

studii, kde do hlavní kohorty bylo zařazeno 804 pacientů a do FLOT kohorty 203 pacientů. V hlavní kohortě vedlo přidání pembrolizumabu ke zlepšení četnosti pCR (2,0 % vs. 12,9 %, $p < 0,0001$). Pozorovaný mEFS byl delší v rameni s pembrolizumabem (25,3 měsíce vs. 44,4 měsíce, HR 0,81, $p = 0,0198$), ale nesplnil předem definovaný cíl statistické signifikance ($P = 0,0178$). V experimentálním rameni byl pozorován delší mOS (58,0 měsíce vs. 60,7 měsíce, HR 0,90, $p = 0,174$). Výskyt nežádoucích účinků byl obdobný v obou ramenech (41).

PANDA

Slibné výsledky kombinace imunoterapie s chemoterapií byly reportovány i ze studie PANDA. Tato studie byla odlišná od předchozích podání 1 cyklu neoadjuvantního atezolizumabu s následnou kombinací 4 cyklů atezolizumab + docetaxel, oxaliplatin a capecitabine. Podání jednoho cyklu imunoterapie před kombinací imunoterapie a chemoterapie vychází z předpokladu, že časné podání imunoterapie může vést k pozitivnímu ovlivnění nádorového mikroprostředí před podáním kombinovaného režimu. Zařazeno bylo 21 pacientů, ze kterých 20 podstoupilo chirurgický výkon. Dosažené výsledky z této malé studie jsou velmi povzbuzující, MPR byla pozorována u 14/20 pacientů (70 %) a pCR u 9/20 pacientů (45 %). Při mediánu sledování 47 měsíců bylo 13 z 14 respondérů naživu a bez známek relapsu onemocnění, zatímco 5 z 6 non-respondérů zemřelo z důvodu relapsu onemocnění. Předpoklad pozitivního ovlivnění nádorového mikroprostředí byl potvrzen v exploratorní analýze, kdy respondéři měli po podání monoterapie atezolizumabem signifikantně vyšší infiltraci imunokompetentními buňkami (42).

Perioperační léčba MSI-H nádorů GEJ a žaludku

Vzhledem k prokazatelnému signifikantnímu efektu imunoterapie u MSI-H nádorů obecně je snaha testovat tento přístup i v populaci pacientů s lokoregionálně pokročilými nádory GEJ a žaludku. Jsou k dispozici již i první výsledky malých studií, které jsou velmi slibné.

GERCOR NEONIPIGA

Na ASCO GI 2022 byly prezentovány výsledky studie fáze II, GERCOR NEONIPIGA, kam bylo zařazeno 32 pacientů s MSI-H nádory GEJ a žaludku (cT2-3N0 ($n = 9$), cT2-3N1 ($n = 22$) a cT3N1M1 ($n = 1$). Pacienti byli léčeni nivolumabem 240 mg à 2 týdny (celkem 6 aplikací) v kombinaci s ipilimumabem 1 mg/kg à 6 týdnů (celkem 2 aplikace) s následnou operací a adjuvantním nivolumabem 480 mg à 4 týdny (celkem 9 aplikací). Celkem 27 z 32 pacientů obdrželo plánovaný neoadjuvantní režim s G3-4 toxicitou u 6 (19 %) pacientů. 29 pacientů podstoupilo plánovaný chirurgický výkon a všichni dosáhli R0 resekce. Navíc 17 (58,6 %) pacientů dosáhlo pCR, čímž studie dosáhla svého primárního cíle. Z 29 pacientů, kteří podstoupili operaci, 23 obdrželo adjuvantní nivolumab. Vzhledem k vysoké míře dosažení pCR u operovaných pacientů a trvalý klinický CR u 3 pacientů, kteří nebyli operováni, se objevují i první úvahy o non-operačním managementu u těchto pacientů se strategií watch and wait (43).

INFINITY

První výsledky studie fáze II, INFINITY, byly prezentovány na ASCO GI 2023. V rámci kohorty 1 byli zařazováni pacienti s MSI-H nádory GEJ a žaludku (cT2-4, jakékoliv cN) k neoadjuvantnímu režimu tremelimumab (300 mg jednorázově) v kombinaci s durvalumabem (1 500 mg à 4 týdny). Neoadjuvantní režim byl podáván po dobu 12 týdnů = 1x tremelimumab + 3x durvalumab s následným operačním výkonem. Z 18 zařazených pacientů do této kohorty, jeden pacient odvolal svůj souhlas a 2 pacienti dosáhli klinickou kompletní remisi při zobrazovacím a endoskopickém vyšetření a odmítli chirurgický výkon. Ze zbývajících 15 pacientů měl 1 pacient progresi onemocnění a 14 podstoupilo chirurgický výkon. I v této studii bylo pozorováno vysoké procento dosažených pCR (60 % – 9 z 15 pacientů) a MPR byla 80 %. V rámci studie nebyla pozorována korelace mezi expresí PD-L1 CPS a pCR. Toxicita $> G3$ byla pozorována u 3 z 18 pacientů. Autoři této studie obdobně jako v případě NEONIPIGA otevřeli diskuzi o případném non-operačním managementu těchto pacientů (44).

Závěr

Z podaného přehledu je zřejmé, že léčba lokoregionálně pokročilých nádorů GEJ a žaludku prodělala a prodělává významné změny v průběhu poměrně krátkého období. Naštěstí je primární chirurgický výkon u těchto pokročilých stadií v naprosté většině případů již minulostí. Nemocní s tímto přístupem jsou vlastně poškození hned dvakrát, jednak nesprávnou indikací primárního chirurgického výkonu a následně i horší tolerancí pooperační systémové terapie, či případné radioterapie. Navíc velká část pacientů se k systémové léčbě po primárním operačním výkonu ani nemusí dostat. Je obecný konsenzus, že pacienti s lokoregionálními pokročilými nádory by měli být léčeni perioperační chemoterapií. FLOT se jeví v této indikaci jako zlatý standard, minimálně v evropské, resp. západní populaci. Jistě to není režim pro všechny nemocné vzhledem k jeho nezanedbatelné toxicitě. Pacienti, kteří nejsou schopni tolerovat FLOT by měli být v perioperačním podání léčení například režimem FOLFOX. Povzbudivé výsledky imunoterapie v kombinaci s chemoterapií u jiných malignit (nádory prsu, plic) v předoperačním podání vedly k testování tohoto přístupu i v populaci pacientů s nádory GEJ a žaludku. I zde byli spojeni se zlepšením minimálně pCR. Jestli se zlepšení pCR promítne i do zlepšení DFS a OS a kombinace chemoterapie a imunoterapie se tak stane novým standardem si ještě budeme muset počkat, vzhledem k tomu, že aktuální data ze studií jsou nejednoznačná a nezralá. Zůstává rovněž potřeba identifikovat prediktory, které by nám pomohly lépe selektovat pacienty, kteří by z kombinovaného přístupu (chemoimunoterapii) měli největší benefit. Kromě kombinace s imunoterapií se zdá, že i kombinace perioperační chemoterapie s jinými preparáty cílené léčby je cestou ke zlepšení výsledků v této populaci. Vzhledem k víceméně standardnímu molekulárnímu profilování nádoru jsme schopni lépe cílit terapii, která se v některých případech může jevit až jako alternativa chirurgickému řešení (např. populace MSI-H pacientů). Závěrem lze konstatovat, že v současnosti jsme u nádorů GEJ a žaludku svědky rychlých změn v léčebné strategii tohoto onemocnění, které je spojeno se zlepšením onkologických výsledků.