

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 až 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 předloženi 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 pembrolizumabem 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 čtyřmi liniemi léčby přibližně 25 % pacientů. Studie zařadila celkem 507 pacientů v poměru 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 nivolumabem 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 prodloužování 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.