουσίασε CR (7.69%) και 3 SD (23.07%).

Μία ακόμη μελέτη με lapatinib ως θεραπεία 2^{ης} γραμμής τερματίστηκε πρόωρα λόγω ματαιότητας (futility). (Lorenzen et al. 2015) Η συγκεκριμένη μελέτη εξέτασε την μονοθεραπεία με lapatinib συγκριτικά με την συνχορήγηση του με capecitabine. Δυστυχώς τα αρχικά αποτελέσματα ήταν απογοητευτικά καθώς κανένας από τους 19 ασθενείς στην ομάδα του lapatinib δεν παρουσίασε ανταπόκριση (ORR: 0%) συγκριτικά με δύο στους 18 ασθενείς (11%) που παρουσίασαν PR στην ομάδα το capecitabine. Παρομοίως αρνητικά ήταν τα αποτελέσματα για την OS, TTP, PFS, DCR γεγονός που οδήγησε στον τερματισμό της μελέτης.

Στην μελέτη των Moehler και συν, επιχειρήθηκε να εξετασθεί η χορήγηση lapatinib ή placebo σε συνδυασμό με τριπλό σχήμα χημειοθεραπείας σε τρεις υποομάδες ασθενών (αναλόγως της θετικότητας τους στον HER2 και τον EGFR) αλλά η μελέτη τερματίστηκε πρόωρα μετά την ανακοίνωση των αρνητικών αποτελεσμάτων της μελέτης LOGiC. (Moehler et al. 2018) Δεν υπήρξε στατιστικά σημαντική διαφορά στην OS και PFS ενώ καμία πλήρη ανταπόκριση (CR) δεν παρατηρήθηκε. Έξι ασθενείς (42.9%) είχαν μερική ανταπόκριση (PR) με το lapatinib συγκριτικά με τρεις (21.4%) στην ομάδα placebo.

Συνολικά, όλες οι προαναφερόμενες μελέτες καταδεικνύουν ότι το Lapatinib, όταν χρησιμοποιείται ως ο μοναδικός στοχευμένος παράγοντας σε θεραπευτικά σχήματα, είναι ελάχιστα ενεργό στον προχωρημένο γαστρικό καρκίνο. Μία πιθανή εξήγηση είναι ότι το lapatinib ως μικρομοριακός παράγοντας δεν προάγει την εξαρτώμενη από αντισώματα κυτταρική κυτταροτοξικότητα (ADCC), μηχανισμός που φαίνεται να σημαντικό ρόλο στην αποτελεσματικότητα του trastuzumab στο ΓΚ/ΚΓΣ. Μια ακόμη πιθανή αιτία για τα αρνητικά αποτελέσματα των κλινικών δοκιμών του lapatinib είναι η μη σωστή επιλογή των ασθενών που έλαβαν μέρος σε αυτές. Στις περισσότερες η ένταξη των ασθενών στηρίχθηκε στην ύπαρξη γονιδιακής ενίσχυσης του HER2 μέσω FISH και όχι στην ανίχνευση υπερέκφρασης του υποδοχέα μέσω ανοσοϊστοχημείας. Περαιτέρω μελέτες είναι απαραίτητες προκειμένου να αποσαφηνιστεί ποιες υποομάδες ασθενών μπορούν να επωφεληθούν από την χρήση του lapatinib και αν, όπως έχει δειχθεί σε προκλινικές μελέτες, μπορεί να παρουσιάζει συνεργική δράση με το trastuzumab. (Wainberg et al. 2010, Apicella et al.2017)

Σχεδόν οι μισοί από τους HER2+ ασθενείς με ΓΚ/ΚΓΣ δεν ανταποκρίνονται στην θεραπεία με trastuzumab και σημαντικό ποσοστό αναπτύσσουν ανοχή κατά την διάρκεια της θεραπείας, γεγονός που καθιστά επιτακτική την ανάπτυξη εναλλακτικών θεραπειών για τους ασθενείς αυτούς. Η ευρύτερη ανασταλτική δράση του afatinib, έναντι των EGFR, HER4 και HER2, σε σύγκριση με το trastuzumab παρέχει ένα λογικό υπόβαθρο για την χρήση του ως θεραπεία σε ασθενείς που αναπτύσσουν ανθεκτικότητα στο trastuzumab. Επίσης, προκλινικές μελέτες έδειξαν ισχυρή αντινεοπλασματική δράση της μονοθεραπείας με afatinib σε ζωικά μοντέλα με ξενομοσχεύματα HER2+ γαστρικού αδενοκαρκινώματος. (Janjigian et al. 2013) Στην ανασκόπηση μας περιλήφθηκε μια ανοικτή, κλινική δοκιμή φάσεως 2 που εξετάζει την δραστηριότητα του afatinib ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με trastuzumab σε ασθενείς με HER2+ μεταστατικό ΓΚ/ΚΓΣ που παρουσίασαν πρόοδο νόσου μετά από τουλάχιστον ένα σχήμα με trastuzumab. (Sanchez-Vega et al. 2019) Το ORR ήταν 10% (2/20 ασθενείς με PR)

