

Ramucirumab u kombinaciji s paklitakselom u drugoj liniji liječenja metastatskog raka želudca : retrospektivna analiza iskustva liječenja na Klinici za onkologiju i radioterapiju KBC-a Split

Perković, Lucija

Master's thesis / Diplomski rad

2022

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Split, School of Medicine / Sveučilište u Splitu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:171:291872>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-09-21**



Repository / Repozitorij:

[MEFST Repository](#)



UNIVERSITY OF SPLIT



**SVEUČILIŠTE U SPLITU
MEDICINSKI FAKULTET**

Lucija Perković

**RAMUCIRUMAB U KOMBINACIJI S PAKLITAKSELOM U DRUGOJ LINIJI
LIJEČENJA METASTATSKOG RAKA ŽELUDCA - RETROSPEKTIVNA
ANALIZA ISKUSTVA LIJEČENJA NA KLINICI ZA ONKOLOGIJU I
RADIOTERAPIJU KBC-A SPLIT**

Diplomski rad

Akademski godina:

2021./2022.

Mentor:

Izv. prof. dr. sc. Tomislav Omrčen, dr. med

Split, srpanj 2022.

**SVEUČILIŠTE U SPLITU
MEDICINSKI FAKULTET**

Lucija Perković

**RAMUCIRUMAB U KOMBINACIJI S PAKLITAKSELOM U DRUGOJ LINIJI
LIJEČENJA METASTATSKOG RAKA ŽELUDCA - RETROSPEKTIVNA
ANALIZA ISKUSTVA LIJEČENJA NA KLINICI ZA ONKOLOGIJU I
RADIOTERAPIJU KBC-A SPLIT**

Diplomski rad

Akademski godina:

2021./2022.

Mentor:

Izv. prof. dr. sc. Tomislav Omrčen, dr. med

Split, srpanj 2022.

SADRŽAJ

1. UVOD	1
1.1. Rak želuca	2
1.1.1. Epidemiologija.....	2
1.1.2. Etiologija	2
1.1.3. Klinička slika.....	3
1.1.4. Dijagnostika.....	3
1.1.5. Stadiji bolesti	4
1.1.6. Patohistologija	6
1.1.7. Liječenje	9
1.1.8. Ramucirumab.....	13
1.1.9. Studije REGARD i RAINBOW	13
2. CILJ ISTRAŽIVANJA	15
3. ISPITANICI I METODE	17
3.1. Ispitanici	18
3.2. Metode.....	18
4. REZULTATI	20
5. RASPRAVA	27
6. ZAKLJUČAK	30
7. LITERATURA	32
8. SAŽETAK	38
9. SUMMARY	40
10. ŽIVOTOPIS	42

ZAHVALA

Hvala mentoru,

izv. prof. dr. sc. Tomislavu Omrčenu

na stručnoj pomoći u izradi diplomskog rada.

Veliko hvala mojim najbližima,

mojoj obitelji, prijateljima i kolegama

koji su mi bili podrška tijekom studiranja.

Posebno hvala mojoj kolegici Marti, mojoj velikoj podršci i prijateljici .

POPIS KRATICA

5-FU – 5-fluorouracil

CA 19-9 – Karbohidratni antigen 19-9

CA 72-4 – Karbohidratni antigen 72-4

CEA – Karcinoembrionalni antigen

CR – Potpuni odgovor

CRT - Kemoradioterapija

CT – Kompjuterizirana tomografija

CTCAE – Common Terminology Criteria for Adverse Events

ctDNA – Cirkulirajuća tumorska DNA

D – Opseg uklanjanja limfnih čvorova

DCR – Stopa kontrole bolesti

ECF – Epirubicin, cisplatina i 5-fluorouracil

ECOG – Eastern Cooperative Oncology Group

EMR – Endoskopska mukozna resekcija

ERBB2 – Erb-B2 Receptor Tyrosine Kinase 2

ESD – Endoskopska submukozna disekcija

FLOT4 – 5-fluorouracil, leukovorin, oksaliplatina, docetaksel

HER2 – Human epidermal growth factor receptor-2

M – Presadnica

MMR – Mismatch repair

MSI – Microsatellite instability

N – Limfni čvor

NTRK – Neurotrophic tropomyosin-related kinase

ORR – Objektivna stopa odgovora

OS – Ukupno preživljenje

PCR – Polymerase chain reaction

PD – Progresija bolesi

PD-L1 – Programmed death-ligand 1

PET-CT – Pozitronska emisijska tomografija

PFS – Preživljenje bez progresije bolesi

PR – Djelomični odgovor

R – Resekcijski rubovi

RECIST – Response Evaluation Criteria in Solid Tumours

RT – Radioterapija

RTG – Radiografija

SD – Stabilna bolest

T – Veličina primarnog sijela tumora

TMB-H – Tumor mutation burden-high

US FDA – United States Food and Drug Administration

VEGF – Vascular endothelial growth factor

VEGFR – Vascular endothelial growth factor receptor

WHO – World Health Organization

1. UVOD

1.1. Rak želuca

1.1.1. Epidemiologija

Rak želuca je jedna od najčešćih zloćudnih bolesti. Godišnje se dijagnosticira oko 990 000 slučajeva raka želuca u svijetu, a oko 738 000 smrtnih ishoda se pripisuje ovoj dijagnozi (1). Ove brojke ga stavljaju na četvrto mjesto po učestalosti i drugo mjesto po smrtnosti od nekog zloćudnog tumora (2). Značajne su razlike po zemljopisnoj, spolnoj i socioekonomskoj raspodjeli. Više od 50% novih slučajeva dijagnosticira se u zemljama u razvoju. Područja s najvećom pojavnosti raka želuca su regije poput Srednje i Južne Amerike, istočne Europe i istočne Azije (Kina i Japan). Regije niskog rizika su Australija i Novi Zeland, južna Azija, sjeverna i istočna Afrika te Sjeverna Amerika (3). Tri puta češće obolijevaju muškarci (1). Prema podacima za Republiku Hrvatsku iz 2019. godine rak želuca je bio na sedmom mjestu po učestalosti u muškaraca i na desetom mjestu kod žena. Incidencija raka želuca za oba spola iznosila je 21,6/ 100 000 stanovnika. Najveći broj slučajeva 2019 godine je zabilježen u Gradu Zagrebu, Splitsko-dalmatinskoj županiji i Primorsko-goranskoj županiji. Rak želuca je rijedak u mlađoj populaciji. Učestalost raste nakon šezdesete godine života, dok vrhunac bilježi u osoba između 70 i 75 godina (4). Prognoza je uglavnom loša. Petogodišnja stopa preživljenja u Europi je između 10-30%. U Japanu je povećana stopa petogodišnjeg preživljenja vjerojatno kao posljedica rane dijagnoze endoskopskom metodom pregleda koja omogućava rano otkrivanje i resekciju bolesti (5).

1.1.2. Etiologija

Mnogi etiološki čimbenici su odgovorni za nastanak raka želuca. Najznačajniji su prethodna infekcija *Helicobacter pylori*, atrofični gastritis, aklorhidrija, perniciozna anemija, prehrambene navike, adenomi želuca, obiteljska adenomatozna polipoza, intestinalna metaplazija, prethodna gastrektomija i gastroenterostomija (6). Međunarodna agencija za istraživanje tumora Svjetske zdravstvene organizacije klasificirala je *H. pylori* u grupu 1 karcinogena (7). Dugotrajna upala uzrokovana *H. pylori* rezultira atrofičnim gastritisom. Atrofični gastritis dovodi do porasta pH i hipoklorhidrije ili aklorhidrije, što olakšava daljnje razmnožavanje *H. pylori*. Smatra se da crijevni tip raka želuca nastaje progresijom od atrofije do metaplazije, displazije i naposljetku karcinoma. Smatra se da se onkogeni učinci *H. pylori* mogu pojaviti kroz različite mehanizme, uključujući neizravne upalne učinke *H. pylori* na želučanu sluznicu i izravne epigenetske učinke *H. pylori* na pojedinačne stanice. Veliki utjecaj na vjerojatnost razvoja raka želuca imaju i čimbenici okoline i čimbenici vezani za domaćina (8). Potvrđeno je da konzumacija usoljene hrane uz infekciju *H. pylori* dodatno povećava rizik

razvoja karcinoma želuca (9). Dodatni rizici glede prehrambenih navika su jako začinjena hrana i dimljeno meso (6).

1.1.3. Klinička slika

Bolesnici s rakom želuca prezentiraju se najčešće nespecifičnim simptomima poput osjećaja mučnine i nelagode, rane sitosti, boli u trbuhu, povraćanja, gubitka tjelesne mase te smetnji gutanja. Može se razviti anemija kao posljedica dugotrajnog krvarenja (10). Bolest se najčešće otkrije u uznapredovalom stadiju upravo zbog nespecifičnih simptoma koji postoje u dugotrajnoj anamnezi prije nego se rak želuca potvrdi. Simptomi uznapredovale bolesti su opstrukcija i posljedično povraćanje, otežano i bolno gutanje, te simptomi proširene bolesti koji se očituju u ovisnosti o sijelu presadnica. Također se mogu javiti peritonealni i pleuralni izljevi (6). Rak želuca se često širi potrbušnicom i moguće su presadnice u jajnicima koje se nazivaju i „Krukenbergov tumor“. Najčešći nalaz pri fizikalnom pregledu je palpabilna trbušna masa koja ukazuje na uznapredovalu bolest. Bolesnik može imati znakove limfnog širenja poput, povećanog limfnog čvora lijevo iznad ključne kosti (tzv. Virchowov čvor), limfnog čvora oko pupka (tzv. čvor sestre Mary Joseph), ili limfnih čvorova u lijevoj pazušnoj jami (tzv. irski čvor) (11).

