

KEYNOTE-062

Konkrétně studie KEYNOTE-062 randomizovala 763 pacientů s nádory GEJ a žaludku a PD-L1 CPS > 1 v poměru 1:1:1 k pembrolizumabu, pembrolizumabu + chemoterapii (cisplatina + 5-fluorouracil nebo capecitabine) a placebo + chemoterapii. Studie prokázala, že pembrolizumab samotný byl non-inferiorní k chemoterapii, současně ale nebyl superiorní a v podskupině s PD-L1 CPS > 10 vedl k numericky delšímu přežívání (tento rozdíl ale nebyl statisticky testován). Kde ale byl jednoznačný benefit pembrolizumabu prokázán, byla explorativní analýza populace MSI-H pacientů (HR 0,29 pro OS), jednalo se ale o populaci pouze 14 pacientů. Podobný benefit v populaci MSI-H na malém počtu pacientů (n = 17) byl pozorován i v případě kombinace pembrolizumab + chemoterapie (HR 0,37 pro OS) (20, 21).

Checkmate 649

Podobně, největší benefit z kombinace chemoterapie s nivolumabem v rámci studie CheckMate 649 měli pacienti s MSI-H nádory (n = 23), kdy mOS byl 38,7 měsíce vs. 12,3 měsíce, HR 0,34 ve prospěch kombinace chemoterapie s imunoterapií (22). Benefit v MSI-H populaci (n = 11) byl ještě větší v rameni nivolumab plus ipilimumab studie, kde bylo HR 0,28 pro mOS a současně vyšší ORR (70 % vs. 57 %) (23).

LITERATURA

1. Ferlay J, Ervik M, Colombet M, et al. Global Cancer Observatory: Cancer Today. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. Available from: <https://gco.iarc.fr/today>. Published 2022. Accessed May 19, 2024.
2. GBD 2017 Stomach Cancer Collaborators. The global, regional, and national burden of stomach cancer in 195 countries, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease study 2017. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020;5(1):42–54. doi: 10.1016/S2468-1253(19)30328-0. Epub 2019 Oct 21. Erratum in: *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020;5(3):e2. PMID: 31648970; PMCID: PMC7033564.
3. Colquhoun A, Arnold M, Ferlay J, et al. Global patterns of cardia and non-cardia gastric cancer incidence in 2012. *Gut*. 2015;64(12):1881–1888. doi: 10.1136/gutjnl-2014-308915. Epub 2015 Mar 6. PMID: 25748648.
4. Lordick F, Carneiro F, Cascinu S, et al. Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2022;33(10):1005–1020. doi: 10.1016/j.annonc.2022.07.004. Epub 2022 Jul 29. PMID: 35914639.
5. Cancer Genome Atlas Research Network. Comprehensive molecular characterization of gastric adenocarcinoma. *Nature*. 2014;513(7517):202–209. doi: 10.1038/nature13480. Epub 2014 Jul 23. PMID: 25079317; PMCID: PMC4170219.
6. Jung EJ, Jung EJ, Min SY, et al. Fibroblast growth factor receptor 2 gene amplification status and its clinicopatho-

KEYNOTE-061

Studie KEYNOTE-061 neprokázala benefit pembrolizumabu vs. paclitaxelu v rámci 2. linie léčby metastatického onemocnění v celkové populaci. Nicméně i zde byl signál benefitu pro malou podskupinu MSI-H pacientů (HR 0,42 pro OS) (24).

Benefit pembrolizumabu v populaci MSI-H nádorů žaludku byl prokázán i post hoc analýze studií KEYNOTE-059, KEYNOTE-061 a KEYNOTE-062 (25). 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 (26) a jsou reflektovány v současných ESMO guidelines (27).

NO LIMIT

V rámci ESMO 2023 byly prezentovány první výsledky studie fáze II, NO LIMIT. Jedná se o první prospektivní studii, která byla zaměřena výhradně na populaci MSI-H nádorů GEJ a žaludku. Studie hodnotila efekt kombinace nivolumabu (240 mg každé 2 týdny) a ipilimumabu (1 mg/kg každých 6 týdnů) v první linii léčby v MSI-H onemocnění. Screenováno bylo celkem 935 pacientů a zařazeno do studie jich bylo 29, dominovali pacienti s nádory žaludku (96,6 %). Primární cíl studie, ORR, byl splněn, když kombinace vedla k ORR 62,1 % včetně

10,3 % kompletních remisí. Reportovaný mPFS byl 13,8 měsíce (12měsíční PFS byl 73 %) a mOS nebyl dosažen (12měsíční OS byl 80 %) (28).