στην ομάδα της μονοθεραπείας και 8% στην ομάδα της συνδυαστικής θεραπείας (1/12 ασθενείς με PR). Η διάμεσος PFS ήταν 2 μήνες (95% CI, 1.8–3.51) και η διάμεσος OS ήταν 7 μήνες (95% CI, 3–11) στην ομάδα της μονοθεραπείας ενώ δεν αναφέρονται αντίστοιχα δεδομένα για την έτερη ομάδα. Η ανοχή της θεραπείας ήταν καλή και στις δύο ομάδες, με μικρά ποσοστά βαθμού 3 AEs και χωρίς καμία βαθμού 4 τοξικότητα. Παρόλα αυτά, η διάρροια ήταν σημαντικό πρόβλημα στην ομάδα του afatinib/trastuzumab με τους μισούς σχεδόν ασθενείς (42%) να οδηγούνται σε μείωση δόσεων λόγω αυτής. Τα παραπάνω δεδομένα μπορούν να θεωρηθούν μέτρια αλλά αφορούν πρόδρομα αποτελέσματα μιας και η μελέτη βρίσκεται ακόμα σε εξέλιξη.

Δύο ακόμη κλινικές δοκιμές που δεν συμπεριλήφθηκαν στην ανασκόπηση μας καθώς δεν πληρούσαν τα κριτήρια ένταξης, εξέτασαν την δραστηριότητα του afatinib σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία στον προχωρημένο ΓΚ/ΚΓΣ. Η μία διερευνά το συνδυασμό του με paclitaxel σε ασθενείς με EGFR+ γαστρικούς όγκους ως 2^η γραμμή θεραπείας (NCT02501603) αλλά μέχρι στιγμής τα αποτελέσματα της δεν έχουν ανακοινωθεί. Η δεύτερη, μελέτησε την χορήγηση afatinib σε συνδυασμό με cisplatin και 5-FU ως γραμμή 1^{ης} θεραπείας και ανέδειξε ORR της τάξεως του 34.5% και διάμεση PFS και OS 5 και 9.3 αντίστοιχα. (Makatsoris et al. 2018) Γενικά, με βάση τα έως τώρα δεδομένα δεν είναι δυνατόν να εξαχθούν ασφαλή συμπεράσματα σχετικά με την θέση του afatinib στην θεραπεία του προχωρημένου γαστρικού καρκίνου.

Το dacomitinib αποτελεί έναν αναστολέα τυροσινικής κινάσης με εκλεκτική και μη αναστρέψιμη δράση στους HER1, HER2, και HER4. Το dacomitinib αναστέλλει τον πολλαπλασιασμό των HER2+ καρκινικών κυττάρων του μαστού που παρουσιάζουν ανθεκτικότητα στο trastuzumab και έχει δείξει ισχυρή αντινεοπλασματική δραστηριότητα σε σειρές HER2+ κυττάρων γαστρικού αδενοκαρκινώματος. Στην μελέτη που συμπεριλήφθηκε στην ανασκόπηση μας μελετήθηκε η αποτελεσματικότητα του dacomitinib ως μονοθεραπεία 2^{ης} ή μεγαλύτερης γραμμής. Η θεραπεία ήταν γενικά καλά ανεκτή και ο παράγοντας έδειξε κάποια δραστηριότητα έναντι της νόσου με PR σε 2 από 27 ασθενείς (7.4%) και SD στο 33.3% (9 στους 27). (Oh et al. 2016) Τα αποτελέσματα αυτά δεν μοιάζουν ικανοποιητικά αλλά δεδομένου ότι σημαντικός αριθμός των ασθενών (82%) έλαβαν το φάρμακο ως 3^η και πλέον γραμμή θεραπείας και το 44% ως 4^{ης} γραμμής, θεωρήθηκαν επαρκή και πιθανώς δικαιολογούν την περαιτέρω έρευνα του ρόλου του dacomitinib στον προχωρημένο καρκίνο του στομάχου. Το margetuximab είναι ένα χημειοκλωνικό αντίσωμα έναντι του HER2. Συνδέεται στην ίδια περιοχή και με παρόμοια χημική συγγένεια (affinity) με το trastuzumab, αλλά το Fc τμήμα του είναι βελτιστοποιημένο ώστε να παρουσιάζει υψηλή συγγένεια με τους διεγερτικούς υποδοχείς CD16A και μειωμένη με τους ανασταλτικούς υποδοχείς CD32B των κυττάρων τελεστών (effector cells) ώστε να αυξάνει την εξαρτώμενη από αντισώματα, κυτταρική κυτταροτοξικότητα.

Όπως αναφέρθηκε, δύο κλινικές δοκιμές με margetuximab συμπεριλήφθηκαν στην ανασκόπηση μας. Συγκεκριμένα, μία φάσεως 1b/2 που εξέτασε την συνχορήγηση του με pembrolizumab ως 2^{ης} γραμμής θεραπεία σε ασθενείς με προχωρημένο ΓΚ/ΚΓΣ και μία μελέτη first-in-human, που εξέτασε την δράση του σε ασθενείς με διάφορους προχωρημένους συμπαγείς όγκους συμπεριλαμβανομένων και ασθενών με ΓΚ. (Bang et al. 2017, Catenacci et al. 2018) Στην πρώτη, 7 στους 38 ασθενείς (18.4%) εμφάνισαν PR, κανένας CR και 28.9% (11/38) SD, καταδεικνύοντας επομένως 18.4% ORR και 47.3% DCR. Στην δεύτερη δοκιμή,

όπου περιλαμβάνονταν 20 ασθενείς με ΓΚ η ORR ήταν 10% (2 PR και καμία CR). Και στις δύο μελέτες η θεραπεία ήταν πολύ καλά ανεκτή με πολύ λίγα αναφερόμενα SAEs, μικρά ποσοστά σοβαρού βαθμού AEs και διακοπής θεραπείας λόγω AEs.