1.1.4. Dijagnostika

Kliničkim pregledom se otkrivaju samo uznapredovali oblici raka želuca. Ovaj stadij karakteriziraju palpabilna masa u trbuhu, povećani limfni čvorovi lijevo iznad ključne kosti, žutica, melena i anemija. Nekada prvi znak bolesti mogu biti upravo udaljene presadnice u plućima, kostima, mozgu, jajnicima ili jetri. Za otkrivanje raka želuca koristimo gastroduodenoskopiju s višestrukom biopsijom i četkanjem sluznice za citološku analizu koja omogućuje vizualizaciju promjena i uzimanje uzoraka s promjena u početnom dijelu probavnog sustava. Potrebno je biopsijom zahvatiti i sluznicu i podsluznicu želuca jer ukoliko je uzorak ograničen samo na sluznicu tumorsko tkivo se može previdjeti u podsluznici. Endoskopski ultrazvuk se koristi kako bi odredili dubinu tumorske invazije, odnosno zahvaćenost stijenke želuca tumorom, te zahvaćenost regionalnih limfnih čvorova. Također, u svrhu otkrivanja uzroka smetnji gutanja ili opstrukcije probavnog sustava tumorom može se rabiti i radiološki prikaz dvostrukim kontrastom, odnosno konvencionalna radiografija. Nedostatak ove metode je što ne može razlikovati dobroćudnu od zloćudne promjene. Za određivanje proširenosti bolesti rabi se kompjuterizirana tomografija (CT), ultrazvuk trbuha i zdjelice, rendgen pluća (RTG), te prema potrebi pozitronska emisijska tomografija (PET-CT) ili scintigrafija. Tumorski biljezi, CEA, CA 19-9 i CA72-4 imaju prognostički vrijednost,

odnosno ako je vrijednost biljega prije kirurškog zahvata velika mogu ukazivati na povećan rizik od povrata bolesti nakon zahvata (6, 12).

1.1.5. Stadiji bolesti

Američko udruženje za rak i Unija za međunarodnu kontrolu raka (AJCC/UICC) iznijeli su klasifikaciju raka želudca po stadijima koja se temelji na 3 parametra: veličini samog tumora (T), zahvaćenim limfnim čvorovima (N), te postojanju presadnica (M) (13, 14). Stupanj proširenosti bolesti određuje se TNM klasifikacijom koja je prikazana u Tablici 1, a stadiji raka želudca prikazani su u Tablici 2.

Tablica 1. TNM klasifikacija raka želuca

Primarni tumor (T)	
TX	Primarni tumor se ne može odrediti
T0	Nema dokaza o postojanju primarnog tumora
Tis	Tumor zahvaća epitel/ displazija visokog stupnja
T1	Tumor zahvaća laminu propriju/ muskularis mukoze/podsluznicu
T1a	Tumor zahvaća laminu propriju ili muskularis mukoze
T1b	Tumor zahvaća podsluznicu
T2	Tumor zahvaća laminu muskularis propriju
T3	Tumor prodire u vezivno tkivo ispod visceralnog peritoneja ali bez invazije visceralnog peritoneja ili susjednih struktura
T4	
T4a	Tumor zahvaća visceralni peritonej
T4b	Tumor zahvaća susjedne structure
Regionalni limfni čvorovi (N)	
NX	Zahvaćenost regionalnih limfnih čvorova se ne može procijeniti
N0	Regionalni limfni čvorovi nisu zahvaćeni
N1	Presadnice u 1 do 2 regionalna limfna čvora
N2	Presadnice u 3 do 6 regionalna limfna čvora
N3	Presadnice u 7 i više regionalnih limfnih čvorova
N3a	Presadnice u 7 do 15 regionalnih limfnih čvorova
N3b	Presadnice u 16 i više regionalnih limfnih čvorova
Udaljene presadnice (M)	
M0	Nema udaljenih presadnica
M1	Udaljene presadnice postoje

T – Veličina primarnog sijela tumora; N – Limfni čvor; M – Presadnica

Tablica 2. Klinički stadiji raka želuca

Stadij 0	Tis	N0	M0
Stadij I A	T1	N0	M0
Stadij I B	T2	N0	M0
	T1	N1	M0
Stadij II A	T3	N0	M0
	T2	N1	M0
	T1	N2	M0
Stadij II B	T4a	N0	M0
	T3	N1	M0
	T2	N2	M0
Stadij III A	T4a	N1	M0
	T3	N2	M0
	T2	N3	M0
Stadij III B	T4b	N0 ili N1	M0
	T4a	N2	M0
	T3	N3	M0
Stadij III C	T4b	N2 ili N3	M0
	T4a	N3	M0
Stadij IV	Bilo koji T	Bilo koji N	M1

T – Veličina primarnog sijela tumora; N – Limfni čvor; M – Presadnica

1.1.6. Patohistologija

1.1.6.1. Makroskopski izgled

Makroskopski izgled raka želudca opisan je korištenjem Paris klasifikacije za rani rak želudca i Borrmannove klasifikacije za napredni rak želudca (15, 16). Prema Paris klasifikaciji za rani rak želudca postoje tri tipa. Tip 0-I ili polipoidni tip (potkategoriziran u 0-Ip ili rast na peteljci i 0-Is ili rast bez peteljke, odnosno sesilni), tip 0-II ili nepolipoidni rast (podkategoriziran u tip 0-IIa ili blago uzdignut u odnosu na razinu stijenke želudca, tip 0-IIb ili u razini stijenke želudca i tip 0-IIc ili blago ispod razine stijenke želudca) i tip 0-III ili ekskavirani rast. Prema Borrmannovoj klasifikaciji postoje četiri tipa. Tip I ili polipoid sa širokom bazom i bez ulceracija; tip II ili ulcerirajući s oštrim i uzdignutim rubovima; tip III ili ulcerirajući i difuzno infiltrirajući i tip IV ili difuzno infiltrirajući uglavnom bez ulceracija. Opisan je odnos između makroskopskog izgleda, lokacije tumora u želucu, spola i dobi pri postavljanju dijagnoze, histološkog podtipa i preživljenja. Polipoidni i ulcerirani tumori s povišenim rubovima (Borrmann tipovi I i II) najčešće su crijevnog tipa i nalaze se u antrumu starijih muškaraca, dok su difuzno infiltrirajući tumori (Borrmann tipovi III i IV) najčešće difuzni tipovi u proksimalnom dijelu želudca u sredovječnih žena (17). Borrmannov tip se pokazao kao neovisni prognostički čimbenik u raku želudca, pri čemu pacijenti s tipom IV imaju najslabije preživljenje (18).

1.1.6.2. Mikroskopski izgled

Kada se govori o mikroskopskom izgledu tumora postoji više klasifikacija jer je rak želudca histološki vrlo heterogen. Heterogenost se dodatno povećava infiltracijom stanica raka u stijenku želudca. Najčešće se primjenjuju klasifikacije WHO (od eng. *World Health Organization*) i klasifikacija po Lauren-u (19, 20). Prema Laurenovoj klasifikaciji crijevni tip raka želudca građen je od neoplastičnih crijevnih žlijezda koje sadrže apikalne mucinske vakuole i podsjeća na adenokarcinom debelog crijeva. Stanice pokazuju dobru staničnu koheziju. Laurenov difuzni tip raka želudca sastoji se od raspršenih slabo kohezivnih stanica ili malih nakupina stanica s malo ili bez formiranja žlijezda i difuznog infiltrativnog ruba. Tumorske stanice mogu sadržavati sluz i imati izgled stanica "prstena pečatnjaka". Rak želudca koji se sastoji od 50% difuznog i 50% crijevnog tipa, solidni tipa raka i drugi koji se ne mogu klasificirati kao jedna od dvije prethodno navedene skupine nazivaju se neodređeni, neklasificirani ili mješoviti. Difuzni i crijevni tip imaju različite kliničko-patološke značajke. Crijevni tip značajno je veće veličine prije nego probije površinu seroze i češće invadira krvne žile i jetru i metastazira u pluća, dok se difuzni tip raka želudca češće širi limfnim putem do

pleure i peritoneja. Omjer muškaraca i žena je 2,3 za crijevni tip i 1,5 za difuzni tip. Bolesnici s crijevnim tipom su u prosjeku stariji 7 godina u trenutku postavljanja dijagnoze (21).

1.1.6.3. Molekularno testiranje

Imunohistokemijsko i/ili molekularno testiranje statusa HER2/ERBB2 (od eng. *human epidermal growth factor receptor-2/Erb-B2 receptor tyrosine kinase 2*), postojanja MSI (od eng. *microsatellite instability*), ekspresije PD-L1 (od eng. *programmed death-ligand 1*), TMB-H statusa (od eng. *tumor mutation burden-high*) i NTRK (od eng. *neurotrophic tropomyosin-related kinase*) fuzije s drugim genima uključeni su u kliničko liječenje uznapredovalog karcinoma želuca (22).

Prekomjerna ekspresija HER2 bjelančevine ili amplifikacija ERBB2 gena je uključena u razvoj želučanog adenokarcinoma (23). Prognostički značaj te ekspresije je nejasan u raku želuca. Stope pozitivnosti na HER2 u bolesnika s rakom želuca kreću se od 12% do 23% (24). Češće je zabilježena kod crijevnog histološkog podtipa i umjereno diferenciranog raka nego u difuznog i slabo diferenciranog (25). HER2 testiranje preporuča se svim pacijentima s rakom želuca pri dijagnozi ako je posrijedi metastatska bolest ili se na nju sumnja.

MSI i MMR (od eng. *mismatch repair*) testiranja se trebaju provesti kod svih novodijagnosticiranih slučajeva raka želuca. Status MSI procjenjuje se PCR-om (od eng. *polymerase chain reaction*) mjerenjem razina genske izražajnosti mikrosatelitnih biljega (BAT25, BAT26, MONO27, NR21, NR24) (26). Nedostatak MMR-a procjenjuje se metodom imunohistokemije procjenom nuklearne izražajnosti bjelančevina uključenih u popravak DNA (MLH1, MSH2, MSH6, PMS2) (27). Bolesnike s MSI-H (od eng. *MSI-high*) ili dMMR (od eng. *MMR-deficient*) tumorima treba uputiti genetičkom savjetniku radi daljnje procjene.

Testiranje PD-L1 može se razmotriti kod lokalno uznapredovalog, rekurentnog ili metastatskog karcinoma želuca kod pacijenata koji su kandidati za liječenje inhibitorima nadzornih točaka. Dijagnostički test odobren od strane US FDA (od eng. *United States Food and Drug Administration*) je kvalitativni imunohistokemijski test koji koristi anti-PD-L1 protutijela za otkrivanje razina bjelančevine PD-L1 u tumorskom tkivu fiksiranom u formalinu.

