Her2 negativní metastatický karcinom žaludku

Marián Liberko[1, 2], Renata Soumarová[1, 2]
[1]Onkologická klinika, 3. LF UK a FNKV, Praha
[2]3. lékařská fakulta Univerzity Karlovy, Praha

Karcinom žaludku je v naprosté většině případů diagnostikován ve stadiu metastatického onemocnění. Nicméně i u pacientů, kteří jsou diagnostikováni v časnějších stadiích onemocnění, dochází k relapsu v podobě systémové generalizace. Možnosti léčby metastatického onemocnění se odvíjí od řady proměnných. V současnosti je nepodkročitelným minimem vyšetření prediktivních markerů (Her2, MMR, PD-L1 CPS). V případě Her2 negativních nádorů byla dlouho standardem samotná chemoterapie. Pokroky v molekulární biologii, genetice společně s rozvojem imunoterapie vedly ke změně terapeutických možností u těchto pacientů. Cílem článku je podat přehled současných možností léčby Her2 negativního metastatického onemocnění napříč liniemi.

Klíčová slova: metastatický karcinom žaludku, Her2 negativní onemocnění, chemoterapie, imunoterapie.

Her2 negative metastatic gastric cancer

In the vast majority of cases, gastric cancer is diagnosed at the metastatic stage. However, even patients who are diagnosed at earlier stages of the disease experience relapse in the form of systemic generalization. Treatment options for metastatic disease depend on a number of variables. At present, the unsurpassed minimum is testing for predictive markers (Her2, MMR, PD-L1 CPS). For Her2-negative tumors, chemotherapy alone has long been the standard of care. Advances in molecular biology, genetics, together with the development of immunotherapy have led to a change in therapeutic options for these patients. The aim of this article is to provide an overview of the current treatment options for Her2 negative metastatic disease across multiple lineages.

Key words: metastatic gastric cancer, Her2 negative disease, chemotherapy, immunotherapy.

Úvod

Karcinom žaludku se globálně řadí mezi onemocnění s vysokou incidencí, kdy je ročně diagnostikováno přibližně 1 milion nemocných a přes 750 000 nemocných ročně na tuto nemoc umírá (1). Incidence tohoto onemocnění se liší v závislosti od regionu. V České republice (ČR) dochází ke kontinuálnímu poklesu incidence. V roce 2021 bylo v ČR diagnostikováno 1 269 nových případů (o 5,4 % méně než v předchozím roce) a 973 nemocných na toto onemocnění zemřelo (o 0,1 % méně než v předchozím roce). Vzhledem k nespecifickým projevům bylo v období 2017–2021 zachyceno až 55 % případů v pozdních stadiích (stadium III a IV), konkrétně ve stadiu IV bylo v roce 2021 diagnostikováno 521 pacientů (2).

Metastatický karcinom žaludku je v současnosti nevyléčitelné onemocnění s nedobrou prognózou, kdy je medián přežívání pacientů přibližně 12 měsíců (3). Paliativní systémová léčba je spojena se zlepšením celkového přežívání ve srovnání s placebem a vede rovněž ke zlepšení symptomů metastatického onemocnění (4). Při volbě 1. linie systémové léčby je potřeba zohlednit několik proměnných: vlastnosti pacienta (biologický věk, komorbidity, preference a očekávání), vlastnosti nádorového

DECLARATIONS:

Declaration of originality:
The manuscript is original and has not been published or submitted elsewhere.

Ethical principles compliance:
The authors attest that their study was approved by the local Ethical Committee and is in compliance with human studies and animal welfare regulations of the authors' institutions as well as with the World Medical Association Declaration of Helsinki on Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects adopted by the 18th WMA General Assembly in Helsinki, Finland, in June 1964, with subsequent amendments, as well as with the ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals, updated in December 2018, including patient consent where appropriate.

Conflict of interest and financial disclosures:
None.

Funding/Support:
None.

Cit. zkr: **Onkologie. 2024;18(4):244-248**
https://**doi**.org/**10.36290/xon.2024.050**
Článek přijat redakcí: 17. 6. 2024
Článek přijat k tisku: 21. 7. 2024

MUDr. Marián Liberko
marian.liberko@fnkv.cz

onemocnění (rozsah onemocnění, funkční stav postižených orgánů, prognostické a prediktivní markery) a vlastnosti samotného režimu (profil toxicity, frekvence návštěv).