Τα ανωτέρω αποτελέσματα, δείχνουν ότι το margetuximab φαίνεται να είναι μία καλά ανεκτή θεραπεία με υποσχόμενη αποτελεσματικότητα είτε ως μονοθεραπεία είτε σε συνδυασμό με άλλους στοχευμένους παράγοντες που αξίζει περαιτέρω μελέτης στους ασθενείς με προχωρημένο ΓΚ.

Το MM-111 αποτελεί ένα διπλής ειδικότητας μονοκλωνικό αντίσωμα έναντι των HER2 και HER3. Ο HER3 ενεργοποιείται από τον συνδέτη του την ερεγουλίνη (heregulin, HRG) και σχηματίζει ένα ισχυρό σηματογωγό ετεροδιμερές με τον HER2. Το MM-111, σχεδιάστηκε για να αναστέλλει την μετάδοση σήματος του ενεργοποιημένου HER3 σε HER2+ όγκους. Στην μελέτη των Delniger και συν, (Denlinger et al. 2016) εξετάστηκε ο συνδυασμός του MM-111 με trastuzumab και paclitaxel συγκριτικά με την χορήγηση trastuzumab και paclitaxel. Δυστυχώς, η μελέτη τερματίστηκε πρόωρα κατόπιν απόφασης της εποπτεύουσας επιτροπής λόγω προφανούς έλλειψης αποτελεσματικότητας, με την διάμεση PFS να είναι 9.6 εβδομάδες στην ομάδα του MM-111 συγκριτικά με 23.3 εβδομάδες στην άλλη ομάδα (HR=2.08, p=0.01). Παρόμοια ήταν τα δεδομένα για την OS (32.1 εβδ. έναντι 56.1 εβδ., HR=2.12, p = 0.045). Επιπλέον, τα σοβαρά ανεπιθύμητα συμβάντα αλλά και γενικά τα AEs ήταν σημαντικά περισσότερα στην ομάδα του MM-111.

Συμπερασματικά, το MM-111 απέτυχε να βελτιώσει την PFS και την OS σε ασθενείς με HER2+ ΓΚ/ΚΓΣ όταν συνδυάστηκε με paclitaxel και trastuzumab ως θεραπεία 2^{ης} γραμμής. Η χαμηλή έκφραση της ερεγουλίνης στον πληθυσμό της κλινικής δοκιμής αναφέρθηκε ως μία πιθανή αιτία από τους συγγραφείς για το αρνητικό αυτό αποτέλεσμα. Τα απογοητευτικά αυτά αποτελέσματα καθιστούν αβέβαιη την περαιτέρω έρευνα του MM-111 στην θεραπεία του προχωρημένου ΓΚ/ΚΓΣ.

Το MCLA-128 είναι ένα καινοτόμο ανθρωποποιημένο IgG1 πλήρες αντίσωμα διπλής ειδικότητας που στοχεύει τους υποδοχείς HER2 και HER3 και εμφανίζει ισχυρή εξαρτώμενη από αντισώματα, κυτταρική κυτταροτοξικότητα (antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity). Σε παρουσίαση των πρόδρομων αποτελεσμάτων δοκιμής φάσεως I/II, ο ανωτέρω παράγοντας φάνηκε να εμφανίζει δραστηριότητα χορηγούμενο ως μονοθεραπεία σε ασθενείς με μεταστατικό ΓΚ/ΚΓΣ που είχαν εμφανίσει πρόοδο της νόσου μετά από μία ή περισσότερες προηγούμενες θεραπείες, με έναν στους 25 ασθενείς (4%) να παρουσιάζει CR και εννέα (36%) SD. (Alsina et al. 2018) Το προφίλ ασφαλείας το φαρμάκου φάνηκε να είναι ικανοποιητικό με λίγα (4%) σοβαρού βαθμού (3-4^{ου}) AEs. Τα αποτελέσματα αυτά θεωρήθηκαν ως επαρκή δεδομένου ότι επρόκειτο για μια δύσκολη ομάδα ασθενών με πολλαπλές θεραπευτικές παρεμβάσεις αλλά και του καλού προφίλ ασφαλείας και φαίνεται να καθιστούν δόκιμη την διενέργεια περαιτέρω μελετών με το ανωτέρω αντίσωμα.

