

v populaci s Her2 amplifikací bylo v rámci hodnocení efektivity hodnoceno 487 pacientů Her2 FISH+. Studie LOGIC neprokázala benefit kombinace trastuzumabu s lapatinibem, kdy mOS v experimentálním rameni byl 12,2 měsíce vs. 10,5 měsíce v kontrolním rameni (HR 0,91, $p = 0,3244$). Pacienti v experimentálním rameni měli delší mPFS (6,0 měsíce vs. 5,4 měsíce, HR 0,82, $p = 0,0381$) a rovněž lepší ORR (53 % vs. 39 %, $p = 0,0031$). Benefit přidání lapatinibu byl pozorován pouze v asijské populaci (mOS: 16,5 měsíce vs. 10,9 měsíce, HR 0,68, $p = 0,0261$) a u mladších (< 60 let) pacientů (mOS: 12,9 měsíce vs. 9,0 měsíce, HR 0,69, $p = 0,0141$). Kombinace vedla k vyšší míře toxicity, zejména průjmů (14).

JACOB

Dalším „pokusem“ o zlepšení přežívání pacientů s Her2 pozitivním metastatickým onemocněním byla, opět po vzoru úspěchu v léčbě Her2 pozitivního karcinomu prsu, kombinace pertuzumab plus trastuzumab. V rámci studie JACOB bylo randomizováno celkem 780 pacientů. Her2 pozitivita byla definována jako Her2 IHC2+ a FISH+, nebo Her2 IHC 3+, bez ohledu na FISH. Pacienti byly randomizováni v poměru 1 : 1 k chemoterapii (identický režim jako v ToGA studii) v kombinaci s pertuzumabem a trastuzumabem vs. chemoterapii v kombinaci s placebem. Primárním cílem byl mOS. Studie prokázala numerické zlepšení mOS ve prospěch experimentálního ramene, nicméně nebylo dosaženo statistické signifikance (17,5 měsíce vs. 14,2 měsíce, HR 0,84, $p = 0,057$). Experimentální rameno bylo spojeno s delším mPFS (8,5 měsíce vs. 7,0 měsíce) a s lepším ORR (56,7 % vs. 48,3 %). Tyto výsledky nebyly statisticky testovány, protože nebyl splněn primární cíl studie, mOS, a jsou tedy pouze informativní. S ohledem na toxicitu nebyly identifikovány nové nežádoucí účinky a profil toxicity jednotlivých preparátů odpovídal známým skutečnostem. Nejčastějším nežádoucím účinkem v obou ramenech byly průjmy, které byly o něco častější a závažnější v experimentálním rameni (15).

KEYNOTE-811

Ukazuje se tak, že testování samotné anti-Her2 terapie v kombinaci s chemoterapií po vzoru nádorů prsu není spojeno s klinickým

