

EORTC 1203 INNOVATION

Obdobný přístup s anti-Her2 terapií v rámci neoadjuvantní terapie nádorů GEJ a žaludku byl testován v rámci studie EORTC 1203 INNOVATION. Studie hodnotila benefit přidání trastuzumabu samotného, nebo trastuzumabu v kombinaci s pertuzumabem k perioperační chemoterapii (původní protokol: 3 cykly cisplatiny s capecitabinem před a po operaci, kdy po publikaci výsledků studie FLOT-4 došlo k možnosti indikovat 4 cykly FLOT před a po operaci, případně FOLFOX, nebo CAPOX v případě nevhodnosti pacienta k FLOT) s následnými 17 cykly cílené terapie po ukončení chemoterapie u pacientů stadia Ib–III. Celkem bylo zařazeno 172 pacientů. Primární cíl studie v podobě významné patologické odpovědi (MPR: < 10 % viabilních buněk v resekátu) nebyl splněn pro kombinaci chemoterapie s trastuzumabem a pertuzumabem (MPR 26,4 %) proti chemoterapii samotné (MPR 23,1 %). Nicméně výsledky chemoterapie v kombinaci s trastuzumabem samotným a zejména kombinace FLOT plus trastuzumab byly velmi slibné (MPR: 53,3 %). Z výsledků studie je zřejmé, že kombinace duální anti-Her2 blokády je až příliš toxická a nevede k navýšování počtu patologických odpovědí (34).

RAMSES

Obdobně jako v případě známého benefitu anti-Her2 terapie u metastatického onemocnění u nádorů žaludku bylo testováno i využití anti-VEGF terapie, na základě výsledků studie REGARD (35) a RAINBOW (36), v perioperačním podání v kombinaci s režimem FLOT. V rámci studie RAMSES bylo 152 pacientů randomizováno k 4 cyklem FLOT vs. 4 cyklem FLOT plus ramucirumab (8 mg/kg à 2 týdny) s následnými 16 cykly monoterapie ramucirumabem. I v této studii byli zařazováni pacienti s nádory GEJ a žaludku (cT1/2 vs. cT3/4 a/nebo cN+). V této studii bylo zařazeno vysoké procento pacientů s nepříznivou histologií primárního nádoru (buňky tvaru pečetního prstenu 47 % vs. 43 %). Primárním cílem byla četnost pCR, která se nelišila mezi rameny (29 % vs. 26 %) a studie nepokračovala do fáze III. Nicméně kombinace FLOT plus ramucirumab vedla ke zvýšení počtu

R0 resekcí (82 % vs. 96 %, $p = 0,009$) a rovněž k numerickému zlepšení mDFS (21 měsíců vs. 32 měsíců, HR 0,75, $p = 0,218$), zatímco mOS byl obdobný v obou ramenech (45 měsíců vs. 46 měsíců, HR 0,94, $p = 0,803$). Vzhledem ke zjištění, že pacienti s nádory Siewert I a nitrohrudní anastomózou měli vyšší riziko závažných pooperačních komplikací, byl jejich další nábor pozastaven. Jinak chirurgická morbidita a mortalita byla mezi rameny obdobná s vyšším výskytem > G3 nechirurgické toxicity v experimentálním rameni (anorexie 1 % vs. 11 %, hypertenze 4 % vs. 13 %, infekce 19 % vs. 33 %). I přesto, že studie RAMSES neprokázala zlepšení v primárním cíli (pCR), je zde signál, že anti-VEGF terapie může být efektivní v populaci pacientů s nepříznivou histologií (37).

Vzhledem k prokázanému benefitu anti-PD1 protilátek v terapii metastatického onemocnění byly iniciovány 3 velké studie fáze III: DANTE, MATTERHORN, KEYNOTE-585, které hodnotily perioperační imunoterapii v populaci pacientů s lokoregionální pokročilými nádory.