První linie léčby metastatického onemocnění – bez imunoterapie

Dlouhodobě byla standardem pro pacienty s metastatickým onemocněním terapie dubletem: platina (cisplatina, ev. oxaliplatina) a fluoropyrimidin (5-fluorouracil, ev. capecitabine). Na základě výsledků studie REAL-2 víme, že platinové deriváty jsou volně zaměnitelné a rovněž tak není rozdíl v efektivitě fluoropyrimidinů. Nicméně v sekundární analýze byl režim EOX spojený s delším celkovým přežíváním ve srovnání s ECF (HR 0,80, p = 0,02) (5). Podobné výsledky byly prezentovány v rámci studie, která srovnávala 5-fluorouracil, leukovorin a cisplatinu (FLP), nebo oxaliplatinu (FLO) u pacientů s metastatickým onemocněním. Celkem 220 pacientů bylo randomizováno 1 : 1 mezi FLP a FLO. Mezi rameny byl zaznamenán rozdíl v profilu toxicity, kdy pacienti v rameni s FLO měli méně často anémii, nauzeu, zvracení, alopecii, únavu, renální insuficienci a tromboembolické příhody. Na druhou stranu pacienti v rameni s FLP měli méně častý výskyt neuropatie. S ohledem na efektivitu jednotlivých režimů nebyl pozorován rozdíl v celkové populaci, když byl trend k delšímu mPFS v rameni s FLO vs. FLP (5,8 měsíce vs. 3,9 měsíce, p = 0,077), ale nebyl rozdíl v parametru mOS mezi rameny (10,7 měsíce vs. 8,8 měsíce). Nicméně u pacientů starších 65 let, režim FLO byl superiorní v parametrech: ORR 41,3 % vs. 16,7 %, p = 0,012; mPFS: 6,0 měsíce vs. 3,1 měsíce, p = 0,029; mOS: 13,9 měsíce vs. 7,2 měsíce) (6).

Alternativou platinového dubletu v rámci 1. linie léčby metastatického onemocnění může být i režim FOLFIRI, který v rámci francouzské studie fáze III prokázal svoji efektivitu ve srovnání s režimem ECX. Režim FOLFIRI byl spojen s delší dobou do selhání terapie (HR 0,77) a současně nebyl nalezen rozdíl proti ECX v parametrech mPFS (5,29 měsíce vs. 5,75 měsíce), mOS (9,49 měsíce vs. 9,72 měsíce) a ORR (39,2 % vs. 37,8 %). Navíc režim FOLFIRI byl lépe tolerován, s nižším výskytem G3-4 toxicity 69 % vs. 84 % (7, 8).

Řada pacientů s nádory žaludku je vyššího věku, případně s komorbiditami s nemožností podávat systémovou terapii ve standardních dávkách. Existuje otázka, zda u starších nemocných s komorbiditami může paliativní chemoterapie v redukovaných dávkách být s klinickým benefitem. Odpověď na tuto otázku máme ze studie GO-2, která měla za cíl prokázat non-inferioritu redukovaného režimu. V rámci studie byly 2 randomizace: randomizace (n = 545 pacientů) mezi různé dávkové intenzity chemoterapie XELOX (rameno A: 100 % dávky, rameno B: 80 % dávky, rameno C: 60 % dávky) a randomizace (n = 45 pacientů) mezi rameno C a BSC. Hranice non-inferiority byla stanovena na HR 1,34. V rámci různých dávek A, B, C byla prokázána non-inferiorita ramene B vs. A (HR 1,09) a ramene C vs. A (HR 1,10) a dle očekávání rameno C mělo nižší výskyt toxicity ve srovnání s rameny A a B. V rámci druhé randomizace: rameno C vs. BSC byl prokázán nesignifikantní benefit v mOS (6,1 měsíce vs. 3,0 měsíce, HR 0,69, p = 0,34). Studie je tak důkazem, že paliativní chemoterapie v redukovaných dávkách je spojena s lepší tolerancí a nevede k neakceptovatelnému zhoršení v sledovaných onkologických parametrech (9).

Z důvodu neuspokojivých výsledků standardní systémové terapie metastatického onemocnění byly hledány způsoby zlepšení. Jednou ze zvažovaných možností byla i intenzifikace dubletu na triplet. Studie V325, srovnávala dublet cisplatina + 5-flourouracil proti tripletu cisplatina + 5-fluorouracil + docetaxel. Studie sice prokázala zlepšení OS pro triplet (23% snížení rizika), lepší ORR (37 % vs. 23 %) a zlepšení 2letého přežívání: 18 % vs. 9 %; nicméně za cenu výrazného zvýšení zejména hematologické toxicity (neutropenie G3–4: 82 % vs. 57 %) a gastrointestinální toxicity (průjmy G3–4 (19 % vs. 8 %) (10).

Významná toxicita režimu DCF ve studii V325 vedla k snahám o modifikaci tohoto režimu s cílem zlepšení jeho tolerance. Další studie srovnávala modifikovaný režim DCF (mDCF: nižší dávky cisplatiny, docetaxelu, kratší doba kontinuální infuze 5-fluorouracilu) proti klasickému režimu DCF s primární profylaxí růstovými faktory. Do studie bylo zařazeno 85 pacientů. Režim mDCF splnil primární cíl, 6měsíční PFS: 63 % vs. 53 % a rovněž vedl k prodloužení mOS: 18,8 měsíce vs. 12,6 měsíce, p = 0,007). I přes superioritu mDCF a jeho lepší toleranci se ale jednalo o toxický režim, kde byla G3–4 toxicita pozorována u 54 % pacientů léčených tímto režimem v prvních 3 měsících a až u 76 % pacientů během terapie mDCF (11). Postavení tripletu v rámci 1. linie léčby metastatického karcinomu žaludku je kontroverzní a lze ho zvažovat preferenčně u pacientů ve velmi dobrém celkovém stavu s cílem rychlé redukce metastatického postižení.

