

setrvalým poklesem a v současnosti dosahuje 12,8/100 000 osob (3). Adenokarcinom je nejčastějším histologickým typem nádorů žaludku a GEJ a představuje > 90% nádorů této oblasti (6). Adenokarcinomy distálního jícnu, GEJ a žaludku mají obdobné molekulární profily a v pokročilém stadiu také podobně odpovídají na paliativní systémovou chemoterapii (7, 8). Ta zůstává základní léčebnou modalitou metastazujících nádorů horní části GIT. Její účinnost je však limitovaná a prognóza pacientů s těmito nádory zůstává nadále nepříznivá. Využití cílené léčby v první linii je u nádorů této lokalizace omezené na terapii anti-HER2 monoklonální protilátkou trastuzumabem u pacientů s metastazujícím adenokarcinomem GEJ a žaludku s imunohistochemickým průkazem proteinu HER2 (HER score 3+) a amplifikací genu HER2 dle výsledku in situ hybridizace (ISH) (9). Nádorů, které splňují tuto podmínku, je přibližně 30% u adenokarcinomů GEJ, respektive 20% u adenokarcinomů žaludku (10). Stejně jako u mnoha dalších solidních nádorů byla také u nádorů horní části GIT hodnocena efektivita imunoterapie, a to jak samotné, tak v kombinaci s chemoterapií. Nivolumab, monoklonální protilátka proti receptoru programované buněčné smrti 1 (PD-1), prokázal významné prodloužení přežití bez progresu onemocnění (PFS) a celkového přežití (OS) v kombinaci s ipilimumabem, monoklonální protilátkou proti antigenu 4 cytotoxických T lymfocytů (CTLA-4), nebo chemoterapií v první linii paliativní léčby pokročilého neresekabilního a/nebo metastazujícího SCC jícnu (studie CheckMate 648) (11) a v kombinaci s chemoterapií v první linii paliativní léčby pokročilého a/nebo metastazujícího adenokarcinomu jícnu, GEJ a žaludku (studie CheckMate 649) (12). Dobrou zprávou pro klinické onkology, a zejména pro pacienty s těmito nádory, je skutečnost, že v obou zmíněných indikacích získal nivolumab v České republice od 1. srpna 2023 úhradu. Možnost podání léčby je vázána na komplexní onkologická centra. Všichni pacienti, kteří splňují indikační kritéria, by proto měli být do těchto center ke zvážení léčby odesíláni.

### Studie CheckMate 648

Účinnost nivolumabu v kombinaci s ipilimumabem nebo chemoterapií v první linii

paliativní léčby SCC jícnu hodnotila randomizovaná otevřená klinická studie fáze III, CheckMate 648 (11). Do studie mohli být zařazeni pacienti s pokročilým inoperabilním a/nebo metastazujícím SCC nebo adenoskvamózním karcinomem jícnu nevhodní ke kurativní léčbě, kteří doposud nebyli léčeni systémovou léčbou pro pokročilé onemocnění. Pacienti byli randomizováni v poměru 1:1:1 do ramene s nivolumabem (240 mg flat dose jednou za dva týdny [Q2W]) a chemoterapií (cisplatinou 80 mg/m<sup>2</sup> D1 + 5-fluorouracil [5-FU] 800 mg/m<sup>2</sup> D1–5 Q4W), nivolumabem (3 mg/kg Q2W) a ipilimumabem (1 mg/kg Q6W), nebo srovnávacího ramene s chemoterapií samotnou (Obr. 1) (11). Imunoterapie mohla být podávána nanejvýše po dobu dvou let. Primárními cíli studie byly OS a PFS (hodnocené centrálně dle RECIST v 1.1 kritérii) u pacientů s expresí PD-L1 ≥ 1%. Mezi sekundární cíle patřil podíl pacientů s dosažením objektivní léčebné odpovědi (ORR), trvání léčebné odpovědi, OS ve skupinách dle exprese PD-L1, výsledky udávané pacienty a bezpečnost léčby.

