

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 ipilimumab 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 zakreslují 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 promítnout do celkového přežívání (22).

Druhá linie léčby metastatického onemocnění

Naprostá většina pacientů s metastatickým onemocněním 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