S rozvojem molekulárně-genetických metod je snaha o co největší personalizaci terapie. V současnosti je nepodkročitelným minimem u pacientů s metastatickým onemocněním vyšetření prediktivních markerů před zahájením systémové terapie. Standardem je stanovení Her2 exprese/amplifikace, exprese miss-match repair proteinů (MMR: pMMR vs. dMMR) a exprese PD-L1 CPS. Pouze se znalostí těchto parametrů je možné adekvátně volit terapii. V případě Her2 negativního onemocnění a současné PD-L1 CPS pozitivity je v současnosti standardem léčby kombinace platinového dubletu s imunoterapií (anti-PD-1 protilátkami).

První linie léčby metastatického onemocnění – s imunoterapií

KEYNOTE-062

Jednou z prvních studií hodnotících benefit imunoterapie u pacientů s nádory žaludku byla studie KEYNOTE-062. V rámci této studie bylo 763 pacientů s nádory GEJ a žaludku a PD-L1 CPS > 1 randomizováno v poměru 1 : 1 : 1 k pembrolizumabu, pembrolizumabu plus chemoterapii (cisplatina + 5-fluorouracil nebo capecitabine) a placebu plus chemoterapii. V rámci finální analýzy byl pembrolizumab non-inferiorní vůči chemoterapii v parametru OS (10,6 měsíce vs. 11,1 měsíce, HR 0,91) a byl spojený s nižší výskytem nežádoucích účinků. Současně ale nebyl superiorní proti chemoterapii. V populaci pacientů s PD-L1 CPS > 10 vedl pembrolizumab k delšímu mOS proti chemoterapii (17,4 měsíce vs. 10,8 měsíce, HR 0,69), ale tento rozdíl nebyl statisticky testován. Kombinace chemoterapie a pembrolizumabu nebyla superiorní proti chemoterapii samotné v parametru mOS, jednak v populaci PD-L1 CPS > 1 (12,5 měsíce vs. 11,1 měsíce, HR 0,85, p = 0,05), jednak v populaci PD-L1 CPS > 10 (12,3 měsíce vs. 10,8 měsíce, HR 0,85, p = 0,16). Jednoznačný benefit pembrolizumabu byl ale pozorován v explorativní analýze v populaci

MSI-H pacientů (HR 0,29 pro OS), ale jednalo se o populaci pouze 14 pacientů. Podobný benefit na malém počtu MSI-H pacientů (n = 17) byl pozorován i v případě kombinace pembrolizumab + chemoterapie (HR 0,37 pro OS) (12, 13).

Checkmate 649: rameno chemoterapie + nivolumab

Průlomovou studií, která zakotvila imunoterapii v rámci léčby 1. linie, byla studie CheckMate 649, která randomizovala Her2 negativní pacienty v poměru 1 : 1 : 1 k rameni: nivolumab plus XELOX nebo FOLFOX vs. nivolumab plus ipliimumab vs. XELOX nebo FOLFOX samotný. Studie prokázala benefit přidání nivolumabu ke standardní chemoterapii, kdy mOS byl v kombinaci s imunoterapií zlepšen (14,4 měsíce vs. 11,1 měsíce, HR 0,71, p < 0,0001). Současně byl zlepšen i mPFS (7,7 měsíce vs. 6,0 měsíce, HR 0,68, p < 0,0001) v populaci pacientů s PD-L1 CPS > 5. Nicméně studie prokázala zlepšení mOS, mPFS i v populaci pacientů s PD-L1 CPS > 1 a v celkové populaci (14). Dle předpokladů bylo HR lepší s rostoucí hodnotou PD-L1 CPS (HR 0,80 pro všechny randomizované, HR 0,77 pro PD-L1 CPS > 1, HR 0,71 pro PD-L1 CPS > 5 a HR 0,66 pro PD-L1 CPS > 10) a nejlepší výsledky (HR 0,34) byly pozorovány v populaci MSI-H pacientů (n = 23), kdy mOS byl 38,7 měsíce vs. 12,3 měsíce ve prospěch kombinace chemoterapie s imunoterapií (15). Nicméně se jedná o velmi malou podskupinu pacientů, a proto jsou tyto výsledky pouze informativní. Současně byl potvrzen dlouhodobý benefit kombinace chemoterapie s imunoterapií, kdy 36měsíční OS byl 21 % vs. 10 % v populaci pacientů s PD-L1 CPS ≥ 5 (15). V rámci ASCO GI 2024 byly prezentovány data již 4letého sledování pacientů této studie, které potvrzují konzistentní výsledky předchozích analýz (16). Kombinace chemoterapie a nivolumabu je na základě robustních výsledků studie CheckMate 649 standardem terapie a je indikována pro pacienty bez ohledu na PD-L1 CPS dle registrace FDA a pro pacienty s PD-L1 CPS ≥ 5 dle registrace EMA. Existují ale diskuze, zda je přidání imunoterapie k chemoterapii spojeno s klinickým benefitem bez ohledu na CPS. V roce 2021 byla publikována analýza hodnotící benefit přidání imunoterapie v populaci pacientů s nízkou hodnotou, definováno jako CPS 1–4. V případě nádorů žaludku byli hodnoceni pacienti ze studií CheckMate649 a Keynote-062. Autoři této analýzy prokázali, že v případě nízké exprese PD-L1 CPS 1–4 není přítomen benefit kombinace imunoterapie s chemoterapií jak v parametru mOS (HR 0,960), tak i v parametru mPFS (HR 0,958). Slibné výsledky studií v rámci celkové populace a PD-L1 CPS ≥ 1, tak jsou pravděpodobně způsobeny zejména benefitem u pacientů s PD-L1 CPS ≥ 5, které tak zkreslují výsledky benefitu kombinace pro celkovou populaci (17).