Genomske promjene solidnih karcinoma mogu se identificirati procjenom cirkulirajuće tumorske DNA (ctDNA) u krvi, po čemu je dijagnostički test dobio ime „tekućinska biopsija“ (28). Tekućinska se biopsija češće koristi u bolesnika s uznapredovalom bolešću. Detekcija mutacija može nam pomoći u otkrivanju onih koje možemo ciljati terapijski ili u otkrivanju evolucije klonova s izmijenjenim profilima odgovora na liječenje.

1.1.7. Liječenje

U ovom dijelu će ukratko biti opisani glavni modaliteti u liječenju raka želuca, a potom će biti opisano u kojem stadiju se pojedini koriste.

Najčešći modalitet je kirurška resekcija. Može se primijeniti subtotalna ili totalna gastrektomija. U subtotalnoj gastrektomiji se odstranjuje dio želuca zahvaćen tumorom, zajedno s okolnim tkivom ili ogranima ukoliko su zahvaćeni i regionalnim limfnim čvorovima. U totalnoj gastrektomiji odstranjuje se cijeli želudac, regionalni limfni čvorovi, dio jednjaka i tankog crijeva. Jednjak se potom spoji s dijelom tankog crijeva da bi pacijent mogao normalno gutati (29). Cilj operacije je u potpunosti ukloniti tumor tj. postići negativne resekcijske rubove. R0 označava čiste rubove, dakle nema zloćudnih stanica u tkivu oko ruba tumora, dok R1 pozitivni rub označava da je dio makroskopski vidljivog tumora uklonjen, ali rubovi su još uvijek mikroskopski pozitivni na tumorske stanice. U R2 pozitivnom rubu nije uklonjen sav makroskopski vidljiv tumor ili postoji metastatska bolest (M1). Kada govorimo o limfadenektomiji, možemo ju klasificirati kao D0, D1 ili D2. D0 limfadenektomija označava nepotpunu resekciju uz malu ili veliku krivinu želuca, odnosno uklonjeno je manje od 16 limfnih čvorova (preporučeni minimum). D1 označava uklanjanje najmanje 16 limfnih čvorova uključujući veće i manje smještene u omentumu. D2 je uklanjanje najmanje 30 limfnih čvorova. To uključuje D1 disekciju uz uklanjanje svih limfnih čvorova duž lijeve želučane arterije, zajedničke jetrene arterije, slezenske arterije i uz celijačni trunkus (30). Ukoliko se tumor ne može ukloniti kirurški, a stvara zapreku prolasku hrane, moguće je izvesti određene palijativne zahvate. To su endoluminalno postavljanje stenta, endoluminalna laserska terapija i gastrojejunostomija. Endoluminalnim postavljenjem stenta omogućuje se prevladavanje zapreke prolasku hrane, endoluminalnom laserskom terapijom reže se tumorsko tkivo koje uzrokuje zapreku, a gastrojejunostomijom obilazi se zapreka prolasku hrane spajanjem dijela želuca s vijugom jejunuma (29).

Endoskopska resekcija sluznice je drugi modalitet koji koristi endoskop za uklanjanje ranog stadija raka i prekanceroznih izraslina iz sluznice probavnog trakta (29).

Kemoterapija može biti sustavna ili regionalna. Vrste regionalne kemoterapije koje se proučavaju u liječenju raka želuca, ali još nisu u širokoj upotrebi su intraperitonealna kemoterapija i hipertermijska intraperitonealna kemoterapija. Kod intraperitonealne kemoterapije citostatici se prenose izravno u peritonealnu šupljinu, a hipertermijska intraperitonealna kemoterapija je modalitet koji se koristi tijekom operacije raka želuca.

Nakon što je kirurg uklonio što je više moguće tumorskog tkiva zagrijana kemoterapija šalje se izravno u peritonealnu šupljinu (29). Sustavna kemoterapija može biti rabljena kao jedini modalitet liječenja, može se dati prije operacije (neo-adjuvantna) i nakon operacije. (adjuvantna) (31). Randomizirane studije Cunningham i sur i Ychou i sur. pokazale su poboljšanje ukupnog preživljenja u pacijenata koji su primali neo- adjuvantnu kemoterapiju (32, 33).

Radioterapija može se koristiti uglavnom u kombinaciji s kemoterapijom (kemoradioterapija) nakon kirurškog zahvata (adjuvantna kemoradioterapija) te u palijativne svrhe kako bi se smanjile tegobe izazvane samom tumorskom masom. Palijativna radioterapija se primjenjuje u dozama od 30 Gy u 10 frakcija, 40 Gy u 16 frakcija i 8 Gy jednokratno (34).

Ciljna terapija je vrsta liječenja kojom se uništavaju ciljane stanice raka. Ciljna terapija uzrokuje manje štete normalnim stanicama nego kemoterapija ili terapija zračenjem. Monoklonska protutijela i inhibitori multikinaze vrste su ciljane terapije koja se koristi u liječenju raka želuca. Monoklonska protutijela mogu napadati stanice raka ili druge stanice koje pomažu u njihovom rastu. Trastuzumab blokira učinak bjelančevine HER2 koja šalje signale rasta stanicama raka želuca. Ramucirumab blokira učinak određenih bjelančevina, uključujući faktor rasta vaskularnog endotela. To može spriječiti rast stanica raka i može ih ubiti. Također može spriječiti rast novih krvnih žila koje su tumorima potrebne za rast. Inhibitori multikinaze su lijekovi koji prolaze kroz staničnu membranu i djeluju unutar stanica raka kako bi blokirali više signala koji su stanicama raka potrebni za rast i dijeljenje. Neki inhibitori multikinaze također imaju inhibitorne učinke na angiogenezu. Takav primjer je regorafenib (29).

Terapija inhibitorima kontrolnih točaka vrsta je imunoterapije koja se primjenjuje u liječenju raka želuca. PD-L1 bjelančevina se nalazi na nekim vrstama stanica raka. Vežanje PD-1 koji se nalazi na T limfocitu za PD-L1 na tumorskoj stanici inhibira T limfocit da ubije stanicu raka. Inhibitori PD-1 i PD-L1 sprječavaju međusobno vezivanje bjelančevina PD-1 i PD-L1. To oživljava aktivnost T limfocita i omogućuje im da ubiju stanice raka. Pembrolizumab i nivolumab su inhibitori PD-1 bjelančevine, a avelumab, atezolizumab i durvalumab inhibitori PD-L1 bjelančevine (29).

1.1.7.1. Liječenje ranih stadija (0-IB)

Za liječenje tumora do stadija IB obično je dovoljna resekcija tumora. Endoskopska resekcija prikladna je za vrlo rane tumore. Endoskopska resekcija može se provesti ako je tumor jasno ograničen na sluznicu, dobro diferenciran, ≤ 2 cm i neulceriran. Rizik od presadnica u limfne čvorove u ovih bolesnika je vrlo nizak (35). Rade se dva oblika endoskopske resekcije: endoskopska mukozna resekcija (EMR) i endoskopsku submukozna disekcija (ESD). EMR je prihvatljiva za lezije do 10-15 mm s vrlo malom vjerojatnošću uznapredovale histologije (36). Smjernice Europskog društva za gastrointestinalnu endoskopiju preporučuju ESD kao liječenje izbora za većinu želučanih površinskih neoplastičnih lezija (36). Tumori koji ne zadovoljavaju gore navedene kriterije za endoskopsku resekciju zahtijevaju operaciju, iako manje opsežnu operaciju od drugih karcinoma želuca. Radi se uglavnom D1 resekcija limfnih čvorova, iako se mogu uključiti lokalni N2 čvorovi (D1 uz dodatne čvorove ovisno o mjestu tumora). Mapiranje sentinel limfnih čvorova može dodatno modificirati ove pristupe (35).

1.1.7.2. Liječenje operabilnih tumora (IB-IV, N0- N3)

Perioperativna (prijeoperativna i postoperativna) kemoterapija s kombinacijom platine i fluoropirimidina preporuča se za bolesnike s resektabilnim rakom želuca stadija \geq IB (35). Cisplatina može biti zamijenjena oksaliplatinom, a 5fluorouracil (5-FU) kapecitabinom (37). Kapecitabin se može primati i oralno. Najvišu razinu dokaza za perioperativnu primjenu ima kombinacija cisplatine i 5-FU s epirubicinom (ECF) ili bez njega (38). Nedavno objavljeni rezultati studije FLOT4 pokazali su veći odgovor i znatno bolje preživljenje bez progresije bolesti, kao i ukupno preživljenje pri perioperativnoj primjeni oksaliplatine, docetaksela, 5-FU i leukovorina u odnosu prema ECF-u. Stoga se protokol FLOT4 smatra potencijalno protokolom izbora pri modernom perioperativnom liječenju raka želuca (38). Nakon neoadjuvantne kemoterapije bolesnik se podvrgava totalnoj gastrektomiji. Subtotalna gastrektomija je moguća samo ako se može postići makroskopski „čist“ rub od 5 cm između tumora i gastroezofagealnog spoja. Za difuzne karcinome preporučuje se granica od 8 cm (35). U azijskim zemljama iskustvo iz opservacijskih i randomiziranih studija pokazuje da resekcija D2 limfnih čvorova dovodi do boljih ishoda u usporedbi s resekcijom D1 (39). Laparoskopska kirurgija ima potencijalnu korist smanjenog postoperativnog morbiditeta i kraćeg vremena oporavka. Ona postaje jedna od preporučenih opcija za bolesnike s ranim rakom želuca. Tek treba pokazati može li laparoskopska kirurgija postići iste rezultate kao otvorena kirurgija kod karcinoma želuca koji zahtijevaju D2 limfadenektomiju (35). Za bolesnike s rakom želuca

stadija \geq IB koji su bili podvrgnuti kirurškom zahvatu bez primjene preoperativne kemoterapije (npr. zbog prethodno pogrešno određenog stadija) preporučuje se postoperativna kemoradioterapija (CRT) ili adjuvantna kemoterapija. Primjenjuje se 5-FU i leukovorin u bolusu, iako je danas poželjno bolus 5-FU zamijeniti kontinuiranom infuzijom ili kapecitabinom zbog manje toksičnosti. Za pacijente koji su bili podvrgnuti prijeoperativnoj kemoterapiji dodavanje postoperativne radioterapije (RT) nema dodatnu korist (35). U bolesnika liječenih resekcijama D1 i D0, a osobito u onih s resekcijom R1, prednost treba dati kemoradioterapiji jer taj pristup poboljšava preživljenje i smanjuje učestalost lokalnog recidiva (35). U trenutnim postoperativnim režimima CRT-a radioterapiju bi bilo poželjno davati u ukupnoj dozi od 45 Gy u 25 frakcija od 1,8 Gy (5 frakcija/tjedan) (40). Klinički ciljni volumen obuhvaća mjesto na kojem se nalazio želudac s ostatkom želuca (ako je prisutan), anastomoze i drenažne regionalne limfne čvorove (41). Što se tiče postoperativne kemoterapije, ona se lošije podnosi od predoperativne. Stoga je predoperativni pristup poželjan ako je to moguće da bi što više bolesnika imalo koristi od kemoterapije čak i ako se postoperativna komponenta liječenja ne može primijeniti. Predoperativno odabrani režim treba završiti nakon resekcije za pacijente koji su sposobni za to, neovisno o patohistološkim nalazima i razmatranjima (35).

