

onemocnění (rozsah onemocnění, funkční stav postižených orgánů, prognostické a prediktivní markery) a vlastnosti samotného režimu (profil toxicity, frekvence návštěv).

První linie léčby metastatického onemocnění – bez imunoterapie

Dlouhodobě byla standardem pro pacienty s metastatickým onemocněním terapie dubletem: platina (cisplatina, ev. oxaliplatina) a fluoropyrimidin (5-fluorouracil, ev. capecitabine). Na základě výsledků studie REAL-2 víme, že platinové deriváty jsou volně zaměnitelné a rovněž tak není rozdíl v efektivitě fluoropyrimidinů. Nicméně v sekundární analýze byl režim EOX spojený s delším celkovým přežíváním ve srovnání s ECF (HR 0,80, $p = 0,02$) (5). Podobné výsledky byly prezentovány v rámci studie, která srovnávala 5-fluorouracil, leukovorin a cisplatinu (FLP), nebo oxaliplatinu (FLO) u pacientů s metastatickým onemocněním. Celkem 220 pacientů bylo randomizováno 1:1 mezi FLP a FLO. Mezi rameny byl zaznamenán rozdíl v profilu toxicity, kdy pacienti v rameni s FLO měli méně často anémii, nauzeu, zvracení, alopecii, únavu, renální insuficienci a tromboembolické příhody. Na druhou stranu pacienti v rameni s FLP měli méně častý výskyt neuropatie. S ohledem na efektivitu jednotlivých režimů nebyl pozorován rozdíl v celkové populaci, když byl trend k delšímu mPFS v rameni s FLO vs. FLP (5,8 měsíce vs. 3,9 měsíce, $p = 0,077$), ale nebyl rozdíl v parametru mOS mezi rameny (10,7 měsíce vs. 8,8 měsíce). Nicméně u pacientů starších 65 let, režim FLO byl superiorní v parametrech: ORR 41,3 % vs. 16,7 %, $p = 0,012$; mPFS: 6,0 měsíce vs. 3,1 měsíce, $p = 0,029$; mOS: 13,9 měsíce vs. 7,2 měsíce (6).

Alternativou platinového dubletu v rámci 1. linie léčby metastatického onemocnění může být i režim FOLFIRI, který v rámci francouzské studie fáze III prokázal svoji efektivitu ve srovnání s režimem ECX. Režim FOLFIRI byl spojen s delší dobou do selhání terapie (HR 0,77) a současně nebyl nalezen rozdíl proti ECX v parametrech mPFS (5,29 měsíce vs. 5,75 měsíce), mOS (9,49 měsíce vs. 9,72 měsíce) a ORR (39,2 % vs. 37,8 %). Navíc režim FOLFIRI byl lépe tolerován, s nižším výskytem G3-4 toxicity 69 % vs. 84 % (7, 8).

Řada pacientů s nádory žaludku je vyššího věku, případně s komorbiditami s nemožností

podávat systémovou terapii ve standardních dávkách. Existuje otázka, zda u starších nemocných s komorbiditami může paliativní chemoterapie v redukováných dávkách být s klinickým benefitem. Odpověď na tuto otázku máme ze studie GO-2, která měla za cíl prokázat non-inferioritu redukováného režimu. V rámci studie byly 2 randomizace: randomizace ($n = 545$ pacientů) mezi různé dávkové intenzity chemoterapie XELOX (rameno A: 100 % dávky, rameno B: 80 % dávky, rameno C: 60 % dávky) a randomizace ($n = 45$ pacientů) mezi rameno C a BSC. Hranice non-inferiority byla stanovena na HR 1,34. V rámci různých dávek A, B, C byla prokázána non-inferiorita ramene B vs. A (HR 1,09) a ramene C vs. A (HR 1,10) a dle očekávání rameno C mělo nižší výskyt toxicity ve srovnání s rameny A a B. V rámci druhé randomizace: rameno C vs. BSC byl prokázán nesignifikanční benefit v mOS (6,1 měsíce vs. 3,0 měsíce, HR 0,69, $p = 0,34$). Studie je tak důkazem, že paliativní chemoterapie v redukováných dávkách je spojena s lepší tolerancí a nevede k neakceptovatelnému zhoršení v sledovaných onkologických parametrech (9).

