

movou terapií indikovanou na základě znalostí prognostických a prediktivních markerů (Her2, MMR, resp. MSI, PD-L1 CPS) (4).

Karcinom žaludku je heterogenní onemocnění, které lze rozdělit do subtypů dle anatomické lokalizace, histologie, molekulárních charakteristik a genomiky (5). Z molekulárního hlediska lze nádory žaludku rozdělit do 4 podskupin: EBV pozitivní (5 %), mikrosatelitně instabilní (MSI-H) (5 %), genomicky stabilní (GS) (20 %) a chromozomálně instabilní (CIN) (70 %) (5).

Naše prohlubující se poznatky o biologii nádorových onemocnění vedly k identifikaci nových potenciálních cílů v léčbě tohoto onemocnění. Aktuálně máme nejrobustnější data k léčbě nádorů žaludku s pozitivitou CLDN 18.2 a FGFR2b. Současně se objevují i nové možnosti imunoterapie v populaci MSI-H nádorů, či nové kombinace imunoterapeutik.

FGFR2b pozitivní metastatický karcinom žaludku

FGFR amplifikace jsou přítomné u přibližně 5 % nádorů GEJ a žaludku a jejich výskyt je častěji pozorován u GS a CIN subtypu a jsou spojovány s horší prognózou (6). V současnosti je k dispozici několik specifických tyrozinkinázových inhibitorů FGFR (pemigatinib, futibatinib, infigratinib, RLY-4008), které jsou testovány v populaci pacientů s nádory s FGFR amplifikací, fúzí.

Specificky u pacientů s nádory žaludku byl testován AZD4547, selektivní FGFR-1, 2, 3 inhibitor, který vykazoval slibnou aktivitu v preklinických studiích. V rámci studie SHINE, byl tento preparát testován ve 2. linii léčby v populaci pacientů s FGFR2 amplifikací detekovanou pomocí FISH. Pacienti byli léčeni AZD4547 v dávce 80 mg 2x denně per os (režim 2 týdny léčba/1 týden volno) vs. paclitaxel 80 mg i.v. D1, D8, D15, každé 4 týdny. Primárním cílem studie byl mPFS. Celkem bylo randomizováno 71 pacientů. Pozitivní signály z preklinických studií nebyly v této studii pozorovány, pacienti v experimentálním rameni měli mPFS 1,8 měsíce vs. 3,5 měsíce u pacientů v kontrolním rameni. Jedním z důvodů negativních výsledků této studie byla vysoká míra heterogenity FGFR2 amplifikace v rámci nádoru a současně nízká konkordance mezi FGFR2 amplifikací a FGFR2 expresí (7).

Selhání tohoto přístupu vedlo ke snahám hledat jiné cesty k cílení na tuto klinicky významnou alteraci. Předmětem zájmu se stala FGFR2b sestřihová varianta, která je často nadměrně exprimována u pacientů s FGFR2 amplifikovaným karcinomem GEJ a žaludku. První signál o efektivitě blokády nadměrně exprimovaného FGFR2b bemarituzumabem je ze studie fáze I, kde byla i identifikována doporučená dávka bemarituzumabu (15 mg/kg každé 2 týdny) (8). Bemarituzumab je humanizovaná monoklonální protilátka IgG1, která se váže na extracelulární doménu FGFR2b, inhibuje aktivaci FGFR2b, a současně vykazuje přítomnost na protilátce závislé buněčné cytotoxicity (ADCC) (9). Tato studie ukázala zajímavou klinickou aktivitu u pacientů s nádory žaludku a vyčerpanými léčebnými možnostmi, kdy u 28 pacientů s vysokou FGFR2b expresí (všichni měli současně přítomnou FGFR2 amplifikaci pomocí FISH) byl ORR 17,9 % a DCR 64,3 % (8).