1.1.7.3. Liječenje neoperabilne metastatske bolesti

U ovih je bolesnika potrebno učiniti testiranje HER2. Kod svih HER2 pozitivnih bolesnika preporučuje se primijeniti trastuzumab uz standardnu kemoterapiju kako bi se poboljšao ishod liječenja (35). Kombinacije cisplatine i fluoropirimidina preporučuju se za bolesnike s uznapredovalim karcinomom želuca u prvoj liniji liječenja (35). Moguća je korist trostrukih režima, tj. dodavanja antraciklina platini i fluoropirimidinu (uglavnom u mlađih bolesnika ECOG (od eng. *Eastern Cooperative Oncology Group*) statusa 0 – 1) (42). Trostruki režimi koji sadrže taksane također su izbor liječenja za prvu liniju kemoterapije (43). Mali broj bolesnika s inicijalno neoperabilnom lokalno uznapredovalom bolešću može se smatrati operabilnim nakon dobrog odgovora na sustavnu terapiju. Odgovor na sustavno liječenje obično se treba procijeniti intervalnim snimanjem prsnog koša, abdomena i zdjelice, uglavnom CT-om, iako se mogu koristiti alternativne tehnike snimanja ako je potrebno za praćenje poznatih mjesta presadnica bolesti (npr. MR za lezije kostiju) (35).

U drugoj liniji liječenja primjenjuju se taksani (docetaksel, paklitaksel) ili irinotekan ili ramucirumab kao pojedinačni lijek ili u kombinaciji s paklitakselom (za bolesnike koji imaju ECOG status 0-1). Kod bolesnika s ECOG statusom 0 – 2 nakon druge linije može se primijeniti i treća linija koju obično čini jedan od prethodno navedenih lijekova za drugu liniju

koji do tada nije primijenjen (35). Terapija inhibitorima kontrolnih točaka, primjerice pembrolizumabom, u bolesnika s MSI je pokazala učinkovitost u drugoj liniji liječenja. Kod bolesnika s ekspresijom PD-L1 učinkovita je u trećoj ili višoj liniji liječenja (43).

1.1.8. Ramucirumab

Angiogenezu prvenstveno pokreće međudjelovanje između VEGF (od eng. *vascular endothelial growth factor*) i njegovog receptora VEGFR. Prekomjerna izražajnost VEGFR-a povezana je s uznapredovalim stadijem bolesti i lošijim ishodima liječenja tih bolesnika (44). Ramucirumab je rekombinantno ljudsko G1 monoklonsko protutijelo koje se veže na izvanstaničnu domenu VEGFR-2 i sprječava vezanje VEGFR liganada (VEGF-A, VEGF-C i VEGF-D) (45). Ramucirumab je pokazao učinkovitost u liječenju uznapredovalog raka želuca (46). Ramucirumab se primjenjuje u dozi od 8 mg/kg, intravenski tijekom 60 minuta, svaka 2 tjedna. FDA je odobrila ramucirumab u drugoj liniji za bolesnike s adenokarcinomom želuca kao monoterapiju ili u kombinaciji s paklitakselom (45).

1.1.9. Studije REGARD i RAINBOW

REGARD je međunarodna, randomizirana, dvostruko slijepa, placebom kontrolirana studija faze 3 provedena između 2009. i 2012. godine u 119 centara u 29 zemalja Sjeverne Amerike, Srednje i Južne Amerike, Europe, Azije, Australije i Afrike. Cilj studije je bio vidjeti produljuje li ramucirumab preživljenje bolesnika s uznapredovalim rakom želuca. Pacijenti (ukupno njih 335) su bili u dobi od 24 do 87 godina i imali su uznapredovali adenokarcinom želuca ili gastroezofagealnog spoja. Pokazali su progresiju bolesti nakon prve linije kemoterapije koja je sadržavala platinu i fluoropirimidin. Bolesnici su nasumično raspoređeni za primanje potporne njege i ramucirumaba (8 mg/kg) ili potporne njege i placeba, intravenski jednom svaka 2 tjedna. Medijan ukupnog preživljenja (primarni cilj ispitivanja) iznosio je 5,2 mjeseca u bolesnika u skupini na ramucirumabu i 3,8 mjeseci u skupini s placebom (omjer rizika = 0,776, 95% CI 0,603-0,998; $p=0,047$). Stope hipertenzije bile su veće u skupini koja je primala ramucirumab nego placebo, a ostale nuspojave (krvarenje, arterijska tromboza, proteinurija, slabost, stvaranje fistula, perforacija gastrointestinalne stijenke) imale su podjednaku pojavnost u obje skupine (47).

RAINBOW je randomizirana, placebom kontrolirana, dvostruko slijepa studija faze 3 provedena između 2010 i 2012. godine u 170 centara u 27 zemalja Sjeverne i Južne Amerike, Europe, Azije i Australije. Cilj studije je bila procjena ukupnog preživljenja pacijenata na terapiji ramucirumabom i paklitakselom naspram onih koji su primali placebo i paklitaksel. Pacijenti (ukupno njih 665) su bili u dobi od 18 godina ili stariji s uznapredovalim adenokarcinomom želuca ili gastroezofagealnog spoja. Pokazali su progresiju bolesti nakon prve linije kemoterapije (platina i fluoropirimidin sa ili bez antraciklina). Nasumično su raspoređeni (1:1) za primanje ramucirumaba (8 mg/kg) ili placeba intravenski 1. i 15. dana ciklusa od 28 dana, uz paklitaksel (80 mg/m²) intravenski 1., 8. i 15. dana. Ukupno preživljenje je bilo veće u skupini koja je primala ramucirumab naspram placeba. Medijan preživljenja u skupini s ramucirumabom bio je 9,6 mjeseci, a u placebo skupini 7,4 mjeseca (omjer rizika = 0,807; 95% CI, 0,678–0,962; p = 0,017). Nuspojave koje su bile učestalije u skupini s ramucirumabom su neutropenija, leukopenija, hipertenzija, umor, anemija i bol u trbuhu. Učestalost febrilne neutropenije stupnja 3 ili višeg bila je niska u obje skupine (48).

2. CILJ ISTRAŽIVANJA

Ova retrospektivna analiza imala je za cilj prikazati učinkovitost kombinacije ramucirumaba i paklitaksela u drugoj liniji liječenja metastatskog raka želuca kod bolesnika liječenih u Klinici za onkologiju i radioterapiju KBC Split. Primarni ciljevi diplomskog rada su preživljenje bez progresije bolesti i ukupno preživljenje nakon liječenja navedenom kombinacijom (PFS2 i OS2). Sekundarni ciljevi ove analize bili su objektivna stopa odgovora (ORR) na prvu i drugu liniju liječenja, stopa kontrole bolesti drugom linijom liječenja kombinacijom ramucirumaba i paklitaksela (DCR), PFS prve linije liječenja (PFS1) i OS od početka liječenja metastatskog raka želuca i toksičnost liječenja. Rezultati ove analize potom su uspoređeni s rezultatima pivotalne studije liječenja metastatskog raka želuca kombinacijom ramucirumaba i paklitaksela u drugoj liniji – RAINBOW studije.

Hipoteza:

1. Ramucirumab u kombinaciji s paklitakselom primijenjen u drugoj liniji liječenja metastatskog raka želuca produljuje ukupno preživljenje i preživljenje bez progresije bolesti.

3. ISPITANICI I METODE

3.1. Ispitanici

U ovoj retrospektivnoj studiji promatran je učinak ramucirumaba i paklitaksela u drugoj liniji liječenja metastatskog raka želuca na 14 (n=14) bolesnika liječenih u Klinici za onkologiju i radioterapiju KBC-a Split. U studiju su uključeni redovni bolesnici Klinike za onkologiju i radioterapiju KBC-a Split koji su primili ramucirumab i paklitaksel u drugoj liniji liječenja raka želuca u razdoblju od 18.10.2018. do 14.5.2022.

Ovo istraživanje je usklađeno s odredbama o zaštiti prava i osobnih podataka ispitanika iz Zakona o zaštiti prava pacijenta (NN169/04, 37/08) i Zakona o provedbi Opće uredbe o zaštiti podataka (NN42/18), te odredbama Kodeksa liječničke etike i deontologije (NN55/08, 139/15) i pravilima Helsinške deklaracije WMA 1964-2013 na koje upućuje Kodeks. Za provedbu istraživanja, zatraženo je i dobiveno odobrenje Etičkog povjerenstva Kliničkog bolničkog centra u Splitu pod brojem 2181-147/01/06/M.S.-22-02.

3.2. Metode

Iz medicinske dokumentacije uzeti su opći podaci o bolesnicima, evidencija o terapijskim postupcima koji su primijenjeni, podatci o odgovoru na liječenje i napredovanju bolesti, toksičnosti liječenja i rezultati laboratorijskih testova.