Το AZD8931 (Sapitinib) είναι ένας από τους στόματος χορηγούμενος, αναστρέψιμος, αναστολέας των EGFR, HER2 and HER3. Κατά την ανασκόπηση μας αναγνωρίστηκε μια φάσεως 2α, πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, διπλή-τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη του ανωτέρω παράγοντα σε ασθενείς με μεταστατικό ΓΚ/ΚΓΣ με χαμηλή έκφραση του HER2 (IHC 0 ή IHC 1+ ή IHC2+). (Astrazeneca 2014) Μελετήθηκε η δράση του AZD8931 συνχορηγούμενο με paclitaxel σε σύγκριση με την χορήγηση paclitaxel και placebo ως 2^{ης} γραμμής θεραπείας αλλά η δοκιμή σταμάτησε πριν την ολοκλήρωση της καθώς η χορηγός

εταιρεία ανέστειλε την περαιτέρω ανάπτυξη του AZD8931. Η ανάλυση των αποτελεσμάτων της μελέτης έχει μόνο διερευνητικό και περιγραφικό χαρακτήρα αλλά φάνηκε πως ο συγκεκριμένος παράγοντας μάλλον δεν είναι αποτελεσματικός στην συγκεκριμένη ένδειξη καθώς δεν υπήρξαν σημαντικές διαφορές στην ομάδα του AZD8931 και την ομάδα του placebo στο ποσοστό αλλαγής στο μέγεθος του όγκου στις 8 εβδομάδες που αποτελούσε και το πρωτεύον σημείο της μελέτης. Επιπλέον, η PFS δεν διέφερε στις δύο ομάδες (3.7 και 3.5 μήνες αντίστοιχα) και μόνο τρεις στους δεκατρείς ασθενείς (23.1%) ανταποκρίθηκαν μερικώς στην ομάδα του AZD8931. Η επιλογή ασθενών με χαμηλή/μηδενική έκφραση του HER2 μπορεί εν μέρει να συνέβαλε στα αρνητικά αποτελέσματα. Δεδομένου των αποτελεσμάτων και τις απόσυρσης του ενδιαφέροντος της παρασκευάστριας εταιρείας η περαιτέρω μελέτη του ανωτέρω παράγοντα στην θεραπεία του ΓΚ/ΚΓΣ είναι αβέβαιη.

4.5 Συμπεράσματα

Παρά τον σημαντικό αριθμό αντι-HER2 παραγόντων που δοκιμάστηκαν υπό διάφορες συνθήκες και είτε ως μονοθεραπεία είτε σε συνδυασμό με διάφορους χημειοθεραπευτικούς παράγοντες σε προοπτικές μελέτες, το trastuzumab παραμένει μέχρι σήμερα ο μοναδικός με αναμφισβήτη αποδεδειγμένη δραστηριότητα στον προχωρημένο ΓΚ/ΚΓΣ και ο μοναδικός μοριακά στοχευμένος παράγοντας που έχει λάβει έγκριση ως θεραπεία 1^{ης} γραμμής. Άλλοι αντι-HER2 στοχευμένοι παράγοντες με αποτελεσματική δράση στον καρκίνο του μαστού δεν κατάφεραν να πετύχουν στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα στα πρωτεύοντα σημεία σε κλινικές δοκιμές τους στον ΓΚ/ΚΓΣ. Διάφοροι λόγοι πιθανολογούνται για αυτές τις αποτυχίες όπως η μη σωστή επιλογή ασθενών λόγω έλλειψης κατάλληλων βιοδεικτών, ο ακατάλληλος συνδυασμός φαρμάκων, η ετερογένεια στην παθογένεση του γαστρικού καρκίνου σε μοριακό επίπεδο αλλά και στην έκφραση του HER2.

Ακόμα και το συνολικό όφελος επιβίωσης που επιτυγχάνεται με το trastuzumab στην εγκεκριμένη χρήση του στον ΓΚ/ΚΓΣ, παραμένει πολύ μικρότερο από αυτό που παρατηρήθηκε από την χρήση του στον καρκίνο του μαστού. Η βέλτιστη χρήση του trastuzumab όπως π.χ. ο καθορισμός του ιδανικού χημειοθεραπευτικού σχήματος με το οποίο θα συνδυάζεται, η αξία της συνέχισης του μετά την πρόοδο της νόσου και η αποτελεσματικότητά του σε συνδυασμό με άλλες στοχευμένες θεραπείες παραμένουν υπό διερεύνηση και σίγουρα θα αποτελέσουν πεδίο έρευνας τα επόμενα χρόνια.

Ελπιδοφόρα μηνύματα υπάρχουν από διάφορους καινοτόμους παράγοντες, η αποτελεσματικότητά των οποίων όμως πρέπει να αξιολογηθεί σε μεγαλύτερες και καλύτερα σχεδιασμένες μελέτες.

5. Βιβλιογραφία

- Abrahamo-Machado, L. F. and Scapulatempo-Neto, C. (2016), 'HER2 testing in gastric cancer: An update', *World J Gastroenterol*, 22 (19), 4619-25.
- Abrams A. J. και Quante M., (2016). 'Adenocarcinoma of the stomach and other gastric tumors', *Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease*, Feldman et al. (eds), 10th ed., Elsevier, σελ. 901-902.