Checkmate 649: rameno ipilimumab + nivolumab

Třetí rameno studie CheckMate 649 byla kombinace ipilimumab (3 mg/kg à 3 týdny) + nivolumab (1 mg/kg) po dobu 4 cyklů s následným podáváním nivolumabu (240 mg à 2 týdny) vs. standardní chemoterapie XELOX, nebo FOLFOX. Do tohoto ramene bylo celkem zařazeno 409 pacientů. Při mediánu sledování 35,7 měsíce kombinace checkpoint inhibitorů neprokázala signifikantní rozdíl v parametru mOS proti kontrolnímu rameni (11,2 měsíce vs. 11,6 měsíce, HR 0,89, p = 0,2302) v populaci PD-L1 CPS ≥ 5. 1letý OS byl 47 % vs. 48 %; 2letý OS byl numericky ve prospěch duální blokády, a sice 25 % vs. 17 % v populaci PD-L1 CPS ≥ 5. Duální blokáda nevedla ani ke zlepšení parametru mPFS a ORR pro kontrolnímu rameni. Při analýze Kaplan-Meierových (KM) křivek OS je zřejmé, že v průběhu prvních 12 měsíců je duální imunoterapie inferiorní samotné chemoterapii. Následně ale dochází k otočení křivek a kombinace ipilimumab plus nivolumab je již superiorní. Podobný průběh mají KM křivky i pro PFS. Odpověď na léčbu byla delší v rameni s duální blokádou proti samotné chemoterapii (13,2 měsíce vs. 6,9 měsíce). Neprokázání benefitu duální blokády ipilimumab plus nivolumab může být způsobeno i toxicitou režimu, kdy byla použita vyšší dávka ipilimumabu (3 mg/kg), která mohla být odpovědná za vyšší procento časných úmrtí z důvodu nadměrné toxicity. Jiným důvodem „selhání" duální imunoterapie může být i nepoměr v následné léčbě po progresi na 1. linii léčby, kdy 12 % pacientů v rameni s chemoterapií bylo v dalších fázích onemocnění léčeno imunoterapií, a pouze 3 % pacientů v experimentálním rameni. I když v rámci podskupinových analýz byl prokázán jednoznačný benefit kombinace checkpoint inhibitorů v populaci MSI-H pacientů v parametru mOS (HR 0,28) a současně i v parametru ORR (70 % vs. 57 %); jednalo se ale o velmi malou skupinu pacientů (n = 11) (18).

KEYNOTE-859

V poslední době bylo publikováno několik dalších studií v populaci pacientů s nádory GEJ a žaludku, které testovaly přidání imunoterapie k standardní chemoterapii v rámci 1. linie léčby. Konkrétně, studie KEYNOTE 859 prokázala benefit přidání pembrolizumabu k chemoterapii dle volby investigátora (cisplatina + 5-fluorouracil ev. oxaliplatina + capecitabine) v populaci PD-L1 CPS ≥ 1 a je tak další možností volby pro pacienty s metastatickým onemocněním (19).

Další studie s chemoterapií + imunoterapií v 1. linii léčby

Benefit přidání imunoterapie byl pozorován i v případě dominantně asijských studií se sintilimabem (ORIENT-16) (20), či tislelizumabem (RATIONALE 305) (21). Od těchto pozitivních výsledků jsou částečně odlišné výsledky studie ATTRACTION-4, kde byl nivolumab testován v kombinaci s chemoterapií v 1. linii léčby čistě v asijské populaci. Studie prokázala benefit kombinace v parametru mPFS, ORR, ale nebyl prokázán signifikantní benefit v parametru mOS. I přes to byl mOS v experimentálním a kontrolním rameni numericky vůbec nejdelší v nepřímém srovnání s předchozími studiemi; konkrétně (17,45 měsíce vs. 17,15 měsíce, HR 0,90, p = 0,26). Jedním z důvodů neprokázání signifikantního rozdílu v parametru mOS může být výrazně vyšší podíl pacientů v rámci studie ATTRACTION-4, kteří obdrželi následnou terapii (66 % vs. 39 % ve studii Checkmate 649), a jednak vyšší počet dalších linií v asijských zemích, který se mohl promítnou do celkového přežívání (22).

Druhá linie léčby metastatického onemocnění

Naprostá většina pacientů s metastatickým onemocnění na léčbě 1. linie progreduje a jsou tak kandidáty pro další řadu systémové terapie s cílem prodloužení celkového přežití. Možnosti léčby ve 2. linii jsou voleny i s přihlédnutím k efektivitě předchozího režimu, přítomné reziduální toxicitě dříve podávaných preparátů. Na výběr máme irinotecan, docetaxel, nebo

paclitaxel (23–26). Nicméně efektivita jednotlivých režimů je zpravidla velmi malá s mOS je řádově 5 měsíců. S cílem zlepšení těchto neuspokojivých výsledků byly hledány další způsoby.