FIGHT

Tyto pozitivní signály vedly k iniciaci studie fáze II, FIGHT, kde byl bemarituzumab testován v kombinaci s mFOLFOX6 vs. chemoterapii samotné v populaci pacientů s FGFR2b pozitivním pokročilým, metastatickým karcinomem GEJ a žaludku (10). Do studie FIGHT byli zařazováni pacienti s FGFR2b nadměrnou expresí, dle IHC 2+ a 3+ bez ohledu na počet pozitivních buněk. Vzhledem k tomu, že v rámci prescreeningu byla hodnocena exprese FGFR2b na nádorových buňkách, víme, že přibližně až 30 % Her2 negativních pacientů má overexpresi FGFR2b proteinu. Jedná se tak o poměrně velkou populaci pacientů, která může mít potenciální benefit z bemarituzumabu. V rámci studie FIGHT bylo celkem 910 pacientů zařazeno do prescreeningu a 155 bylo randomizováno v poměru 1:1 k mFOLFOX6 + bemarituzumab vs. mFOLFOX6 samotný. V době primární analýzy, při mediánu sledování 10,9 měsíce, byl mPFS 9,5 měsíce v rameni s bemarituzumabem a 7,4 měsíce v rameni s placebem (HR 0,68, $p = 0,073$). V době primární analýzy mOS v experimentálním rameni nebyl dosažen a byl 12,9 měsíce v rameni s placebem (HR 0,58, $p = 0,027$). Při delším sledování (medián 12,5 měsíce)

byl mOS 19,2 měsíce vs. 13,5 měsíce ve prospěch ramene s bemarituzumabem (HR 0,60). Pacienti v experimentálním rameni měli vyšší ORR 47 % vs. 33 %. S ohledem na toxicitu byla v experimentálním rameni častější oční toxicita (poškození rohovky: 24 % vs. 0 %) a stomatitida (9 % vs. 1 %). Ukazuje se, že oční toxicita je typickým nežádoucím projevem léčby bemarituzumabem, kdy jakákoliv oční, rohovková toxicita byla pozorována u 67 % pacientů s bemarituzumabem vs. 10 % pacientů v rameni s placebem. Grade 3 oční, rohovková toxicita byla pozorována u 24 % pacientů. I když bemarituzumab neprokázal statisticky signifikantní prodloužení v parametru mPFS, předem plánovaná explorativní analýza dle míry nadměrné exprese FGFR2b ukázala slibné výsledky. Konkrétně pacienti s pozitivitou FGFR2b 2+ a 3+ dle IHC u > 10 % buněk měli významně vyšší benefit z bemarituzumabu v parametru mPFS (14,1 měsíce vs. 7,3 měsíce, HR 0,44) i mOS (nedosaženo vs. 11,1 měsíce, HR 0,41) (10). Pro další studie s bemarituzumabem je důležité i zjištění, že efekt bemarituzumabu závisí na přítomnosti nadměrné exprese FGFR2b, a ne na FGFR2 amplifikaci, a tak selekce vhodných pacientů může probíhat dle IHC stanovení nadměrné exprese.

Na WCGIC 2023 byly prezentovány aktualizované výsledky studie FIGHT s minimální dobou sledování 24 měsíců. I při delší době sledování se potvrdila významná aktivita kombinace mFOLFOX6 + bemarituzumab v selektované populaci FGFR2b 2+, 3+ > 10 % buněk, kde mPFS byl 14,0 vs. 7,3 měsíce, HR 0,43. V identické populaci byl pozorován i benefit v parametru mOS ve prospěch experimentálního ramene (24,7 měsíce vs. 11,1 měsíce, HR 0,52). Profil nežádoucích účinků byl ve shodě s daty prezentovanými v primární analýze studie a ukazuje na nutnost řádné profylaxe potenciální oční toxicity bemarituzumabu (11).

Výsledky studie FIGHT vedly k iniciaci studií fáze III, FORTITUDE-101 (mFOLFOX6 + bemarituzumab vs. mFOLFOX6 + placebo) (12) a FORTITUDE-102 (mFOLFOX6 + bemarituzumab + nivolumab vs. mFOLFOX6 + placebo + nivolumab) (13) již pouze pro selektovanou populaci pacientů s expresí FGFR2b 2+, 3+ > 10 % buněk.