- American Joint Committee on Cancer (2017). Stomach. Amin MB et al, eds. *AJCC Cancer Staging Manual*. 8th ed. New York: Springer.
- Al-Batran, S., et al. (2014), 'Trastuzumab (TRA) in combination with different first-line chemotherapies for treatment of HER2-positive metastatic gastric or gastroesophageal junction cancer (MGC): Findings from the German noninterventional observational study HerMES', *Ann Oncol*, 25 (suppl_4), iv220-iv20.
- Alsina, M., et al. (2018), 'Phase I/II study of single agent MCLA-128, a full length IgG1 bispecific antibody targeting the HER3 pathway: Overall safety at the recommended phase II dose (R2PD) and preliminary activity in HER2+ metastatic gastric/gastroesophageal junction cancer (GC/GEJ)', *Ann Oncol*, 29 (suppl_8), <https://doi.org/10.1093/annonc/mdy282.048>.
- Apicella, M., Corso, S., and Giordano, S. (2017), 'Targeted therapies for gastric cancer: failures and hopes from clinical trials', *Oncotarget*, 8 (34), 57654-69.
- Astrazeneca (2014), 'A phase IIa, multi-centre, randomised, double-blind, placebo-controlled study to assess the efficacy, safety, and pharmacokinetics of AZD8931 in combination with paclitaxel versus paclitaxel alone in patients with metastatic, gastric or gastro-oesophageal junction cancer who progress following first-line therapy and are ineligible for treatment with trastuzumab by HER2 status (SAGE)', Clinical Study Report Synopsis, ανακτήθηκε στις 30 Νοεμβρίου 2018 από την ηλεκτρονική διεύθυνση http://filehosting.pharmacm.com/DownloadService.ashx?client=CTR_MED_7111&studyid=1625&filename=D0102C00006_Synopsis.pdf μέσω της ιστοσελίδας <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01579578>
- Bang, Y. J., et al. (2017), 'First-in-human phase 1 study of margetuximab (MGAH22), an Fc-modified chimeric monoclonal antibody, in patients with HER2-positive advanced solid tumors', *Ann Oncol*, 28 (4), 855-61.
- Bang, Y. J., et al. (2010), '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*, 376 (9742), 687-97.
- Barok, M., et al. (2011), 'Trastuzumab-DM1 is highly effective in preclinical models of HER2-positive gastric cancer', *Cancer Lett*, 306 (2), 171-9.
- Bartley, A. N., et al. (2016), 'HER2 Testing and Clinical Decision Making in Gastroesophageal Adenocarcinoma: Guideline From the College of American Pathologists, American Society for Clinical Pathology, and American Society of Clinical Oncology', *Arch Pathol Lab Med*, 140 (12), 1345-63.
- Belleza M., (2017), 'Digestive System Anatomy and Physiology', προσβάσιμο στην ηλεκτρονική διεύθυνση <https://nurseslabs.com/digestive-system>.
- Bendell, J. και Yoon, H.H. (2019), 'Systemic therapy for locally advanced unresectable and metastatic esophageal and gastric cancer', ανάκτηση τον Μάρτιο 2019 από ιστοσελίδα <https://www.uptodate.com/contents/systemic-therapy-for-locally-advanced-unresectable-and-metastatic-esophageal-and-gastric-cancer>.
- Blot, W. J., et al. (1991), 'Rising Incidence of Adenocarcinoma of the Esophagus and Gastric Cardia', *JAMA*, 265 (10), 1287-89.

- Cancer Genome Atlas Research Network. (2014), 'Comprehensive molecular characterization of gastric adenocarcinoma', *Nature*, 513 (7517), 202-9.
- Catenacci, Daniel V. T., et al. (2018), 'Phase 1b/2 study of margetuximab (M) plus pembrolizumab (P) in advanced HER2+ gastroesophageal junction (GEJ) or gastric (G) adenocarcinoma (GEA)', *J Clin Oncol*, 36 (4_suppl), 140-40.
- Chin, K., et al. (2018), 'A phase II study of trastuzumab with S-1 plus oxaliplatin for HER2-positive advanced gastric cancer (HIGHSOX)', *Ann Oncol*, 29 (suppl_8), <https://doi.org/10.1093/annonc/mdy282.051>
- Chua, C., et al. (2015), 'Phase II study of trastuzumab in combination with S-1 and cisplatin in the first-line treatment of human epidermal growth factor receptor HER2-positive advanced gastric cancer', *Cancer Chemother Pharmacol*, 76 (2), 397-408.
- Cunningham, D., et al. (2006), 'Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer', *N Engl J Med*, 355 (1), 11-20.
- Denlinger, C. S., et al. (2016), 'Randomized phase 2 study of paclitaxel (PTX), trastuzumab (T) with or without MM-111 in HER2 expressing gastroesophageal cancers (GEC)', *J Clin Oncol*, 34 (15_suppl), 4043-43.
- Enzinger, P. C., et al. (2015), 'Multicenter phase 2: Capecitabine (CAP) + oxaliplatin (OX) + bevacizumab (BEV) + trastuzumab (TRAS) for patients (pts) with metastatic esophagogastric cancer (MEGCA)', *J Clin Oncol*, 33 (15_suppl), 4038-38.
- Fuchs, C. S., et al. (2014), 'Ramucirumab monotherapy for previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (REGARD): an international, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial', *Lancet*, 383 (9911), 31-39.
- Fuchs, C. S., et al. (2019), 'Ramucirumab with cisplatin and fluoropyrimidine as first-line therapy in patients with metastatic gastric or junctional adenocarcinoma (RAINFALL): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial', *Lancet Oncol*, 20 (3), 420-35.
- Fuchs, C. S., et al. (2018), 'Safety and Efficacy of Pembrolizumab Monotherapy in Patients With Previously Treated Advanced Gastric and Gastroesophageal Junction Cancer: Phase 2 Clinical KEYNOTE-059 Trial', *JAMA Oncol*, 4 (5), e180013.
- Galsky, M. D., et al. (2012), 'Target-specific, histology-independent, randomized discontinuation study of lapatinib in patients with HER2-amplified solid tumors', *Invest New Drugs*, 30 (2), 695-701.
- GLOBOCAN (2018). Δεδομένα από ιστότοπο <http://gco.iarc.fr/today/> του International Agency for Research on Cancer (ανάκτηση τον Ιανουάριο 2019).
- Gong, J., et al. (2016), 'Optimal regimen of trastuzumab in combination with oxaliplatin/capecitabine in first-line treatment of HER2-positive advanced gastric cancer (CGOG1001): a multicenter, phase II trial', *BMC Cancer*, 16, 68.
- Gravalos, C., et al. (2011), 'Phase II study of trastuzumab and cisplatin as first-line therapy in patients with HER2-positive advanced gastric or gastroesophageal junction cancer', *Clin Transl Oncol*, 13 (3), 179-84.
- Hecht, J. R., et al. (2016), 'Lapatinib in Combination With Capecitabine Plus Oxaliplatin in Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Advanced or Metastatic Gastric, Esophageal, or Gastroesophageal Adenocarcinoma: TRIO-013/LOGiC--A Randomized Phase III Trial', *J Clin Oncol*, 34 (5), 443-51.