REGARD a RAINBOW

V roce 2014 byly krátce po sobě publikovány výsledky studií REGARD (27) a RAINBOW (28), které hodnotily benefit ramucirumabu, protilátky proti receptoru VEGFR-2 u pacientů s progresí na režimu obsahujícím platinový derivát v 1. linii léčby. V rámci studie REGARD byl ramucirumab testován vůči placebu na populaci 355 pacientů, kteří byli randomizováni v poměru 2 : 1. Ramucirumab byl podáván v dávce 8 mg/kg à 14 dní. Studie prokázala benefit ramucirumabu v monoterapii u předléčených pacientů v parametru mOS (5,2 měsíce vs. 3,8 měsíce, HR 0,776, p = 0,047) (27). Ve stejném roce pak byly publikovány i výsledky další studie (RAINBOW) s ramucirumabem v podobné populaci pacientů. V rámci této studie bylo 665 pacientů randomizováno k ramucirumabu v kombinaci s paclitaxelem proti placebu v kombinaci s paclitaxelem. I tato studie vedla k statisticky signifikantnímu prodloužení mOS (9,6 měsíce vs. 7,4 měsíce, HR 0,807, p = 0,017) (28). Profil toxicity ramucirumabu zahrnoval očekávanou toxicitu anti-VEGF preparátů: hypertenzi či proteinurii.

KEYNOTE-061

Kvůli limitovanému benefitu klasické chemoterapie je jednou z možností vzhledem k jejímu bezprecedentnímu efektu u řady malignit i samotná imunoterapie. V rámci populace pacientů s nádory žaludku, kteří byli předléčeni platinovým derivátem a fluoropyrimidinem, byl testován efekt monoterapie pembrolizumabem vůči placebu ve studii KEYNOTE-061 (29). Do studie byla zařazeno 592 pacientů a randomizováno bylo 395 pacientů s PD-L1 CPS ≥ 1 v poměru 1 : 1 mezi pembrolizumab a paclitaxel. Primární cíl studie, mOS, nebyl splněn, kdy sice numericky došlo k sotva měsíčnímu zlepšení ve srovnání s chemoterapií (9,1 měsíce vs. 8,3 měsíce, HR 0,82, p = 0,0421), tento rozdíl ale byl nad předem definovanou hodnotu statistické signifikance (p = 0,0135). Studie taky opětovně ukázala známou vlastnost imunoterapie, horší výsledek v parametru mPFS ve srovnání s chemoterapií (1,5 měsíce vs. 4,1 měsíce, HR 1,27). Profil toxicity byl ve prospěch pembrolizumabu. Pouze velmi malá podskupina MSI-H pacientů měla prospěch z pembrolizumabu ve 2. linii léčby (HR 0,42) (29). Jeho benefit v populaci MSI-H nádorů žaludku byl prokázán i v post hoc analýze studií KEYNOTE-059, KEYNOTE-061 a KEYNOTE-062 (30). Tyto výsledky, společně s daty ze studie KEYNOTE-158 (ORR 45,8 %, mPFS 11 měsíců, mOS a medián doby trvání odpovědi nedosažen) potvrzují benefit pembrolizumabu v této populaci (31) a jsou reflektovány v současných ESMO guidelines (32).

Třetí linie léčby metastatického onemocnění

TAGS

Pacienti s nádory žaludku měli po progresi na dvou liniích systémové léčby metastatického onemocnění velmi limitované možnosti další terapie. Změna nastala po publikaci výsledků studie TAGS, která ve ≥ 3. linii léčby hodnotila trifluridin/tipiracil vůči placebu (33). Populace pacientů studie TAGS byla značně předléčená, předchozí dvě linie obdrželo přibližně 37 % pacientů, tři linie přibližně 37 % pacientů, a konečně více než čtyřma liniemi léčby přibližně 25 % pacientů. Studie zařadila celkem 507 pacientů v poměrů 2 : 1 k experimentálnímu rameni (dávkování identické jako v případě mCRC) vs. k placebu. I přes velmi předléčenou populaci pacientů vedla léčba trifluridin/tipiracilem k prodloužení mOS (5,7 měsíce vs. 3,6 měsíce, HR 0,69, p = 0,00029). Trifluridin/tipiracil byl dobře tolerován a dominovala jeho známá hematologická toxicita (33).

JAVELIN 300

Úspěchy imunoterapie obecně vedly ke snaze testovat tento přístup i ve vyšších liniích léčby karcinomu žaludku s protichůdnými výsledky. Studie JAVELIN 300, hodnotila benefit monoterapie avelumabem vůči chemoterapii dle volby investigátora (paclitaxel, nebo irinotecan) v rámci 3. linie léčby metastatického onemocnění. Celkem bylo randomizováno 371 pacientů v poměru 1 : 1. Studie nesplnila cíle, kdy všechny sledované parametry byly ve prospěch klasické chemoterapie (mOS: 4,6 měsíce vs. 5,0 měsíce, HR 1,1; mPFS: 1,4 měsíce vs. 2,7 měsíce, HR 1,73; ORR 2,2 % vs. 4,3 %). Avelumab byl lepší ve srovnání s klasickou chemoterapií pouze s ohledem na výskyt toxicity větší 3. stupně (9,2 % vs. 31,6 %) (34).

