

perioritu režimu FLOT, kdy mOS byl 66 měsíců vs. 37 měsíců. 3letý OS byl 57,4 % v rameni s FLOT a 50,7 % v rameni s CROSS (HR 0,70, $p = 0,012$). Tento rozdíl byl ještě výraznější v 5letém OS, který byl 50,6 % vs. 38,7 %. FLOT byl rovněž superiorní v parametrech: mPFS, 3letý a 5letý PFS. Současně více pacientů v rameni s FLOT dosáhlo v resekátu pCR (19,3 % vs. 13,5 %). Pooperační morbidita a mortalita byla v ramenech obdobná (18). Tedy v případě únosnosti pacienta k FLOT, by tento režim měl být v současnosti jasně preferován před neoadjuvantní chemoradioterapií (CROSS).

Adjuvantní terapie u nádorů žaludku

Adjuvantní terapie u nádorů žaludku má spíše tradici a pevné postavení v Asii. V Evropě je v naprosté většině případů preferován perioperační přístup. Nicméně existuje populace pacientů, kteří jsou z různých důvodů primárně operováni a následně jsou tak kandidáty pro pooperační terapii. Data pro adjuvantní terapii můžeme čerpat spíše z asijských studií.

Asijská studie CLASSIC randomizovala pacienty s nádory žaludku stadia II–IIIB po D2 lymfadenektomii k adjuvantní chemoterapii XELOX (6 měsíců) vs. operace samotná. Celkem bylo randomizováno 1 035 pacientů v poměru 1 : 1 mezi jednotlivá ramena. 3letý DFS byl 74 % v rameni s chemoterapií a 59 % v rameni se samotnou operací (HR 0,56, $p < 0,0001$) (19). Aktualizované 5letá data sledování potvrzují benefit adjuvantní chemoterapie XELOX, kdy 5letý DFS byl 68 % vs. 53 % ve prospěch adjuvantní chemoterapie. 5letý OS byl 78 % vs. 69 % opět ve prospěch adjuvantní terapie (20). Benefit adjuvantní chemoterapie potvrzují i další asijské studie (ACTS-GS) s S1 (21, 22), případně s S-1 a docetaxelem (JACRO-07) (23). Benefit byl prokázán i v metaanalýze 17 studií (3 838 pacientů) (24).

Úspěch chemoterapie v kombinaci s imunoterapií v léčbě metastatického onemocnění vedl ke snahám testovat tento přístup i v rámci adjuvantní terapie pacientů s nádory žaludku po radikálním chirurgickém výkonu s D2 lymfadenektomii. Studie ATTRACTION-5 randomizovala 755 pacientů po radikálním chirurgickém výkonu (patologické stadium III) k adjuvantní chemoterapii (S-1, nebo XELOX) v kombinaci s nivolumabem vs. adjuvantní

chemoterapii samotné. Studie neprokázala benefit v primárním cíli studie, RFS, kdy 3letý RFS byl 68,4 % v experimentálním rameni vs. 65,3 % v kontrolním rameni, HR 0,90, $p = 0,4363$. Nicméně 82 % pacientů bylo PD-L1 TPS < 1 %. Je otázkou, zda tato skutečnost vedla k neefektivitě tohoto přístupu (25).

Alternativou adjuvantní chemoterapie u nádorů žaludku je adjuvantní chemoradioterapie. Nicméně její postavení je kontroverzní. Korejské studie ARTIST a ARTIST II neprokázaly benefit v parametru OS v případě adjuvantní chemoradioterapie u pacientů, kteří podstoupili operační výkon s adekvátní D2 lymfadenektomií (26, 27), a proto tento postup není doporučován. V případě neadekvátního operačního výkonu (< D2 lymfadenektomie a bez perioperační chemoterapie) je ke zvážení adjuvantní chemoterapie dle studie INT-0116, která prokázala benefit adjuvantní chemoradioterapie (28, 29). Ovšem této studii lze vyčítat řadu nedokonalostí: až 54 % pacientů mělo < D1 lymfadenektomii, zastaralý chemoterapeutický režim, randomizaci až po operaci, a navíc byli zařazováni i pacienti ve stadiu IB. Adjuvantní chemoradioterapie v této studii tak mohla kompenzovat suboptimální chirurgický výkon. Toto potvrzuje i metanalýza, kde benefit adjuvantní chemoradioterapie byl pouze v případě D1 lymfadenektomie (30). V případě moderní, lege artis, chirurgie karcinomu žaludku je postavení adjuvantní chemoradioterapie velmi sporné a pacienti by měli být léčeni perioperační chemoterapií.