Z výše uvedeného je zjevné, že i v populaci MSI-H nádorů GEJ a žaludku má imunoterapie robustní data a měla by být léčbou volby u těchto pacientů v případě nepřítomnosti kontraindikací.

Závěr

Karcinom žaludku je další onkologickou diagnózou, kde přístup one-size-fits-all je již delší dobu minulostí. Naším již dlouhodobým standardem při rozhodování o léčbě metastatického onemocnění je stanovení exprese/amplifikace Her2. S rozvojem imunoterapie a jejím průnikem do léčby prakticky všech malignit jsou dalšími prediktivními markery, které je potřeba stanovit před zahájením terapie, exprese MMR, resp. MSI, exprese PD-L1 CPS. Díky pokrokům v chápání nádorové biologie a identifikaci nových potenciálních targetabilních cílů se počet prediktivních markerů pro léčbu nádorů žaludku rozrůstá. Vzhledem k jednoznačným výsledkům velkých randomizovaných studií, které vedly ke zlepšení onkologických výsledků v této populaci nemocných, bychom tak měli v blízké budoucnosti kromě dnes již klasických prediktorů začít vyžadovat i vyšetření exprese FGFR2b a CLDN 18.2

9. Epub 2022 Oct 14. PMID: 36244398.
11. Wainberg Z, Kang Y, Lee K, et al. Bemarituzumab for treatment of previously untreated advanced and/or metastatic gastric and gastroesophageal cancer: Final analysis of a randomized phase 2 trial (FIGHT). *Ann Oncol* 2023;34(Suppl1):S166. doi:10.1016/j.annonc.2023.04.483.
12. Smyth EC, Chao J, Muro K, et al. Trial in progress: Phase 3 study of bemarituzumab + mFOLFOX6 versus placebo + mFOLFOX6 in previously untreated advanced gastric or gastroesophageal junction (GEJ) cancer with FGFR2b overexpression (FORTITUDE-101). *JCO*. 2022;40:TPS4164-TPS4164. doi: 10.1200/JCO.2022.40.16_suppl.TPS4164.
13. Wainberg ZA, Van Cutsem E, Moehler MH, et al. Trial in progress: Phase 1b/3 study of bemarituzumab + mFOLFOX6 + nivolumab versus mFOLFOX6 + nivolumab in previously untreated advanced gastric and gastroesophageal junction (GEJ) cancer with FGFR2b overexpression (FORTITUDE-102). *JCO*. 2022;40:TPS4165-TPS4165. doi:10.1200/JCO.2022.40.16_suppl.TPS4165.
14. Niimi T, Nagashima K, Ward JM, et al. claudin-18, a novel downstream target gene for the T/EBP/NKX2.1 homeodomain transcription factor, encodes lung- and stomach-specific isoforms through alternative splicing. *Mol Cell Biol*. 2001;21(21):7380–7390. doi: 10.1128/MCB.21.21.7380-7390.2001. PMID: 11585919; PMCID: PMC99911.
- logic significance in gastric carcinoma. *Hum Pathol*. 2012;43(10):1559–1566. doi: 10.1016/j.humpath.2011.12.002. Epub 2012 Mar 21. PMID: 22440694.
7. Van Cutsem E, Bang YJ, Mansoor W, et al. A randomized, open-label study of the efficacy and safety of AZD4547 monotherapy versus paclitaxel for the treatment of advanced gastric adenocarcinoma with FGFR2 polysomy or gene amplification. *Ann Oncol*. 2017;28(6):1316–1324. doi: 10.1093/annonc/mdx107. PMID: 29177434.
8. Catenacci DVT, Rasco D, Lee J, et al. Phase I Escalation and Expansion Study of Bemarituzumab (FPA144) in Patients With Advanced Solid Tumors and FGFR2b-Selected Gastroesophageal Adenocarcinoma. *J Clin Oncol*. 2020;38(21):2418–2426. doi: 10.1200/JCO.19.01834. Epub 2020 Mar 13. PMID: 32167861; PMCID: PMC7367551.
9. Xiang H, Chan AG, Ahene A, et al. Preclinical characterization of bemarituzumab, an anti-FGFR2b antibody for the treatment of cancer. *MAbs*. 2021;13(1):1981202. doi: 10.1080/19420862.2021.1981202. PMID: 34719330; PMCID: PMC8565817.
10. Wainberg ZA, Enzinger PC, Kang YK, et al. Bemarituzumab in patients with FGFR2b-selected gastric or gastro-esophageal junction adenocarcinoma (FIGHT): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2022;23(11):1430–1440. doi: 10.1016/S1470-2045(22)00603-