ATTRACTION-02

Na druhou stranu studie ATTRACTION-2 prokázala benefit nivolumabu v populaci pacientů předléčených alespoň dvěma liniemi systémové léčby (35). Dvě linie léčby před zařazením do studie absolvovalo přibližně 20 % pacientů, tři linie přibližně 40 % pacientů, více než čtyři linie přibližně 41 % pacientů. Jednalo se o výlučně asijskou studii (Japonsko, Jižní Korea, Taiwan). Celkem bylo randomizováno 493 pacientů v poměru 2 : 1 mezi nivolumab a placebo. Monoterapie nivolumabem v této studii vedla ke zlepšení mOS (5,26 měsíce vs. 4,14 měsíce, HR 0,63, p < 0,0001). Zajímavější než hodnoty mOS, je ale počet pacientů s 12měsíčním OS (26,2 % vs. 10,9 %) ve prospěch nivolumabu (35). Benefit nivolumabu v této populaci potvrdil i update studie s 2letým OS, který byl 10,6 % vs. 3,2 % (36) a rovněž update s 3letým OS 5,6 % vs. 1,9 % (37).

Závěr

Metastatický karcinom žaludku je v současnosti nevyléčitelné onemocnění, nicméně pokroky v systémové terapii v posledních letech vedou k pozvolnému prodlužování celkového přežití těchto nemocných. Největší změnou je průnik imunoterapie do léčby 1. linie metastatického onemocnění, která je dnes standardem v případě nepřítomnosti kontraindikací. Zatímco efekt imunoterapie v kombinaci s chemoterapií v 1. linii je doložen výsledky velkých studií, není postavení imunoterapie ve vyšších liniích zcela jasné, resp. je omezeno na velmi selektovanou populaci nemocných (MSI-H). Navíc pro 3. a vyšší linii léčby s ohledem na imunoterapii máme data pouze z asijských studií, která nejsou zcela přenositelná na evropskou populaci. Další změnou, kterou můžeme sledovat v léčbě metastatického onemocnění, je po vzoru mCRC snaha o sekvenční terapii několika řadami systémové léčby s cílem prodloužení celkového přežití, a proto je potřeba racionálně volit jednotlivé preparáty za účelem co největšího benefitu pro pacienta. Ukazuje se, že po dlouhé době dochází ke zlepšení neuspokojivých výsledků těchto pacientů a u části z nich může být dosaženo i déletrvající stabilizace onemocnění.