benefitem v populaci Her2 pozitivního metastatického karcinomu žaludku. Na druhou stranu, existují data, které signalizují, že anti-Her2 terapie trastuzumabem vede k upregulaci exprese PD-L1 a v konečném důsledku k rezistenci na trastuzumab v průběhu léčby (16). Tyto poznatky tak vedly k iniciativám testujícím kombinaci chemoterapie s anti-Her2 terapií a imunoterapií. Průlomovou studií v tomto ohledu byla studie KEYNOTE 811, která vedla k definici nového standardu léčby pro tuto populaci pacientů (17, 18). Již první interim analýza této studie prokázala superioritu experimentálního ramene v parametru ORR (17). S delší dobou sledování byly reportovány i další výsledky studie KEYNOTE 811. V rámci studie bylo randomizováno 698 pacientů s Her2 pozitivním onemocněním (Her2 IHC 2+ a FISH+, nebo Her2 IHC 3+, bez ohledu na FISH) v poměru 1 : 1 mezi chemoterapií (fluoropyrimidin a platinový derivát: 85 % XELOX, 15 % cisplatina a 5-FU) v kombinaci s trastuzumabem a pembrolizumabem vs. chemoterapií s trastuzumabem. Aktualizované výsledky v rámci třetí interim analýzy (medián sledování asi 38 měsíců od začátku léčby) prokazují, že experimentální rameno bylo superiorní v parametru mPFS (10,0 měsíce vs. 8,1 měsíce, HR 0,73, $p = 0,0002$) v celkové populaci a rovněž tak v populaci s PD-L1 CPS > 1 (85 % pacientů), kde byl mPFS 10,9 měsíce vs. 7,3 měsíce, HR 0,71). Pacienti v experimentálním rameni měli delší mPFS bez ohledu na rozsah onemocnění, počet metastatických ložisek, výkonnostní stav. Byly publikovány i výsledky mOS: 20,0 měsíce vs. 16,8 měsíce, HR 0,84 v celkové populaci a mOS: 20,0 měsíce vs. 15,7 měsíce, HR 0,81 v populaci pacientů s PD-L1 CPS > 1. I s delší dobou sledování se potvrzuje superiorita experimentálního ramene, kdy ORR bylo 72,6 % vs. 60,1 % a kompletní odpověď dosáhlo 17 % pacientů v experimentálním rameni a 11 % v kontrolním rameni. Grade 3 a vyšší toxicita byla zaznamenána u 58 % pacientů v experimentálním rameni a 51 % pacientů v kontrolním rameni. Nejčastějšími nežádoucími účinky spojenými s terapií byly průjmy, nauzea a anémie s obdobným výskytem mezi rameny (18). 1. května 2024 bylo společností Merck v tiskovém prohlášení oznámeno, že studie KEYNOTE 811 dosáhla i duální primární

cíl, a sice mOS (19). Konkrétní, úplné výsledky jsou očekávány v nejbližší době.

Druhá linie léčby Her2 pozitivního metastatického onemocnění

Naprostá většina pacientů s metastatickým onemocněním po přechodné odpovědi na léčbu podávanou v rámci 1. linie progreduje kvůli sekundární rezistenci a selekci rezistentních klonů buněk. Z řady onkologických onemocnění víme, že pokračování v další (jiné) terapii bývá spojeno s navozením opětovné alespoň dočasné senzitivity na terapii s následnou kontrolou onemocnění. V případě Her2 pozitivního metastatického karcinomu žaludku se nabízí pokračování v systémové terapii v kombinaci s jiným anti-Her2 preparátem, než který byl podáván v 1. linii léčby. V tomto ohledu máme k dispozici několik studií, které objasňují postavení anti-Her2 terapie ve vyšších liniích léčby u pacientů předléčených trastuzumabem.

TyTAN

Asijská studie TyTAN randomizovala 261 pacientů s Her2 pozitivním metastatickým karcinomem žaludku (Her2 pozitivita byla definována jako Her2/CEP poměr > 2,0 bez ohledu na stav Her2 dle IHC) v poměru 1 : 1 mezi experimentální rameno paclitaxel týdně v kombinaci s lapatinibem vs. chemoterapii samotnou. Pouze 6 % pacientů bylo předléčeno trastuzumabem v 1. linii. Studie neprokázala benefit kombinace chemoterapie s lapatinibem proti chemoterapii samotné v parametru mOS (11,0 měsíce vs. 8,9 měsíce, HR 0,84, $p = 0,1044$). Současně nebyl pozorován benefit v parametru mPFS mezi rameny. Experimentální rameno bylo spojeno s vyšší mírou ORR (27 % vs. 9 %, $p < 0,001$), nicméně tento výsledek se nepromítl do primárních cílů studie. Navíc pacienti v experimentálním rameni měli vyšší toxicitu, která vedla k trvalému ukončení léčby (16 % vs. 9 %) (20).

GATSBY

Další studií, která hodnotila postavení anti-Her2 terapie po progresi na 1. linii, byla studie GATSBY, která testovala efekt konjugátu protilátka-léčivo, trastuzumab emtansinu (21). Zatímco ve studii TyTAN byl předléčeno