Nové směry v perioperační terapii nádorů GEJ a žaludku aneb „FLOT stokrát jinak“

I v případě nádorů distální jícnu, GEJ, žaludku lze identifikovat specifické podskupiny, u kterých lze indikovat cílenou terapii dle přítomné alterace. Přibližně u 15–20 % nádorů GEJ a žaludku je přítomná overexprese a/nebo amplifikace Her2, kdy benefit cílené terapie anti-Her2 preparátem byl prokázán v rámci studie TOGA u metastatického onemocnění (31).

HERFLOT

Vzhledem ke známé efektivitě anti-Her2 terapie i v časnějších stádiích, například v rámci neo/adjuvantní terapie Her2 pozitivního karcinomu prsu byla snaha testovat tento přístup

i v populaci pacientů s Her2 pozitivními nádory GEJ a žaludku. Jednou z prvních studií, byla studie HERFLOT, kam bylo zařazeno celkem 56 pacientů s nádory GEJ a žaludku > cT2, jakékoliv N, M0. Pacienti byli léčeni perioperační chemoterapií FLOT plus trastuzumabem (6 mg/kg nasycovací dávka, 4 mg/kg udržovací dávka à 14 dní), kdy obdrželi 4 cykly kombinace před operací a 4 cykly po operaci a následně pokračovali v monoterapii 9 cykly trastuzumabem. Primárním cílem studie byla četnost pCR (> 20 %), sekundárními cíli byly DFS, OS a další. Studie prokázala zlepšení pCR ve srovnání s daty z registrační studie FLOT, kdy pCR byla ve studii HERFLOT identifikována u 21,4 % pacientů a dalších 25 % pacientů mělo téměř CR (definováno jako < 10 % vitálních nádorových buněk v resekátu). Všichni pacienti podstoupili operační výkon a R0 resekci dosáhlo 92,9 % pacientů, mDFS byl 42,5 měsíce a 3letý OS byl 82,1 % (32).

PETRARCA

Slibné výsledky studie HERFLOT vedly k iniciaci studie PETRARCA, kde byl opět v populaci Her2 pozitivního onemocnění (GEJ a žaludek, > cT2 a/nebo cN+) testován FLOT, nyní v kombinaci s trastuzumabem a pertuzumabem. Celkem bylo zařazeno 81 pacientů, ale studie byla předčasně uzavřena po publikaci výsledků studie JACOB a nepokračovala do fáze III. Pacienti ve standardním rameni obdrželi 4 cykly FLOT před a 4 cykly po operaci, zatímco pacienti v experimentálním rameni dostávali k FLOT trastuzumab (8 mg/kg nasycovací dávka, 6 mg/kg udržovací dávka à 3 týdny) a pertuzumab (840 mg à 3 týdny), následované 9 cykly trastuzumabu a pertuzumabu. I v této studii všichni pacienti podstoupili operační výkon. Přidání cílené terapie k FLOT vedlo k signifikantnímu zvýšení četnosti pCR (12 % vs. 35 %, $p = 0,02$) a současně k vyššímu počtu pN0 onemocnění (39 % vs. 68 %). Mezi rameny nebyl pozorován rozdíl v R0 resekcích (90 % vs. 93 %) a operační morbiditě (43 % vs. 44 %). 24měsíční DFS byl 54 % vs. 70 % a 24měsíční OS byl 77 % vs. 84 %. S ohledem na nežádoucí účinky byly v experimentálním rameni častěji pozorovány průjemy (G3–4: 5 % vs. 41 %) a leukopenie (G3–4: 13 % vs. 23 %). Studie tak prokázala efektivitu tohoto režimu ve smyslu vyššího počtu pCR a pN0 za cenu zvýšení toxicity (33).