Kombinacija ramucirumaba i paklitaksela primjenjivana je u 28-dnevnom ciklusu. Ramucirumab je ordiniran u dozi od 8 mg/kg, razrijeđen u 250 ml 0,9% NaCl, putem intravenske infuzije tijekom 60 minuta, 1. i 15. dana ciklusa, do progresije bolesti ili neprihvatljive toksičnosti. Paklitaksel je ordiniran u dozi 80 mg/m², razrijeđen u 250 ml 0,9% NaCl, 1., 8. i 15. dana ciklusa. Svim bolesnicima prije svake infuzije ordinirana je premedikacija intravenskim putem koja se sastojala od antiemetika iz klase antagonista serotoninских receptora, antihistaminika i deksametazona.

Objektivna stopa odgovora na liječenje (ORR) se definirala kao potpuni odgovor (CR) i djelomični odgovor (PR) prema RECIST (od eng. *Response Evaluation Criteria in Solid Tumours*) kriterijima i izražena je postotkom u odnosu na ukupni broj ispitanika (51). Stopa kontrole bolesti (DCR) izražena je kao zbroj ORR i stabilne bolesti (SD) prema RECIST kriterijima (49).

PFS u ovoj analizi se definirao kao vrijeme od početka liječenja ramucirumabom i paklitakselom do progresije bolesti ili smrti bolesnika bez obzira na uzrok. OS u ovoj analizi predstavlja vrijeme od početka liječenja kombinacijom ramucirumaba i paklitaksela do smrti bolesnika, bez obzira na uzrok.

Toksičnost se bilježila kao neželjeni događaj tijekom liječenja ramucirumabom i pakltakselom za svakog bolesnika posebno i određivala se učestalost neželjenog događaja prikazana kao postotak u odnosu na ukupni broj bolesnika (svi stupnjevi i stupanj 3 prema CTCAE (od eng. *Common Terminology Criteria for Adverse Events*)) (50) .

Podatci prikupljeni iz medicinske dokumentacije su se unosili i pohranjivali uz pomoć računalnog programa Microsoft Excela 2017. Podatci su analizirani metodom deskriptivne statistike primjenom Microsoft Excel alata. Rezultati su prikazani tablično, grafički i deskriptivno.

4. REZULTATI

Retrospektivno je analizirano 14 ispitanika (n=14). Medijan praćenja je iznosio 9 mjeseci. Značajke ispitanika prikazane su u Tablici 3.

Tablica 3. Značajke bolesnika

Značajke bolesnika		Broj (n (%))
Ukupan broj ispitanika		14
Spol	Muškarci	8 (57)
	Žene	6 (43)
Medijan dobi (godine)		55
Medijan praćenja (mjeseci)		9
Imunohistokemijska/ molekularna analiza	0	11 (79)
	1+	0 (0)
	2+	0 (0)
	3+	3 (21)
	MSS	13 (93)
	PD-L1 +	1 (7)
Operirani		5 (11)
ECOG	0	4 (29)
	1	10 (71)
	2	0 (0)
Karcinoma peritoneja		8 (57)
Presadnice u jetri		3 (21)
Prva linija liječenja	Cisplatina/5-FU	10 (71)
	FOLFOX	3 (21)
	ECX	1 (7)

HER2 – Human epidermal growth factor receptor-2; MSS - Microsatellite stability; PD-L1 – Programmed death-ligand 1; ECOG – Eastern Cooperative Oncology Group; 5-FU – 5-fluorouracil; FOLFOX – 5-fluorouracil, leukovorin, oksaliplatin, docetaxel; ECX – Epirubicin, cisplatin i 5-fluorouracil

Odgovor na liječenje prvom linijom prikazan je u Tablici 4.

Tablica 4. Odgovor na prvu liniju liječenja bolesnika s metastatskim rakom želuca

Odgovor	Broj (n (%))
CR*	0 (0)
PR†	5 (26)
SD‡	6 (43)
PD§	3 (21)

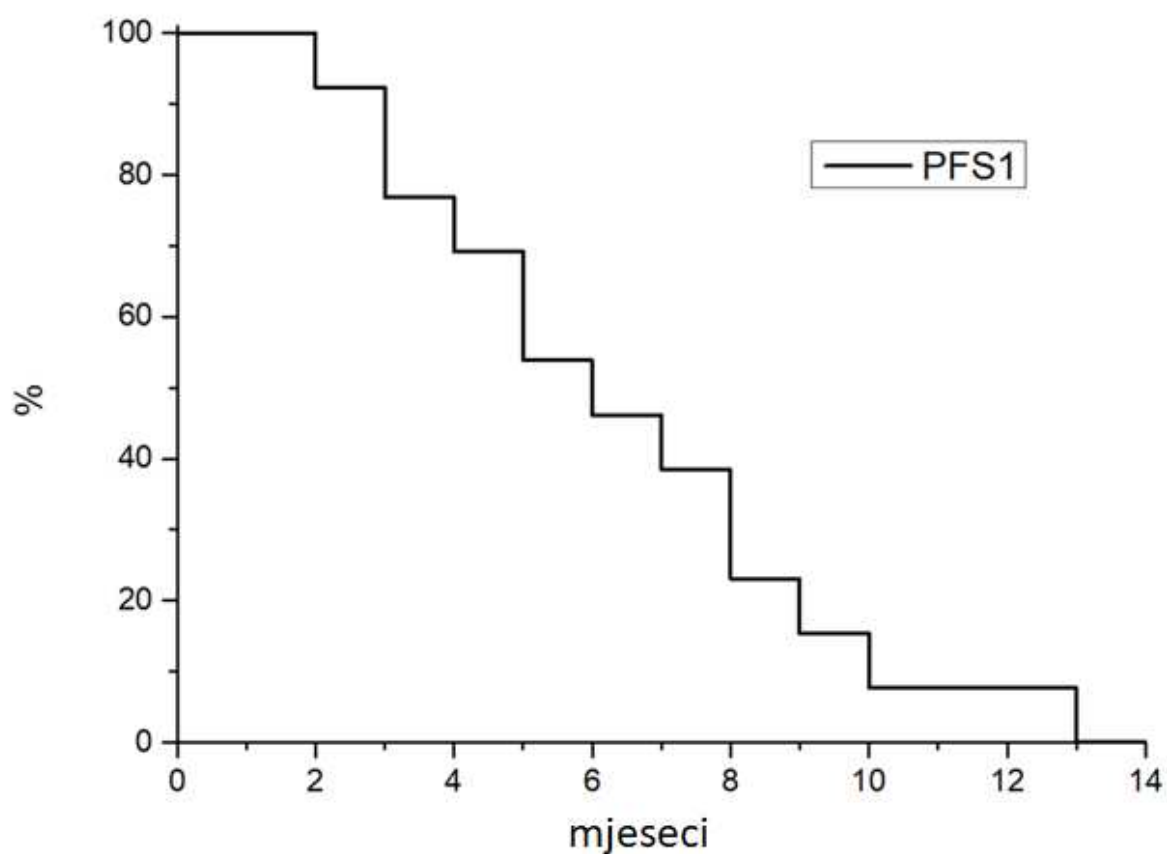
*Potpuni odgovor (od eng. *complete response*)

†Djelomični odgovor (od eng. *partial response*)

‡Stabilna bolest (od eng. *stable disease*)

§Progresija bolesti (od eng. *progressive disease*)

PFS medijan nakon prve linije liječenja (PFS1) iznosio je 6 mjeseci (raspon 2-12,7 mjeseci) (Slika 1).



Slika 1. Medijan PFS1

U drugoj liniji bolesnicima je administriran ramucirumab u kombinaciji s paklitakselom. Odgovor zabilježen nakon liječenja drugom linijom prikazan je u Tablici 5.

Tablica 5. Odgovor na ramucirumab i paklitaksel u drugoj liječenja bolesnika s metastatskim rakom želuca

Odgovor	Broj (n (%))
CR*	1(7)
PR†	2(14)
SD‡	5(36)
PD§	6(43)

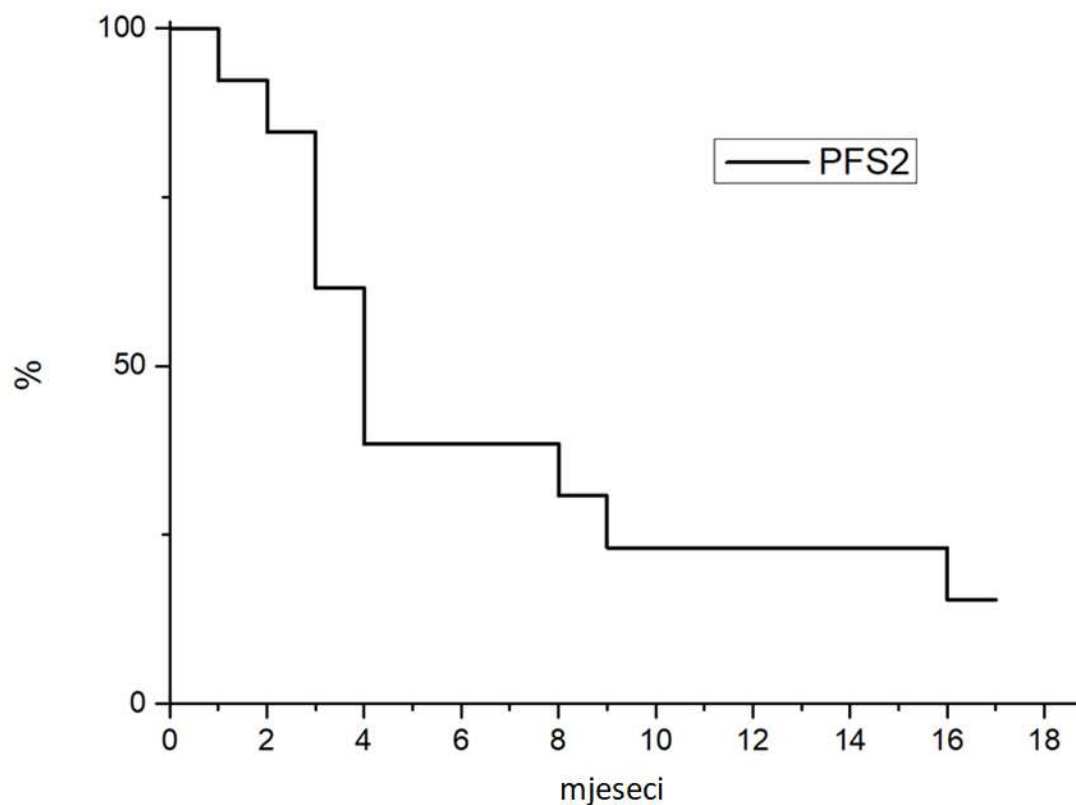
*Potpuni odgovor (od eng. *complete response*)