LITERATURA

1. Ferlay J, Ervik M, Colombet M, et al. Global Cancer Observatory: Cancer Today. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. Available from: https://gco.iarc.fr/today. Published 2022. Accessed May 19, 2024.
2. Krejčí D, Mužík J, Dušek L. Novotvary 2019-2021 ČR. Available from: www.uzis.cz.
3. Smyth EC, Nilsson M, Grabsch HI, et al. Gastric cancer. Lancet. 2020;396(10251):635-648. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31288-5. PMID: 32861308.
4. Wagner AD, Grothe W, Haerting J, et al. Chemotherapy in advanced gastric cancer: a systematic review and meta-analysis based on aggregate data. J Clin Oncol. 2006;24(18):2903-2909. doi: 10.1200/JCO.2005.05.0245. PMID: 16782930.
5. Cunningham D, Starling N, Rao S, et al. Capecitabine and oxaliplatin for advanced esophagogastric cancer. N Engl J Med. 2008;358(1):36-46. doi: 10.1056/NEJMoa073149. PMID: 18172173.
6. Al-Batran SE, Hartmann JT, Probst S, et al. Phase III trial in metastatic gastroesophageal adenocarcinoma with fluorouracil, leucovorin plus either oxaliplatin or cisplatin: a study of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie. J Clin Oncol. 2008;26(9):1435-1442. doi: 10.1200/JCO.2007.13.9378. PMID: 18349393.
7. Guimbaud R, Louvet C, Ries P, et al. Prospective, randomized, multicenter, phase III study of fluorouracil, leucovorin, and irinotecan versus epirubicin, cisplatin, and capecitabine in advanced gastric adenocarcinoma: a French intergroup (Fédération Francophone de Cancérologie Digestive, Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer, and Groupe Coopérateur Multidisciplinaire en Oncologie) study. J Clin Oncol. 2014;32(31):3520-3526. doi: 10.1200/JCO.2013.54.1011. Epub 2014 Oct 6. Erratum in: J Clin Oncol. 2015;33(12):1416. PMID: 25287828.
8. Dank M, Zaluski J, Barone C, et al. Randomized phase III study comparing irinotecan combined with 5-fluorouracil and folinic acid to cisplatin combined with 5-fluorouracil in chemotherapy naive patients with advanced adenocarcinoma of the stomach or esophagogastric junction. Ann Oncol. 2008;19(8):1450-1457. doi: 10.1093/annonc/mdn166. Epub 2008 Jun 16. PMID: 18558665.
9. Hall PS, Swinson D, Cairns DA, et al. Efficacy of Reduced-Intensity Chemotherapy With Oxaliplatin and Capecitabine on Quality of Life and Cancer Control Among Older and Frail Patients With Advanced Gastroesophageal Cancer: The GO2 Phase 3 Randomized Clinical Trial. JAMA Oncol. 2021;7(6):869-877. doi: 10.1001/jamaoncol.2021.0848. Erratum in: JAMA Oncol. 2021;7(8):1249. PMID: 33983395; PMCID: PMC8120440.
10. Van Cutsem E, Moiseyenko VM, Tjulandin S, et al. 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(31):4991-4797. doi: 10.1200/JCO.2006.06.8429. PMID: 17075117.
11. Shah MA, Janjigian YY, Stoller R, et al. Randomized Multicenter Phase II Study of Modified Docetaxel, Cisplatin, and Fluorouracil (DCF) Versus DCF Plus Growth Factor Support in Patients With Metastatic Gastric Adenocarcinoma: A Study of the US Gastric Cancer Consortium. J Clin Oncol. 2015 Nov 20;33(33):3874-9. doi: 10.1200/JCO.2015.60.7465. PMID: 26438119.
12. Shitara K, Van Cutsem E, Bang YJ, et al. Efficacy and Safety of Pembrolizumab or Pembrolizumab Plus Chemotherapy vs Chemotherapy Alone for Patients With First-line, Advanced Gastric Cancer: The KEYNOTE-062 Phase 3 Randomized Clinical Trial. JAMA Oncol. 2020;6(10):1571-1580. doi: 10.1001/jamaoncol.2020.3370. PMID: 32880601; PMCID: PMC7489405.
13. Wainberg ZA, Shitara K, Van Cutsem E, et al. Pembrolizumab with or without chemotherapy versus chemotherapy alone for patients with PD-L1–positive advanced gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma: Update from the phase 3 KEYNOTE-062 trial. JCO 40, 243-243(2022). doi: 10.1200/JCO.2022.40.4_suppl.243.
14. Janjigian YY, Shitara K, Moehler M, et al. First-line nivolumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone for advanced gastric, gastro-oesophageal junction, and oesophageal adenocarcinoma (CheckMate 649): a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet. 2021;398(10294):27-40. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00797-2. Epub 2021 Jun 5. PMID: 34102137; PMCID: PMC8436782.
15. Janjigian YY, Ajani JA, Moehler M, et al. First-Line Nivolumab Plus Chemotherapy for Advanced Gastric, Gastroesophageal Junction, and Esophageal Adenocarcinoma: 3-Year Follow-Up of the Phase III CheckMate 649 Trial. J Clin Oncol. 2024 Feb 21:JCO2301601. doi: 10.1200/JCO.23.01601. Epub ahead of print. PMID: 38382001.
16. Shitara K, Moehler MH, Ajani JA, et al. Nivolumab (NIVO) + chemotherapy (chemo) vs chemo as first-line (1L) treatment for advanced gastric cancer/gastroesophageal junction cancer/esophageal adenocarcinoma (GC/GEJC/EAC): 4 year (yr) follow-up of CheckMate 649. JCO. 2024;42:306-306. doi: 10.1200/JCO.2024.42.3_suppl.306.
17. Zhao JJ, Yap DWT, Chan YH, et al. Low Programmed Death-Ligand 1-Expressing Subgroup Outcomes of First-Line Immune Checkpoint Inhibitors in Gastric or Esophageal Adenocarcinoma. J Clin Oncol. 2022;40(4):392-402. doi: 10.1200/JCO.21.01862. Epub 2021 Dec 3. PMID: 34860570.
18. Shitara K, Ajani JA, Moehler M, et al. Nivolumab plus chemotherapy or ipilimumab in gastro-oesophageal cancer. Nature. 2022;603(7903):942-948. doi: 10.1038/s41586-022-04508-4. Epub 2022 Mar 23. PMID: 35322232; PMCID: PMC8967713.
19. Rha SY, Oh DY, Yañez P, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy for HER2-negative advanced gastric cancer (KEYNOTE-859): a multicentre, randomised, double-blind, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2023;24(11):1181-1195. doi: 10.1016/S1470-2045(23)00515-6. Epub 2023 Oct 21. PMID: 37875143.