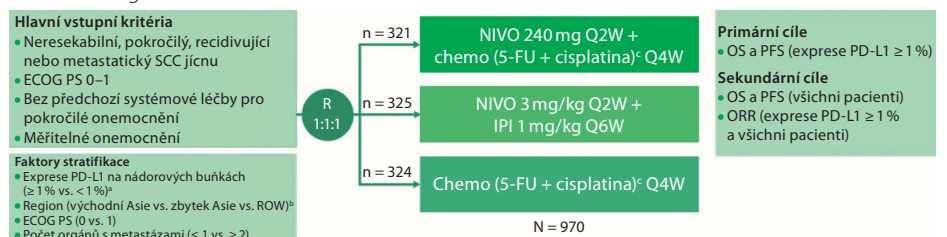
Do studie bylo zařazeno celkem 970 pacientů, přičemž 70% z nich pocházelo z asijských zemí. Demografické a klinické charakteristiky se v celkové populaci ani v populaci s expresí PD-L1 ≥ 1% mezi jednotlivými studijními rameny nelišily. Pacienti s expresí PD-L1 ≥ 1% tvořili přibližně polovinu studijní populace. Exprese PD-L1 zde byla hodnocena jako tumor proportion score (TPS), tedy podíl viabilních nádorových buněk exprimujících na svém povrchu PD-L1.

Studie splnila své primární cíle. Ve studijním rameni s nivolumabem a chemoterapií bylo oproti chemoterapii samotné dosaženo u pacientů s expresí PD-L1 ≥ 1% statisticky

významného prodloužení mediánu OS z 9,1 měsíců na 15,4 měsíců a snížení rizika úmrtí o 46% (poměr rizik [HR], 0,54; 95% interval spolehlivosti [CI], 0,37–0,80; p < 0,001). Po jednom roce od zahájení léčby přeživalo 58% pacientů v rameni s nivolumabem a chemoterapií a 37% pacientů léčených samotnou chemoterapií. Kombinovaná léčba vedla také ke statisticky významnému prodloužení mediánu PFS ze 4,4 měsíců na 6,9 měsíců (HR, 0,65; 95% CI, 0,46–0,92; p = 0,002). Zařazení nivolumabu vedlo rovněž k vyšší ORR (53% vs. 20%) a prodloužení mediánu trvání léčebné odpovědi (8,4 vs. 5,7 měsíce). U pacientů léčených kombinací nivolumabu a chemoterapie bylo oproti pacientům léčených samotnou chemoterapií také více než třikrát častěji dosaženo kompletní remise (16% vs. 5%).

Obdobně slibných výsledků bylo dosaženo také u pacientů léčených kombinovanou imunoterapií (nivolumabem a ipilimumabem). Oproti léčbě chemoterapií bylo dosaženo prodloužení mediánu OS z 9,1 na 13,7 měsíců (HR, 0,64; 98,6% CI, 0,46–0,90). Jeden rok od zahájení léčby přeživalo 57% pacientů v rameni s kombinovanou imunoterapií oproti 37% pacientů léčených chemoterapií. Medián PFS byl numericky vyšší v rameni s chemoterapií, rozdíl však nedosáhl statistické významnosti. Absence benefitu PFS při statisticky významném prodloužení OS není při použití samotné imunoterapie výjimečná a souvisí nejspíše s opožděným protinádorovým účinkem imunoterapie (14). U pacientů léčených kombinací ipilimumabu a nivolumabu byl ve srovnání s chemoterapií zaznamenána vyšší ORR (35% vs. 20%) a podíl pacientů dosahujících kompletní odpovědi (18% vs. 5%). Medián délky léčebné odpovědi byl 11,8

**Obr. 1.** Design studie CheckMate 648



Počty pacientů při aktualizovaném follow-up 29 měsíců (13). ECOG PS – Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, IPI – ipilimumab, NIVO – nivolumab, ORR – podíl pacientů s dosažením objektivní léčebné odpovědi, OS – celkové přežití, PFS – přežití bez progresu onemocnění, Q2W – podání jednou za 2 týdny, SCC – spinocelulární karcinom, 5-FU – 5-fluorouracil, <sup>a</sup>Hodnoceno imunohistochemicky (PD-L1 IHC 28-8 pharmDx assay, Dako), <sup>b</sup>Východní Asie zahrnovala pacienti z Japonska, Korey a Taiwanu, ROW – pacienti ze zemí mimo Asii, <sup>c</sup>5-FU 800 mg/m<sup>2</sup>/den IV (D1–5), cisplatinou 80 mg/m<sup>2</sup> IV (D1)