

anti-Her2 terapií pouze 6 % pacientů, tak ve studii GATSBY to bylo přibližně 78 % pacientů. Her2 pozitivita ve studii GATSBY byla definována obdobně jako v předchozích, tedy Her2 IHC 2+ a FISH+, nebo Her2 IHC 3+, bez ohledu na FISH. Důležité je zmínit, že k zařazení do studie nebyla nutná nová biopsie k ověření Her2 statutu. Jednalo se o studii fáze II/III, kdy v první části studie byli pacienti randomizováni v poměru 2:2:1, 70 pacientů k trastuzumab emtansinu 3,4 mg/kg à 3 týdny vs. 75 pacientů k trastuzumab emtansinu 2,4 mg/kg à 3 týdny vs. 37 pacientů k chemoterapii dle volby investigátora (docetaxel 75 mg/m² à 3 týdny, nebo paclitaxel 80 mg/m² týdně). V rámci druhé části studie pak byli další pacienti (n = 153) léčeni doporučenou dávkou trastuzumab emtansinu z první části (2,4 mg/kg) a další pacienti (n = 80) byli zařazeni do kontrolního ramene s chemoterapií. Studie nesplnila primární cíl, kdy mOS byl 7,9 měsíce v experimentálním rameni vs. 8,6 měsíce v kontrolním rameni (HR 1,15, p = 0,86) a nebyla nalezena ani podskupina pacientů, která by měla benefit z trastuzumab emtansinu. Na druhou stranu, pacienti léčení trastuzumab emtansinem měli nižší frekvenci toxicity grade 3 a vyšší (60 % vs. 70 %) (21). Jedná se tak o další velkou studii, která neprokázala benefit pokračující anti-Her2 inhibice ve vyšší linii léčby. Jedním z potenciálních důvodů selhání se zdá být významná prostorová a časová heterogenita Her2 exprese u karcinomu žaludku ve srovnání s nádory prsu.

T-ACT

Recentní studií, která hodnotila benefit trastuzumabu po progresi na režimu obsahujícím trastuzumab v 1. linii, byla studie T-ACT (22). Pacienti (n = 91) s Her2 pozitivními nádory GEJ a žaludku (kritéria positivity stejná jako v předchozích studiích), refrakterní na kombinaci platinový derivát plus fluoropyrimidin plus trastuzumab v 1. linii, byli randomizováni v poměru 1:1 k paclitaxelu 80 mg/m² D1, D8, D15, každé 4 týdny vs. ke stejnému režimu v kombinaci s trastuzumabem (8 mg/kg nasycovací dávka, následně 6 mg/kg, každé 3 týdny). Primárním cílem studie byl mPFS, kde nebyl pozorován rozdíl (3,2 měsíce vs. 3,7 měsíce, HR 0,91, p = 0,33). Současně nebyl nalezen ani rozdíl v sekundárních cílech,

kdy mOS byl identický mezi rameny, 10 měsíců (HR 1,2, p = 0,2) a ORR byl 32 % vs. 33 %. Zajímavější a klinicky důležitější než výsledky primárního a sekundárního cíle studie jsou ale data z explorativní analýzy, která ukázala, že až u 11 pacientů (69 %) z 16, u kterých byly k dispozici vzorky, došlo ke ztrátě Her2 positivity po 1. linii léčby anti-Her2 preparáty (22). Tato studie je důkazem velmi heterogenní exprese Her2 v populaci pacientů s nádory GEJ a žaludku. Další recentní studie VARIANZ pro změnu poukazuje na heterogenitu Her2 exprese mezi lokálním a centrálním hodnocením, a rovněž na skutečnost, že lepší odpověď na terapii mají nádory s Her2/CEP ratio > 3 (standardně > 2) (23).