- Hofmann, M., et al. (2008), 'Assessment of a HER2 scoring system for gastric cancer: results from a validation study', *Histopathology*, 52 (7), 797-805.
- Horita, Y., et al. (2017), 'Phase II clinical trial of second-line weekly paclitaxel plus trastuzumab for patients with HER2-positive metastatic gastric cancer', *Ann Oncol*, 28 (suppl_5), <https://doi.org/10.1093/annonc/mdx369.071>.
- Hudis, C. A. (2007), 'Trastuzumab--mechanism of action and use in clinical practice', *N Engl J Med*, 357 (1), 39-51.
- Janjigian, Y. Y., et al. (2013), 'Monitoring afatinib treatment in HER2-positive gastric cancer with 18F-FDG and 89Zr-trastuzumab PET', *J Nucl Med*, 54 (6), 936-43.
- Japanese Gastric Cancer Association. (2017), 'Japanese gastric cancer treatment guidelines 2014 (ver. 4)', *Gastric Cancer*, 20 (1), 1-19.
- Jorgensen, J. T. (2014), 'Role of human epidermal growth factor receptor 2 in gastric cancer: biological and pharmacological aspects', *World J Gastroenterol*, 20 (16), 4526-35.
- Jorgensen, J. T. and Hersom, M. (2012), 'HER2 as a Prognostic Marker in Gastric Cancer - A Systematic Analysis of Data from the Literature', *J Cancer*, 3, 137-44.
- Kagawa, S., et al. (2018), 'A multi-institution phase II study of docetaxel and S-1 in combination with trastuzumab for HER2-positive advanced gastric cancer (DASH study)', *Cancer Chemother Pharmacol*, 81 (2), 387-92.
- Kang, Y. K., et al. (2014), 'A phase IIa dose-finding and safety study of first-line pertuzumab in combination with trastuzumab, capecitabine and cisplatin in patients with HER2-positive advanced gastric cancer', *Br J Cancer*, 111 (4), 660-6.
- Kataoka, H., et al. (2016), 'A phase II prospective study of the trastuzumab combined with 5-weekly S-1 and CDDP therapy for HER2-positive advanced gastric cancer', *Cancer Chemother Pharmacol*, 77 (5), 957-62.
- Kim, Y. S., et al. (2015), 'Low-dose capecitabine plus trastuzumab as first-line treatment in patients 75 years of age or older with HER2-positive advanced gastric cancer: a pilot study', *Cancer Chemother Pharmacol*, 76 (6), 1267-72.
- Kimura, Y., et al. (2018), 'Multicenter phase II study of trastuzumab plus S-1 alone in elderly patients with HER2-positive advanced gastric cancer (JACCRO GC-06)', *Gastric Cancer*, 21 (3), 421-27.
- Krop, I. E., et al. (2014), 'Trastuzumab emtansine versus treatment of physician's choice for pretreated HER2-positive advanced breast cancer (TH3RESA): a randomised, open-label, phase 3 trial', *Lancet Oncol*, 15 (7), 689-99.
- Kurokawa, Y., et al. (2014), 'Phase II study of trastuzumab in combination with S-1 plus cisplatin in HER2-positive gastric cancer (HERBIS-1)', *Br J Cancer*, 110 (5), 1163-8.
- Lauren, P. (1965), 'The two histological main types of gastric carcinoma: Diffuse and so-called intestinal-type carcinoma. an attempt at a histo-clinical classification.', *Acta Pathol Microbiol Scand*, 64, 31-49.
- Lauwers G, et al. (2010) Gastric carcinoma. In: Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, Thiese ND, eds. WHO classification of tumours of the digestive system, 4th edn. Lyon: IARC, 2010: 44–58.
- Li, Q., et al. (2016), 'Efficacy of trastuzumab beyond progression in HER2 positive advanced gastric cancer: a multicenter prospective observational cohort study', *Oncotarget*, 7 (31), 50656-65.