†Djelomični odgovor (od eng. *partial response*)

‡Stabilna bolest (od eng. *stable disease*)

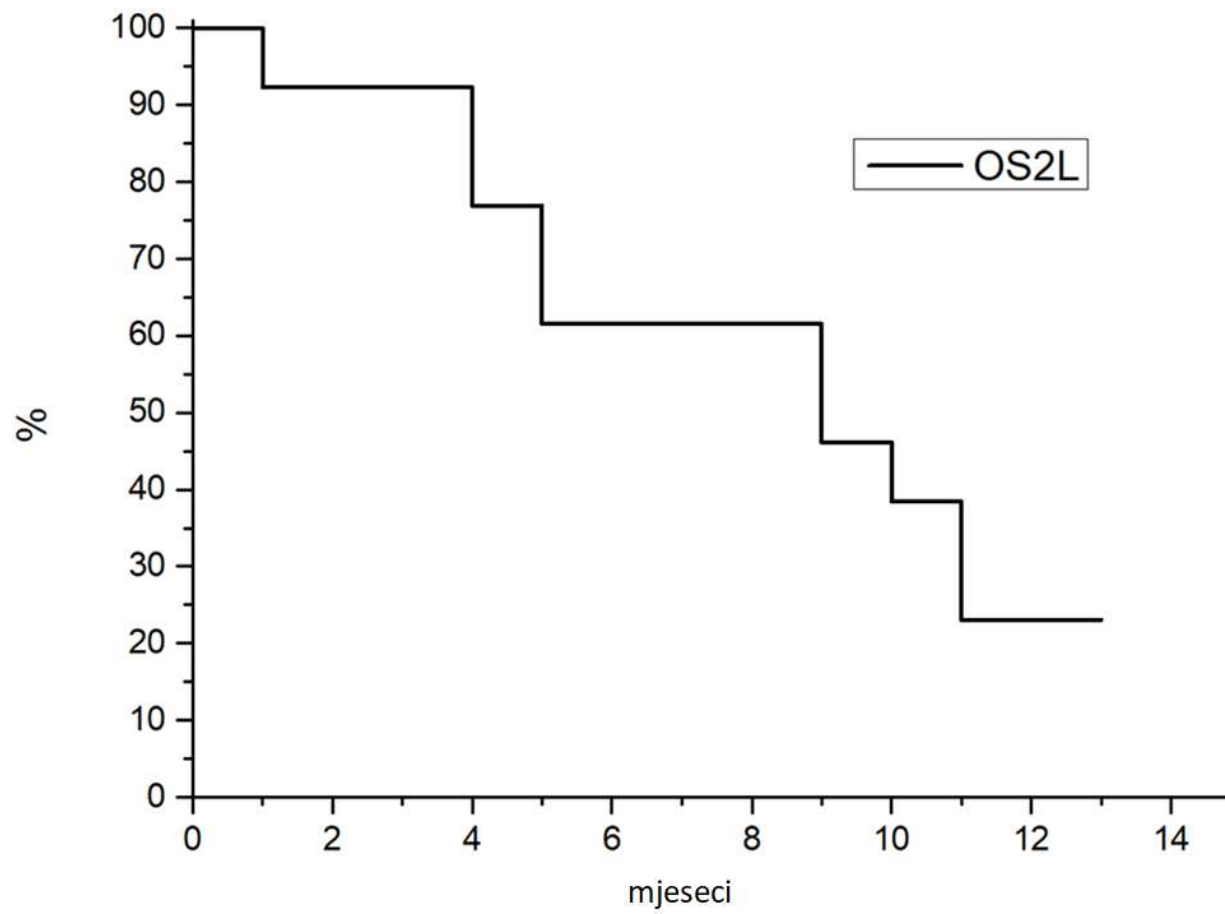
§Progresija bolesti (od eng. *progressive disease*)

ORR na drugu liniju liječenja ramucirumabom i paklitakselom iznosio je 21%, a DCR 57%. Medijan PFS nakon druge linije liječenja ramucirumabom i paklitakselom (PFS2) iznosio je 4 mjeseca (raspon 0,3-15,9 mjeseci) (Slika 2).



Slika 2. PFS2 medijan

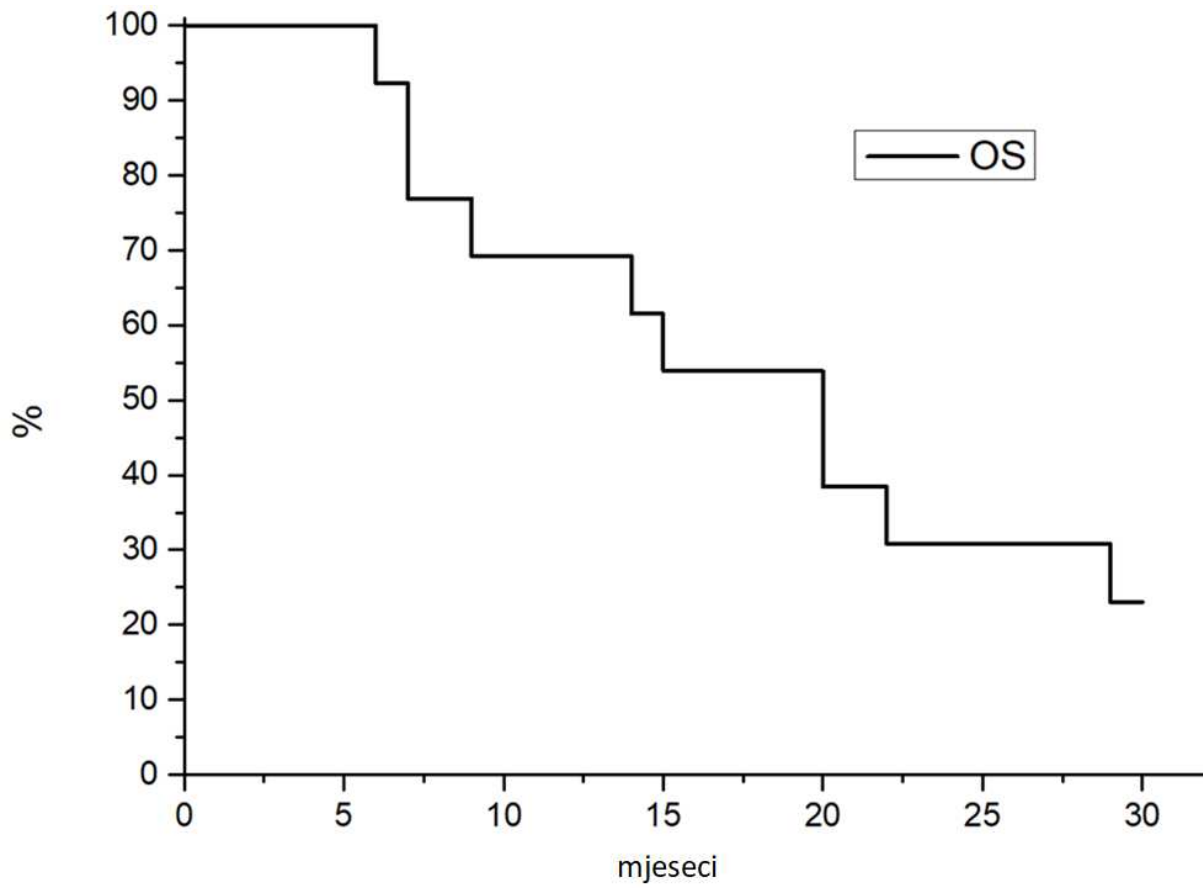
Medijan OS za liječenje drugom linijom metastatskog raka želuca iznosio je 9,4 mjeseca (Slika 3).



Slika 3. Medijan OS2

Medijan OS od početka liječenja metastatskog raka želudca iznosio je 20 mjeseci (Slika

4).



Slika 4. Medijan OS od početka liječenja metastatskog raka želudca

Također, zabilježene su i nuspojave koje su pacijenti prijavili tijekom liječenja ramucirumabom i paklitakselom. Najčešće zabilježene su umor, neutropenija, leukopenija, proljev, hipertenzija, stomatitis, proteinurija i trombocitopenija. Tablica 6 prikazuje učestalost pojedinih nuspojava u postocima.

Tablica 6. Profil i učestalost nuspojava uz ramucirumab u kombinaciji s paklitakselom

Nuspojava	Svi stupnjevi	III. stupanj
	%	%
Umor	50	14
Neutropenija	50	14
Leukopenija	35	14
Proljev	20	7
Hipertenzija	15	7
Stomatitis	10	0
Proteinurija	5	0
Trombocitopenija	10	0

5. RASPRAVA

Rak želuca predstavlja važan javnozdravstveni problem zbog svoje učestalosti, često vrlo uznapredovale bolesti pri dijagnozi i najčešće lošeg ishoda. Zbog nespecifičnih simptoma u ranijim stadijima, većina bolesnika biva dijagnosticirana kad je bolest već metastatska. Unatoč novim režimima i kombinacijama lijekova, pacijenti s uznapredovalim rakom želuca liječeni prvom linijom kemoterapije imaju medijan OS koji se rijetko približava 11 mjeseci (37, 43). Mali broj pacijenata primi drugu liniju terapije (11-59%) (51). Noviji modaliteti liječenja, prvenstveno primjena moderne imunoterapije inhibitorima nadzornih točaka, primjena konjugata protutijela i citostatika, trebali bi dovesti do produljenja OS-a i općenito boljih ishoda liječenja. Tri inhibitora nadzornih točaka odobrena su za uznapredovali rak želuca. Nivolumab u kombinaciji s kemoterapijom kao prva linija liječenja ili monoterapija nivolumabom kao treća ili kasnija linija liječenja u azijskim zemljama; pembrolizumab u kasnijim linijama za bolesnike s uznapredovalim rakom želuca s MSI-H ili u kombinaciji s trastuzumabom i kemoterapijom za HER2-pozitivne bolesnike u Sjedinjenim Američkim Državama i dostarlimab u kasnijim linijama u bolesnika s MSI-H u Sjedinjenim Američkim Državama (53-55). Međutim, znatan broj pacijenata pokazao je otpornost na terapiju inhibitorima nadzornih točaka. To naglašava važnost boljeg odabira pacijenata i daljnji razvoj imunoterapije.