Z důvodu neuspokojivých výsledků standardní systémové terapie metastatického onemocnění byly hledány způsoby zlepšení. Jednou ze zvažovaných možností byla i intenzifikace dubletu na triplet. Studie V325, srovnávala dublet cisplatina + 5-fluorouracil proti tripletu cisplatina + 5-fluorouracil + docetaxel. Studie sice prokázala zlepšení OS pro triplet (23 % snížení rizika), lepší ORR (37 % vs. 23 %) a zlepšení 2letého přežívání: 18 % vs. 9%; nicméně za cenu výrazného zvýšení zejména hematologické toxicity (neutropenie G3-4: 82 % vs. 57 %) a gastrointestinální toxicity (průjemy G3-4 (19 % vs. 8 %) (10).

Významná toxicita režimu DCF ve studii V325 vedla k snahám o modifikaci tohoto režimu s cílem zlepšení jeho tolerance. Další studie srovnávala modifikovaný režim DCF (mDCF: nižší dávky cisplatin, docetaxelu, kratší doba kontinuální infuze 5-fluorouracilu) proti klasickému režimu DCF s primární profylaxí růstovými faktory. Do studie bylo zařazeno 85 pacientů. Režim mDCF splnil primární cíl, 6měsíční PFS: 63 % vs. 53 % a rovněž vedl k prodloužení mOS: 18,8 měsíce vs. 12,6 měsíce, $p = 0,007$. I přes superioritu mDCF a jeho lepší toleranci se ale jednalo o toxický režim, kde byla G3-4

toxicita pozorována u 54 % pacientů léčených tímto režimem v prvních 3 měsících a až u 76 % pacientů během terapie mDCF (11). Postavení tripletu v rámci 1. linie léčby metastatického karcinomu žaludku je kontroverzní a lze ho zvažovat preferenčně u pacientů ve velmi dobrém celkovém stavu s cílem rychlé redukce metastatického postižení.

S rozvojem molekulárně-genetických metod je snaha o co největší personalizaci terapie. V současnosti je nepodkročitelným minimem u pacientů s metastatickým onemocněním vyšetření prediktivních markerů před zahájením systémové terapie. Standardem je stanovení Her2 exprese/amplifikace, exprese miss-match repair proteinů (MMR: pMMR vs. dMMR) a exprese PD-L1 CPS. Pouze se znalostí těchto parametrů je možné adekvátně volit terapii. V případě Her2 negativního onemocnění a současné PD-L1 CPS pozitivitu je v současnosti standardem léčby kombinace platinového dubletu s imunoterapií (anti-PD-1 protilátkami).

První linie léčby metastatického onemocnění – s imunoterapií

KEYNOTE-062

Jednou z prvních studií hodnotících benefit imunoterapie u pacientů s nádory žaludku byla studie KEYNOTE-062. V rámci této studie bylo 763 pacientů s nádory GEJ a žaludku a PD-L1 CPS > 1 randomizováno v poměru 1:1:1 k pembrolizumabu, pembrolizumabu plus chemoterapii (cisplatina + 5-fluorouracil nebo capecitabine) a placebo plus chemoterapii. V rámci finální analýzy byl pembrolizumab non-inferiorní vůči chemoterapii v parametru OS (10,6 měsíce vs. 11,1 měsíce, HR 0,91) a byl spojený s nižším výskytem nežádoucích účinků. Současně ale nebyl superiorní proti chemoterapii. V populaci pacientů s PD-L1 CPS > 10 vedl pembrolizumab k delšímu mOS proti chemoterapii (17,4 měsíce vs. 10,8 měsíce, HR 0,69), ale tento rozdíl nebyl statisticky testován. Kombinace chemoterapie a pembrolizumabu nebyla superiorní proti chemoterapii samotné v parametru mOS, jednak v populaci PD-L1 CPS > 1 (12,5 měsíce vs. 11,1 měsíce, HR 0,85, $p = 0,05$), jednak v populaci PD-L1 CPS > 10 (12,3 měsíce vs. 10,8 měsíce, HR 0,85, $p = 0,16$). Jednoznačný benefit pembrolizumabu byl ale pozorován v explorativní analýze v populaci