- Li, Q., et al. (2018), 'Predictive factors of trastuzumab-based chemotherapy in HER2 positive advanced gastric cancer: a single-center prospective observational study', *Clin Transl Oncol*, 20 (6), 695-702.
- Lorenzen, S., et al. (2015), 'Lapatinib versus lapatinib plus capecitabine as second-line treatment in human epidermal growth factor receptor 2-amplified metastatic gastro-oesophageal cancer: a randomised phase II trial of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie', *Eur J Cancer*, 51 (5), 569-76.
- Makatsoris, T., et al. (2018), 'Afatinib in combination with cisplatin and 5-fluorouracil (5-FU) as first line treatment in inoperable gastric and gastro-esophageal junction (GEJ) cancer: A phase II study by the Hellenic Cooperative Oncology Group', *Ann Oncol*, 29 (suppl_8), <https://doi.org/10.1093/annonc/mdy282.061>
- Makiyama, A., et al. (2018), 'A randomized phase II study of weekly paclitaxel ± trastuzumab in patients with HER2-positive advanced gastric or gastro-esophageal junction cancer refractory to trastuzumab combined with fluoropyrimidine and platinum: WJOG7112G (T-ACT)', *J Clin Oncol*, 36 (15_suppl), 4011-11.
- Mariette, C., et al. (2011), 'Oesophagogastric junction adenocarcinoma: which therapeutic approach?', *Lancet Oncol*, 12 (3), 296-305.
- Meulendijks, D., et al. (2016), 'Trastuzumab and bevacizumab combined with docetaxel, oxaliplatin and capecitabine as first-line treatment of advanced HER2-positive gastric cancer: a multicenter phase II study', *Invest New Drugs*, 34 (1), 119-28.
- Miura, Y., et al. (2018), 'Five-weekly S-1 plus cisplatin therapy combined with trastuzumab therapy in HER2-positive gastric cancer: a phase II trial and biomarker study (WJOG7212G)', *Gastric Cancer*, 21 (1), 84-95.
- Moehler, M., et al. (2018), 'Lapatinib with ECF/X in the first-line treatment of metastatic gastric cancer according to HER2neu and EGFR status: a randomized placebo-controlled phase II study (EORTC 40071)', *Cancer Chemother Pharmacol*, 82 (4), 733-39.
- Mondaca, S., et al. (2019), 'Phase II study of trastuzumab with modified docetaxel, cisplatin, and 5 fluorouracil in metastatic HER2-positive gastric cancer', *Gastric Cancer*, 22 (2), 355-362, Epub 2018 Aug 7.
- Nishikawa, K., et al. (2017), 'Phase II study of the effectiveness and safety of trastuzumab and paclitaxel for taxane- and trastuzumab-naïve patients with HER2-positive, previously treated, advanced, or recurrent gastric cancer (JFMC45-1102)', *Int J Cancer*, 140 (1), 188-96.
- Oh, D. Y., et al. (2016), 'Phase II trial of dacomitinib in patients with HER2-positive gastric cancer', *Gastric Cancer*, 19 (4), 1095-103.
- Ohtsu, A., et al. (2011), '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*, 29 (30), 3968-76.
- Okines, A. F., et al. (2010), 'Rechallenge with platinum plus fluoropyrimidine +/- epirubicin in patients with oesophagogastric cancer', *Oncology*, 79 (1-2), 150-8.
- Oliveira, C., et al. (2015), 'Familial gastric cancer: genetic susceptibility, pathology, and implications for management', *Lancet Oncol*, 16 (2), e60-70.