Medijan OS-a i PFS-a značajno su se poboljšali dodatkom trastuzumaba (prvi biološki lijek primijenjen u liječenju metastatskog HER2 pozitivnog raka želuca) kemoterapiji (52). Drugi biološki lijek ramucirumab pokazao je svoju učinkovitost najprije kao monoterapija u liječenju metastatskog raka želuca poboljšanjem OS-a, što je pokazala studija REGARD (47).

Naša retrospektivna studija imala je za cilj pokazati učinkovitost ramucirumaba u kombinaciji s paklitakselom u drugoj liniji liječenja bolesnika s metastatskim rakom želuca liječenih na Klinici za onkologiju i radioterapiju KBC Split. Radi se o pacijentima koji su liječeni u stvarnoj kliničkoj praksi i stoga ova studija pruža podatke o učinkovitosti i toksičnosti ovih lijekova izvan randomiziranih kliničkih ispitivanja koja uključuju ispitanike koji su drugačiji po svojim značajkama u odnosu na bolesnike iz svakodnevne kliničke prakse.

Kada se rezultati naše retrospektivne analize usporede s pivotalnom studijom liječenja metastatskog raka želuca kombinacijom ramucirumaba i paklitaksela u drugoj liniji, studijom RAINBOW, vidimo da smo postigli gotovo identične rezultate. Medijan OS u RAINBOW studij iznosio je 9,6 mjeseci (raspon 8,5-10,8 mjeseci), a u našoj studiji medijan OS2 iznosio je 9,4 mjeseca. Medijan PFS u RAINBOW studiji iznosio je 4,4 mjeseca (raspon 4,2-5,3 mjeseca), a u našoj studiji medijan PFS2 iznosio je 4 mjeseca (raspon 0,3-15,9 mjeseci). Iz ukupnog medijana OS (od početka liječenja metastatskog raka želuca u našoj populaciji

bolesnika) od 20 mjeseci vidljivo je da ramucirumab u drugoj liniji liječenja osigurava značajno produljenje preživljenja bolesnika s uznapredovalim rakom želuca, znajući da se rijetko postiže medijan preživljenja dulji od 11-12 mjeseci. Naravno, naša populacija bolesnika predstavlja selekcionirane bolesnike koji su uspjeli primiti drugu liniju liječenja, znajući da općenito vrlo mali broj bolesnika primi drugu liniju (oko 25%).

Što se tiče toksičnosti u našoj populaciji pacijenata, učestalost određenih nuspojava nije se značajno razlikovala od one prijavljene u RAINBOW studiji. Većinom se radilo o nuspojavama I. i II. stupnja kao i u RAINBOW studiji, što je važno kada se gleda kvaliteta života tih bolesnika. Umor i neutropenija su najučestalije nuspojave kako u RAINBOW, tako i u našoj studiji. Učestalost proljeva, hipertenzije i proteinurije bila je nešto niža u naših ispitanika. U našoj studiji nisu prijavljene nuspojave poput neuropatije, epistakse i gastrointestinalne perforacije, koje su prijavljivali ispitanici RAINBOW studije.

Glavno ograničenje ove studije bila je mala veličina uzorka (n=14) što ograničava korisnost ovih podataka na univerzalnoj razini. Međutim, unatoč maloj veličini uzorka, dobiveni su rezultati usporedivi s rezultatima prethodno dobivenim u većim ispitivanjima. Kako bi se ovo ograničenje riješilo, potrebno je provesti sličnu studiju na većem broju ispitanika, prvenstveno suradnjom s drugim onkološkim centrima u Hrvatskoj i usporediti dobivene rezultate s rezultatima RAINBOW studije. Važnost ovog istraživanja je u tome što je provedeno na bolesnicima iz svakodnevne kliničke prakse, u stvarnom kliničkom okruženju.

6. ZAKLJUČAK

1. Liječenje kombinacijom ramucirumaba i paklitaksela u drugoj liniji metastatskog raka želuca provedeno na pacijentima na Klinici za onkologiju i radioterapiju u KBC-a Split pokazalo se učinkovitim i usporedivih je rezultata OS i PFS s pivotalnom studijom RAINBOW;
2. Kombinacija ramucirumaba i paklitaksela dobro se podnosi te ima prihvatljiv profil toksičnosti.

7. LITERATURA

1. Ferlay J, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin NM, Shin HR. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer*. 2010;127:2893–917.
2. Jemal A, Center MM, DeSantis C, Ward EM. Global patterns of cancer incidence and mortality rates and trends. *Cancer Epidemiol Biomark Prev*. 2010;19:1893–907.
3. Ang T, Fock KM. Clinical epidemiology of gastric cancer. *Singap Med J*. 2014;55:621–8.
4. Hrvatski zavod za javno zdravstvo [Internet]. Zagreb: HZJZ; 2001. Bilten Incidencija raka u Hrvatskoj 2019. godine [citirano 05. srpnja 2022.]. Dostupno na: https://www.hzjz.hr/wp-content/uploads/2021/12/Bilten44_2019.pdf
5. Matsuda T, Saika K. The 5-year relative survival rate of stomach cancer in the USA, Europe and Japan. *Jpn J Clin Oncol*. 2013;43:1157–8.
- 6 Vrdoljak E, Lovasić IB, Kusić Z, Gugić D, Juretić A. Klinička onkologija. 3. izdanje. Zagreb: Medicinska naklada; 2018. str. 137-9.
7. Ford AC, Forman D, Hunt RH, Yuan Y, Moayeddi P. Helicobacter pylori eradication therapy to prevent gastric cancer in healthy asymptomatic infected individuals: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *BMJ*. 2014;348:g3174.
8. Ishaq S, Nunn L. Helicobacter pylori and gastric cancer: a state of the art review. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench*. 2015;8:S6-S14.
9. Kelley J, Duggan J. Gastric cancer epidemiology and risk factors. *J Clin Epidemiol*. 2003;56:1-9.
10. Wanebo HJ, Kennedy BJ, Chmiel J, Steele G, Winchester D, Osteen R. Cancer of the stomach. A patient care study by the American College of Surgeons. *Ann Surg*. 1993;218:583-92.
11. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022. Gastric Cancer [Citirano 5 srpnja 2022]. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459142/> 13
12. MSD priručnik dijagnostike i terapije. Split: Placebo d.o.o; 2014. Rak želuca [Citirano 5 srpnja 2022]. Dostupno na: <http://www.msd-prirucnici.placebo.hr/msd-prirucnik/bolesti-probave/tumori-probavnog-sustava/rak-zeluca>
13. Washington K. 7th edition of the AJCC cancer staging manual: stomach. *Ann Surg Oncol*. 2010;17:3077–9.
14. Hayashi T, Yoshikawa T, Bonam K, Sue-Ling HM, Taguri M, Morita S i sur. The superiority of the seventh edition of the TNM classification depends on the overall survival of the patient cohort: comparative analysis of the sixth and seventh TNM editions in patients with gastric cancer from Japan and the United Kingdom. *Cancer*. 2013;119:1330–7.

15. Borrmann R. Geschwulste des Magens und Duodenums. U: Henke F, Lubarsch O, urednici. Handbuch der Speziellen Pathologischen Anatomie und Histologie. Berlin: Springer; 1926. str 864-71.
16. Participants in the Paris workshop. The Paris endoscopic classification of superficial neoplastic lesions: esophagus, stomach, and colon: November 30 to December 1, 2002. *Gastrointest Endosc.* 2003;58:S3–S43.
17. Li C, Oh SJ, Kim S, Hyung WJ, Yan M, Zhu ZG i sur. Macroscopic Borrmann type as a simple prognostic indicator in patients with advanced gastric cancer. *Oncology.* 2009;77:197-204.
18. Ming SC. Gastric carcinoma - a pathological classification. *Cancer.* 1977;39:2475-85.
19. Bosman, FT, Carneiro F, Hruban RH, Theise ND. WHO Classification of tumours of the digestive system. 4 izdanje. Geneva: World Health Organization; 2010.
20. Lauren P. The two histological main types of gastric carcinoma: diffuse and so called intestinal-type carcinoma. *Acta Pathol Microbiol Scand.* 1965;64:31-49.
21. Grabsch HI, Tan P. Gastric cancer pathology and underlying molecular mechanisms. *Dig Surg.* 2013;30:150–8.
22. Ajani JA, D’Amico TA, Bentrem DJ, Chao J, Cooke D, Corvera C i sur. Gastric Cancer, version 2.2022, NCCN clinical practice guidelines in oncology. *J Natl Compr Canc Netw.* 2022;20:167–92.
23. Hechtman JF, Polydorides AD. HER2/neu gene amplification and protein overexpression in gastric and gastroesophageal junction adenocarcinoma: a review of histopathology, diagnostic testing, and clinical implications. *Arch Pathol Lab Med.* 2012;136:691–7.
24. Chua TC, Merrett ND. Clinicopathologic factors associated with HER2-positive gastric cancer and its impact on survival outcomes-a systematic review. *Int J Cancer.* 2012;130:2845–56.
25. Gómez-Martin C, Garralda E, Echarri MJ, Ballesteros A, Arcediano A, Rodríguez-Peralto JL i sur. HER2/neu testing for anti-HER2-based therapies in patients with unresectable and/or metastatic gastric cancer. *J Clin Pathol.* 2012;65:751–7.
26. Murphy KM, Zhang S, Geiger T, Hafez MJ, Bacher J, Berg KD i sur. Comparison of the microsatellite instability analysis system and the Bethesda panel for the determination of microsatellite instability in colorectal cancers. *J Mol Diagn.* 2006;8:305–11.
27. Le DT, Durham JN, Smith KN, Wang H, Bartlett BR, Aulakh LK i sur. Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade. *Science.* 2017;357:409-13.