DANTE

V rámci studie DANTE bylo 295 pacientů s nádory GEJ a žaludku > cT2 a/nebo cN+ randomizováno v poměru 1 : 1 k 4 cyklem perioperační chemoterapie FLOT před a po operaci vs. stejnému režimu v kombinaci s atezolizumabem s následnými 8 cykly atezolizumabu v rámci udržovací léčby. Přidání atezolizumabu k FLOT nevedlo k vyšší chirurgické morbiditě a mortalitě a bylo spojeno s vyšší mírou četnosti pCR v experimentálním rameni (15 % vs. 24 %). Současně v experimentálním rameni mělo více pacientů v resekátu popsáno downstaging primárního nádoru a uzlinového postižení (ypT0: 15 % vs. 23 %, ypN0: 54 % vs. 68 %). R0 resekcí dosáhlo vysoké procento pacientů v obou ramenech (95 % vs. 96 %). V rámci studie bylo zařazeno 8 % pacientů s MSI-H nádory a 58 % pacientů mělo nádory s expresí PD-L1 CPS > 1. Dle očekávání byl benefit FLOT plus atezolizumab vyšší v populaci MSI-H nádorů (pCR: 27 % vs. 63 %) a v populaci pacientů s PD-L1 CPS > 10 (pCR: 12 % vs. 33 %) (38). Vzhledem k slibným prvotním výsledkům studie pokračuje fází III, která má za cíl hodnotit, zda se zvýšení pCR

promítne do zlepšení v přežívání pacientů a zda je benefit kombinace FLOT s atezolizumabem závislý na expresi PD-L1 CPS.

MATTERHORN

Studie MATTERHORN je další ze studií, kde je FLOT kombinován s imunoterapií, zde konkrétně s durvalumabem. Zkoumaná populace je obdobná studii DANTE, tedy pacienti s nádory GEJ a žaludku > cT2N0-3, nebo cT0-4N1-3). Celkem bylo zařazeno 474 pacientů v poměru 1 : 1 k 4 cyklům perioperační chemoterapie FLOT před a po operaci vs. stejnému režimu v kombinaci s durvalumabem (1 500 mg à 4 týdny) s následnou udržovací léčbou placebem nebo durvalumabem po dobu 10 cyklů. V rámci studie MATTERHORN se jednalo o populaci pacientů s pokročilými nádory, kdy 66 % pacientů mělo cT3 nádory, 25 % mělo cT4 nádory a cN+ onemocnění bylo pozorováno až u 70 % zařazených pacientů. Na ESMO 2023 byly reportovány první výsledky studie, kdy FLOT + durvalumab vedl ke zvýšení počtu pCR (7 % vs. 19 %, OR 3,08, $p < 0,00001$). Počty pacientů s dosažením operačního výkonu a R0 resekcí byly o něco nižší než v jiných studiích s FLOT-em, nicméně ve studii MATTERHORN byli zařazeni pacienti s více pokročilými nádory (dosažení operace: 86 % vs. 87 % a R0 resekcí: 86 % vs. 84 %). Jedná se o první pozitivní signály ze studie a nyní je očekáván výsledek primárního cíle studie, EFS (39, 40).

KEYNOTE-585

Vedle studie MATTERHORN byly na ESMO 2023 prezentovány i výsledky studie KEYNOTE-585, kdy byl opět v populaci pacientů s nádory GEJ a žaludku testován benefit přidání pembrolizumabu k perioperační chemoterapii. Hlavní kohortu tvořili pacienti léčení dubletem (cisplatina + capecitabine, ev. 5-FU) à 3 týdny po dobu 3 cyklů před a 3 cyklů po operaci s/nebo bez pembrolizumabu s následnými 11 cykly monoterapie pembrolizumabem. Kromě této hlavní kohorty, po publikaci výsledků studie FLOT4, byli zařazováni i pacienti léčení režimem FLOT v klasickém schématu s/nebo bez pembrolizumabu s následnými 11 cykly monoterapie pembrolizumabem. Primárními cíli studie byla četnost pCR a EFS. Jednalo se o velkou