- Pollock, N. I. and Grandis, J. R. (2015), 'HER2 as a therapeutic target in head and neck squamous cell carcinoma', *Clin Cancer Res*, 21 (3), 526-33.
- Qiu, M. Z., et al. (2014), 'HER2-positive patients receiving trastuzumab treatment have a comparable prognosis with HER2-negative advanced gastric cancer patients: a prospective cohort observation', *Int J Cancer*, 134 (10), 2468-77.
- Roviello, G., et al. (2018), 'Docetaxel, oxaliplatin, 5FU, and trastuzumab as first-line therapy in patients with human epidermal receptor 2-positive advanced gastric or gastroesophageal junction cancer: Preliminary results of a phase II study', *Medicine (Baltimore)*, 97 (20), e10745.
- Ruschoff, J., et al. (2012), 'HER2 testing in gastric cancer: a practical approach', *Mod Pathol*, 25 (5), 637-50.
- Ryu, M. H., et al. (2015), 'Multicenter phase II study of trastuzumab in combination with capecitabine and oxaliplatin for advanced gastric cancer', *Eur J Cancer*, 51 (4), 482-88.
- Sanchez-Vega, F., et al. (2019), 'EGFR and MET Amplifications Determine Response to HER2 Inhibition in ERBB2-Amplified Esophagogastric Cancer', *Cancer Discov*, 9 (2), 199-209.
- Satoh, T., et al. (2014), 'Lapatinib plus paclitaxel versus paclitaxel alone in the second-line treatment of HER2-amplified advanced gastric cancer in Asian populations: tyTAN--a randomized, phase III study', *J Clin Oncol*, 32 (19), 2039-49.
- SEER. (2019), 'Cancer Stat Facts: Stomach Cancer', εύρεση στην ιστοσελίδα <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/stomach.html> μέσω του ιστότοπου <http://www.seer.cancer.gov/> (αναζήτηση Φεβρουάριος 2019).
- Shah, M. A., et al. (2017), 'HELOISE: Phase IIIb Randomized Multicenter Study Comparing Standard-of-Care and Higher-Dose Trastuzumab Regimens Combined With Chemotherapy as First-Line Therapy in Patients With Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Metastatic Gastric or Gastroesophageal Junction Adenocarcinoma', *J Clin Oncol*, 35 (22), 2558-67.
- Shi, J., Qu, Y. P., and Hou, P. (2014), 'Pathogenetic mechanisms in gastric cancer', *World J Gastroenterol*, 20 (38), 13804-19.
- Shitara, K., et al. (2018), 'Trifluridine/tipiracil versus placebo in patients with heavily pretreated metastatic gastric cancer (TAGS): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial', *Lancet Oncol*, 19 (11), 1437-48.
- Sitarz, R., et al. (2018), 'Gastric cancer: epidemiology, prevention, classification, and treatment', *Cancer Manag Res*, 10, 239-48.
- Smyth, E. C., et al. (2016), 'Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up', *Ann Oncol*, 27 (suppl 5), v38-v49.
- Sugimoto, N., et al. (2016), 'A phase II trial of trastuzumab combined with irinotecan in patients with advanced HER2-positive chemo-refractory gastric cancer: OGS1203 (HERBIS-5)', *J Clin Oncol*, 34 (15_suppl), e15546-e46.
- Swain, S. M., et al. (2015), 'Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel in HER2-positive metastatic breast cancer', *N Engl J Med*, 372 (8), 724-34.
- Taberero, J., et al. (2018), 'Pertuzumab plus trastuzumab and chemotherapy for HER2-positive metastatic gastric or gastro-oesophageal junction cancer (JACOB): final

- analysis of a double-blind, randomised, placebo-controlled phase 3 study', *Lancet Oncol*, 19 (10), 1372-84.
- Takahide, S., et al. (2017), 'HGCSG 1201: phase II study of trastuzumab with irinotecan in HER2-positive metastatic or advanced gastric cancer patients previously treated with trastuzumab', 28 (Supplement 3), iii37.
- Ter Veer, E., et al. (2018), 'Comparing cytotoxic backbones for first-line trastuzumab-containing regimens in human epidermal growth factor receptor 2-positive advanced oesophagogastric cancer: A meta-analysis', *Int J Cancer*, 143 (2), 438-48.
- Ter Veer, E., et al. (2018), 'Continuation of trastuzumab beyond progression in HER2-positive advanced esophagogastric cancer: a meta-analysis', *Acta Oncol*, 57 (12), 1599-604.
- Thuss-Patience, P. C., et al. (2017), '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', *Lancet Oncol*, 18 (5), 640-53.
- Verheij, M., et al. (2016), 'A multicenter randomized phase III trial of neo-adjuvant chemotherapy followed by surgery and chemotherapy or by surgery and chemoradiotherapy in resectable gastric cancer: First results from the CRITICS study', *J Clin Oncol*, 34 (15_suppl), 4000-00.
- Verma, S., et al. (2012), 'Trastuzumab emtansine for HER2-positive advanced breast cancer', *N Engl J Med*, 367 (19), 1783-91.
- Wagner, A. D., et al. (2017), 'Chemotherapy for advanced gastric cancer', *Cochrane Database Syst Rev*, 8, CD004064.
- Wainberg, Z. A., et al. (2010), 'Lapatinib, a dual EGFR and HER2 kinase inhibitor, selectively inhibits HER2-amplified human gastric cancer cells and is synergistic with trastuzumab in vitro and in vivo', *Clin Cancer Res*, 16 (5), 1509-19.
- Wang, F., et al. (2018), 'Trastuzumab plus docetaxel and capecitabine for first-line treatment of Her2-positive advanced gastric cancer: A phase II, multi-center, open-label, single-arm study', *J Clin Oncol*, 36 (15_suppl), 4045-45.
- Wieduwilt, M. J. and Moasser, M. M. (2008), 'The epidermal growth factor receptor family: biology driving targeted therapeutics', *Cell Mol Life Sci*, 65 (10), 1566-84.
- Wikimedia Commons (2019), ανακτήθηκε Ιανουάριο 2019 από την ηλεκτρονική διεύθυνση https://commons.wikimedia.org/wiki/File:2415_Histology_of_StomachN.jpg.
- Wilke, H., et al. (2014), '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*, 15 (11), 1224-35.
- Ychou, M., et al. (2011), 'Perioperative Chemotherapy Compared With Surgery Alone for Resectable Gastroesophageal Adenocarcinoma: An FNCLCC and FFCD Multicenter Phase III Trial', *J Clin Oncol*, 29 (13), 1715-21.
- Zaanan, A., et al. (2018), 'Gastric cancer: French intergroup clinical practice guidelines for diagnosis, treatments and follow-up (SNFGE, FFCD, GERCOR, UNICANCER, SFCD, SFED, SFRO)', *Dig Liver Dis*, 50 (8), 768-79.