28. Willis J, Lefterova MI, Artyomenko A, Kasi PM, Nakamura Y, Mody K i sur. Validation of microsatellite instability detection using a comprehensive plasma-based genotyping panel. *Clin Cancer Res.* 2019;25:7035–45.
29. National Comprehensive Cancer Network [Internet]. nccn.org; 2021. Stomach cancer [Citirano 5 srpnja 2022]. Dostupno na: <https://www.nccn.org/patients/guidelines/content/PDF/stomach-patient.pdf>
30. National Cancer Institute [Internet]. 2003. Gastric cancer treatment (PDQ®)–patient version [Citirano 5 srpnja 2022]. Dostupno na: <https://www.cancer.gov/types/stomach/patient/stomach-treatment-pdq>
31. Sitarz R, Skierucha M, Mielko J, Offerhaus J, Maciejewski R, Polkowski W. Gastric cancer: epidemiology, prevention, classification, and treatment. *Cancer Manag Res.* 2018;10:239–48.
32. Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, Thompson JN, Van de Velde CJH, Nicolson M i sur. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med.* 2006;355:11–20.
33. Ychou M, Boige V, Pignon JP, Conroy T, Bouché O, Lebreton G i sur. Perioperative chemotherapy compared with surgery alone for resectable gastroesophageal adenocarcinoma: an FNCLCC and FFCD multicenter phase III trial. *J Clin Oncol.* 2011;29:1715–21.
34. American Cancer Society [Internet]. cancer.org. Radiation Therapy for Stomach Cancer [Citirano 5 srpnja 2022]. Dostupno na: <https://www.cancer.org/cancer/stomach-cancer/treating/radiation-therapy.html>
35. Smyth EC, Verheij M, Allum W, Cunningham D, Cervantes A, Arnold D i sur. Gastric cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2016;27: v38-v49.
36. Pimentel-Nunes P, Dinis-Ribeiro M, Ponchon T, Repici A, Vieth M, De Ceglie A i sur. Endoscopic submucosal dissection: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) guideline. *Endoscopy.* 2015;47:829–54.
37. Cunningham D, Starling N, Rao S, Iveson T, Nicolson M, Coxon F i sur. Capecitabine and oxaliplatin for advanced esophagogastric cancer. *N Engl J Med.* 2008;358:36–46.
38. Al-Batran SE, Hofheinz RD, Pauligk C. Histopathological regression after neoadjuvant docetaxel, oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin versus epirubicin, cisplatin, and fluorouracil or capecitabine in patients with resectable gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma (FLOT4-AIO): results from the phase 2 part of a multicentre, openlabel, randomised phase 2/3 trial. *Lancet Oncol.* 2016;17:1697–708.

39. Songun I, Putter H, Kranenbarg EM, Sasako M, Van De Velde CJ. Surgical treatment of gastric cancer: 15year followup results of the randomised nationwide dutch D1D2 trial. *Lancet Oncol.* 2010;11:439–49.
40. Trip AK, Nijkamp J, van Tinteren H, Cats A, Boot H, Jansen EPM i sur. IMRT limits nephrotoxicity after chemoradiotherapy for gastric cancer. *Radiother Oncol.* 2015;114:421–6.
41. Zhu WG, Xua DF, Pu J, Zong CD, Li T, Tao GZ i sur. A randomized, controlled, multicenter study comparing intensity-modulated radiotherapy plus concurrent chemotherapy with chemotherapy alone in gastric cancer patients with D2 resection. *Radiother Oncol.* 2012;104:361–6.
42. Okines AFC, Norman AR, McCloud P, Kang YK, Cunningham D. Meta-analysis of the REAL-2 and ML17032 trials: evaluating capecitabine-based combination chemotherapy and infused 5-fluorouracil-based combination chemotherapy for the treatment of advanced oesophago-gastric cancer. *Ann Oncol.* 2009;20:1529–34.
43. Van Cutsem E, Moiseyenko VM, Tjulandin S, Majlis A, Constenla M, Boni C i sur. Phase III study of docetaxel and cisplatin plus fluorouracil compared with cisplatin and fluorouracil as first-line therapy for advanced gastric cancer: a report of the V325 Study Group. *J Clin Oncol.* 2006;24:4991–7.
44. Claesson-Welsh L, Welsh M. VEGFA and tumour angiogenesis. *J Intern Med.* 2013;273:114–27.
45. Cyramza [Internet]. Dostupno na: <http://www.cyramza.com>
46. Ohtsu A, Shah MA, Van Cutsem E, Rha SY, Sawaki A, Park SR i sur. Bevacizumab in combination with chemotherapy as first-line therapy in advanced gastric cancer: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III study. *J Clin Oncol.* 2011;29:3968–76.
47. Fuchs CS, Tomasek J, Yong CJ, Dumitru F, Passalacqua R, Goswami C i sur. Ramucirumab monotherapy for previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (REGARD): an international, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2014;383:31–9.
48. Wilke H, Muro K, Van Cutsem E, Oh SC, Bodoky G, Shimada Y i sur. Ramucirumab plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel in patients with previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (RAINBOW): a double-blind, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2014;15:1224–35.
49. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R i sur. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer.* 2009;45:228–47.

50. National Institutes of Health [Internet]. 2017. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 5.0 [Citirano 5 srpnja 2022]. Dostupno na: https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/CTCAE_v5_Quick_Reference_8.5x11.pdf
51. Takashima A, Iizumi S, Boku N. Survival after failure of first-line chemotherapy in advanced gastric cancer patients: differences between Japan and the rest of the world. *Jpn J Clin Oncol*. 2017;47:583–9.
52. Gunturu KS, Woo Y, Beaubier N, Remotti HE, Saif MW. Gastric cancer and trastuzumab: first biologic therapy in gastric cancer. *Ther Adv Med Oncol*. 2013;5:143-51.
53. Chen LT, Satoh T, Ryu MH, Chao Y, Kato K, Chung HC i sur. A phase 3 study of nivolumab in previously treated advanced gastric or gastroesophageal junction cancer (ATTRACTION-2): 2-year update data. *Gastric Cancer*. 2020;23:510–9.
54. Janjigian YY, Shitara K, Moehler M, Garrido M, Salman P, Shen L i sur. First-line nivolumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone for advanced gastric, gastro-oesophageal junction, and oesophageal adenocarcinoma (CheckMate 649): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2021;398:27–40.
55. Janjigian YY, Kawazoe A, Yañez P, Li N, Lonardi S, Kolesnik O i sur. The KEYNOTE-811 trial of dual PD-1 and HER2 blockade in HER2-positive gastric cancer. *Nature*. 2021;600:727–30.

8. SAŽETAK

Ciljevi: Primarni ciljevi diplomskog rada su ukupno preživljenje (OS) i preživljenje bez progresije bolesti (PFS) nakon terapije ramucirumabom u kombinaciji s paklitakselom u drugoj liniji liječenja metastatskog raka želuca.

Ispitanici i postupci: Retrospektivno je analizirano 14 pacijenata s metastatskim rakom želuca koji su liječeni ramucirumabom u kombinaciji s paklitakselom na Klinici za onkologiju i radioterapiju KBC-a Split u razdoblju od 18.10.2018. do 14.5.2022.

Rezultati: Rezultati ove retrospektivne studije pokazuju dobar učinak terapije ramucirumabom u kombinaciji s paklitakselom u drugoj liniji liječenja metastatskog raka želuca. Kada se usporede s rezultatima većih međunarodnih randomiziranih studija (RAINBOW) dobiju se gotovo identični rezultati. Medijan OS u RAINBOW studij iznosio je 9,6 mjeseci (raspon 8,5-10,8 mjeseci), u našoj studiji on je iznosio 9,4 mjeseca. Medijan PFS u RAINBOW studiji je iznosio 4,4 mjeseca (raspon 4,2-5,3 mjeseca), u našoj studiji on je iznosio 4 mjeseca (raspon 0.3-15.9 mjeseci). Kada se gleda broj i učestalost prijavljenih nuspojava također se ne nailazi na veća odstupanja u odnosu na RAINBOW studiju.

Zaključci: Ramucirumab u kombinaciji s paklitakselom predstavlja dobar izbor u drugoj liniji liječenja metastatskog raka želuca. Pokazuje dobre rezultate glede produljenja OS-a i PFS-a i ima prihvatljiv profil toksičnosti.

9. SUMMARY

Diploma thesis title: Ramucirumab in combination with paclitaxel in the second line of treatment for metastatic gastric cancer - retrospective analysis of the treatment experience at the Oncology and Radiotherapy Clinic, University Hospital of Split

Objectives: The primary objectives of the thesis are overall survival (OS) and progression-free survival (PFS) after ramucirumab therapy in combination with paclitaxel in the second-line treatment of metastatic gastric cancer.

Subjects and methods: 14 patients with metastatic gastric cancer were retrospectively analyzed. They were treated with ramucirumab in combination with paclitaxel at the Oncology and Radiotherapy Clinic, University Hospital of Split in the period from 18.10.2018 . to 14.5.2022.

Results: The results of this retrospective study show a good effect of ramucirumab in combination with paclitaxel in the second-line treatment of metastatic gastric cancer. When compared with the results of larger international randomized studies (RAINBOW), almost identical results are obtained. Median OS in the RAINBOW study was 9.6 months (range 8.5-10.8 months), in our study it was 9.4 months. The median PFS in the RAINBOW study was 4.4 months (range 4.2-5.3 months), in our study it was 4 months (range 0.3-15.9 months). When looking at the number and frequency of reported side effects, there are also no major deviations compared to the RAINBOW study.

Conclusions: Ramucirumab in combination with paclitaxel is a good choice in second-line treatment of metastatic gastric cancer. It shows good results regarding the prolongation of OS and PFS and has an acceptable toxicity profile.