20. Xu J, Jiang H, Pan Y, et al. Sintilimab Plus Chemotherapy for Unresectable Gastric or Gastroesophageal Junction Cancer: The ORIENT-16 Randomized Clinical Trial. JAMA. 2023;330(21):2064-2074. doi: 10.1001/jama.2023.19918. PMID: 38051328; PMCID: PMC10698618.
21. Moehler MH, Kato K, Arkenau HT, et al. Rationale 305: Phase 3 study of tislelizumab plus chemotherapy vs placebo plus chemotherapy as first-line treatment (1L) of advanced gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma (GC/GEJC). JCO. 2023;41:286-286. doi: 10.1200/JCO.2023.41.4_suppl.286.
22. Kang YK, Chen LT, Ryu MH, et al. Nivolumab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy in patients with HER2-negative, untreated, unresectable advanced or recurrent gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ATTRACTION-4): a randomised, multicentre, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2022;23(2):234-247. doi: 10.1016/S1470-2045(21)00692-6. Epub 2022 Jan 11. PMID: 35030335.
23. Thuss-Patience PC, Kretzschmar A, Bichev D, et al. Survival advantage for irinotecan versus best supportive care as second-line chemotherapy in gastric cancer--a randomised phase III study of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO). Eur J Cancer. 2011;47(15):2306-2314. doi: 10.1016/j.ejca.2011.06.002. PMID: 21742485.
24. Kang JH, Lee SI, Lim DH, et al. Salvage chemotherapy for pretreated gastric cancer: a randomized phase III trial comparing chemotherapy plus best supportive care with best supportive care alone. J Clin Oncol. 2012;30(13):1513-1518. doi: 10.1200/JCO.2011.39.4585. Epub 2012 Mar 12. Erratum in: J Clin Oncol. 2012;30(24):3035. PMID: 22412140.
25. Hironaka S, Ueda S, Yasui H, etl al. Randomized, open-label, phase III study comparing irinotecan with paclitaxel in patients with advanced gastric cancer without severe peritoneal metastasis after failure of prior combination chemotherapy using fluoropyrimidine plus platinum: WJOG 4007 trial. J Clin Oncol. 2013;31(35):4438-4444. doi: 10.1200/JCO.2012.48.5805. Epub 2013 Nov 4. PMID: 24190112.
26. Ford HE, Marshall A, Bridgewater JA, et al. Docetaxel versus active symptom control for refractory oesophagogastric adenocarcinoma (COUGAR-02): an open-label, phase 3 randomised controlled trial. Lancet Oncol. 2014;15(1):78-86. doi: 10.1016/S1470-2045(13)70549-7. Epub 2013 Dec 10. PMID: 24332238.
27. Fuchs CS, Tomasek J, Yong CJ, et al. 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(9911):31-39. doi: 10.1016/S0140-6736(13)61719-5. Epub 2013 Oct 3. PMID: 24094768.
28. Wilke H, Muro K, Van Cutsem E, et al. 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(11):1224-1235. doi: 10.1016/S1470-2045(14)70420-6. Epub 2014 Sep 17. PMID: 25240821.
29. Shitara K, Özgüroğlu M, Bang YJ, et al. Pembrolizumab versus paclitaxel for previously treated, advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (KEYNOTE-061): a randomised, open-label, controlled, phase 3 trial. Lancet. 2018;392(10142):123-133. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31257-1. Epub 2018 Jun 4. PMID: 29880231.
30. Chao J, Fuchs CS, Shitara K, et al. Assessment of Pembrolizumab Therapy for the Treatment of Microsatellite Instability-High Gastric or Gastroesophageal Junction Cancer Among Patients in the KEYNOTE-059, KEYNOTE-061, and KEYNOTE-062 Clinical Trials. JAMA Oncol. 2021;7(6):895-902. doi: 10.1001/jamaoncol.2021.0275. PMID: 33792646; PMCID: PMC8017478.
31. Marabelle A, Le DT, Ascierto PA, et al. Efficacy of Pembrolizumab in Patients With Noncolorectal High Microsatellite Instability/Mismatch Repair-Deficient Cancer: Results From the Phase II KEYNOTE-158 Study. J Clin Oncol. 2020;38(1):1-10. doi: 10.1200/JCO.19.02105. Epub 2019 Nov 4. PMID: 31682550; PMCID: PMC8184060.
32. Lordick F, Carneiro F, Cascinu S, et al. Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2022;33(10):1005-1020. doi: 10.1016/j.annonc.2022.07.004. Epub 2022 Jul 29. PMID: 35914639.
33. Shitara K, Doi T, Dvorkin M, et al. Trifluridine/tipiracil versus placebo in patients with heavily pretreated metastatic gastric cancer (TAGS): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2018;19(11):1437-1448. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30739-3. Epub 2018 Oct 21. Erratum in: Lancet Oncol. 2018;19(12):e668. PMID: 30355453.
34. Bang YJ, Ruiz EY, Van Cutsem E, et al. Phase III, randomised trial of avelumab versus physician's choice of chemotherapy as third-line treatment of patients with advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer: primary analysis of JAVELIN Gastric 300. Ann Oncol. 2018;29(10):2052-2060. doi: 10.1093/annonc/mdy264. PMID: 30052729; PMCID: PMC6225815.
35. Kang YK, Boku N, Satoh T, et al. Nivolumab in patients with advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer refractory to, or intolerant of, at least two previous chemotherapy regimens (ONO-4538-12, ATTRACTION-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet. 2017;390(10111):2461-2471. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31827-5. Epub 2017 Oct 6. PMID: 28993052.
36. Chen LT, Satoh T, Ryu MH, et al. 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(3):510-519. doi: 10.1007/s10120-019-01034-7. Epub 2019 Dec 20. PMID: 31863227; PMCID: PMC7165140.
37. Boku N, Satoh T, Ryu MH, et al. Nivolumab in previously treated advanced gastric cancer (ATTRACTION-2): 3-year update and outcome of treatment beyond progression with nivolumab. Gastric Cancer. 2021;24(4):946-958. doi: 10.1007/s10120-021-01173-w. Epub 2021 Mar 20. PMID: 33743112; PMCID: PMC8205916.