DESTINY GASTRIC-01 a 02

Bezprecedentní úspěchy trastuzumab deruxtecenu v léčbě Her2 pozitivního karcinomu prsu vedly k zájmu testovat tento preparát i v populaci pacientů s nádory žaludku. První slibné výsledky byly reportovány na základě studie DESTINY GASTRIC-01 (24). Jednalo se o studii fáze II na čistě asijské populaci, kde byl trastuzumab deruxtecan (6,4 mg/kg každé 3 týdny) srovnáván s chemoterapií (irinotecan, nebo paclitaxel) dle volby investigátora (randomizace v poměru 2:1) u pacientů s Her2 pozitivním onemocněním (IHC 2+ a současně FISH+, IHC 3+, bez ohledu na FISH) a progresí na alespoň 2 řadách systémové léčby. Jednalo se o značně předléčenou populaci, kdy přibližně 28 % pacientů mělo za sebou již 3 linie léčby pro metastatické onemocnění. Celkem bylo zařazeno 187 pacientů, 125 k experimentálnímu rameni a 62 k rameni s chemoterapií. Primární cíl studie byl splněn, kdy pacienti v experimentálním rameni měli ORR 51 % vs. 14 % v případě chemoterapie dle volby investigátora (p < 0,0001). Současně byl splněn i sekundární cíl studie, kdy mOS byl významně delší v rameni s trastuzumab deruxtecane (12,5 měsíce vs. 8,4 měsíce, HR 0,59, p = 0,01). Nežádoucí účinky odpovídaly profilu toxicity preparátu u karcinomu prsu, kdy obavy představuje hlavně intersticiální plicní nemoc, resp. pneumonitida (24).

Vzhledem k tomu, že výsledky v populaci asijských nemocných nejsou zcela přenositelné na evropskou populaci, byla iniciována studie DESTINY GASTRIC-02. Tato studie fáze II hodnotila efekt trastuzumab derux-

tecenu v populaci pacientů z Evropy a USA. Zařazováni byli pacienti s Her2 pozitivními nádory GEJ a žaludku, kteří byli předléčeni režimem obsahujícím trastuzumab. Všichni zařazení pacienti museli mít potvrzený Her2 status po progresi na 1. linii léčby před zařazením do studie (toto nebylo nezbytnou podmínkou zařazení ve studii DESTINY GASTRIC-01). Trastuzumab deruxtecan byl podáván ve standardní dávce 6,4 mg/kg každé 3 týdny. Studie neměla kontrolní rameno. Zařazeno bylo 79 pacientů a primárním cílem studie byla ORR. I v neasijské populaci byl pozorován jednoznačný benefit trastuzumab deruxtecenu s ORR 42 %, včetně 5 % kompletních remisí. V rámci dalších reportovaných výsledcích byl mPFS 5,6 měsíce a mOS 12,1 měsíce. I v této studii byla reportována známá plicní toxicita trastuzumab deruxtecenu (25). V současnosti probíhá studie fáze III, DESTINY GASTRIC-04, která u pacientů s Her2 pozitivním onemocněním a progresí na režimu obsahujícím trastuzumab randomizuje pacienty v poměru 1:1 k trastuzumab deruxtecenu vs. kombinaci paclitaxel plus ramucirumab (26). Studie by tak měla dát definitivní odpověď na postavení trastuzumab deruxtecenu ve druhé linii Her2 pozitivního metastatického onemocnění vůči aktivní kontrole.

Závěr

Her2 pozitivní karcinom žaludku představuje onemocnění, kde jsme na rozdíl od nádorů prsu čekali na další průlomovou studii více než jednu dekádu od publikování výsledků studie ToGA v roce 2010. Teprve v roce 2021 byly publikovány pozitivní výsledky studie KEYNOTE 811, které tak definovaly nový standard léčby Her2 pozitivního onemocnění (za předpokladu splnění současné podmínky PD-L1 CPS > 1). Naštěstí až 80 % pacientů s nádory žaludku je PD-L1 CPS > 1. Jedním z důvodů dlouhého čekání na pozitivní studii je do značné míry i heterogenita Her2 exprese u nádorů žaludku a nedostatečný efekt klasické anti-Her2 terapie. Naše lepší poznání vztahu mezi nádorovými buňkami, stromatem a imunokompetentními buňkami vedlo k volbě kombinovaných režimů, které jsou schopny tuto překážku překonat. Průlomové změny v léčbě vyšších linií tohoto onemocnění vidíme v podobě trastuzumab derux-