

měsíců u pacientů léčených imunoterapií a 5,7 měsíce u pacientů léčených chemoterapií.

Benefit nivolumabu v kombinaci s chemoterapií nebo imunoterapií oproti chemoterapii samotné byl zřetelný u většiny předdefinovaných podskupin, jako byl věk, geografický region a počet orgánů postižený metastázami. V rámci subanalýzy byl zaznamenán nižší benefit kombinované imunoterapie u žen. Rozdíly v odpovědi na imunoterapii checkpoint inhibitory mezi pohlavími již byly opakovaně popsány a jsou výrazněji vyjádřeny u anti-CTLA-4 protilátek (15–17). Jejich mechanismus není doposud zcela objasněn, ale patrně se na něm podílí vrozené rozdíly mezi imunitní odpovědí u mužů a žen v důsledku rozdílné exprese genů imunitní odpovědi vázaných na X chromozom (jako např. TLR7, TLR8, FOXP3, IL-2, IL-4 a IL-15), modulace imunitní odpovědi pohlavními hormony, změny v epigenetické regulaci, vliv rozdílného mikrobiomu aj. (15, 17). Další podskupinou, ve které byl pozorován nižší benefit z kombinované imunoterapie, byli pacienti s lokálním relapsem. Je však nutné dodat, že medián OS u pacientů léčených samotnou chemoterapií byl v těchto dvou podskupinách delší než

dříve publikovaná data (< 12 měsíců), což spolu s nižším počtem pacientů činí interpretaci těchto výsledků obtížnou (18, 19).

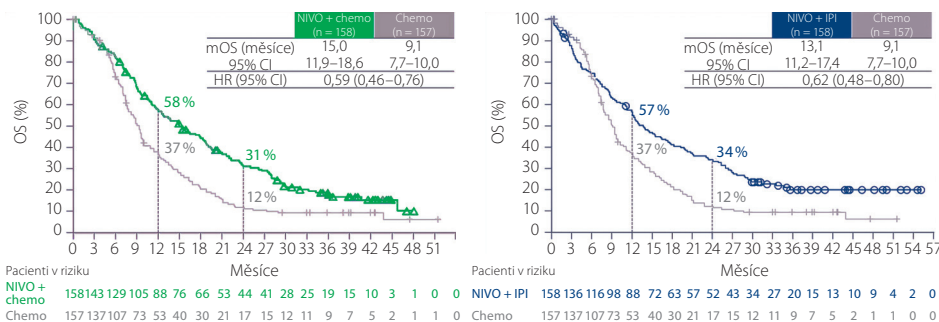
Na letošním kongresu ASCO GI v San Franciscu byla publikována aktualizovaná data s délkou follow-up 29 měsíců (13). Byla potvrzena vyšší účinnost kombinace nivolumabu s chemoterapií nebo ipilimumabem oproti chemoterapii samotné ve smyslu prodloužení mediánu OS (benefit 5,9 měsíce u kombinace nivolumabu s chemoterapií [HR, 0,59; 95% CI, 0,46–0,76] a 4,0 měsíce u kombinace nivolumabu s ipilimumabem [HR, 0,62; 95% CI, 0,48–0,80] oproti chemoterapii samotné, Obr. 2) a PFS (benefit 2,4 měsíce u kombinace nivolumabu s chemoterapií [HR, 0,67; 95% CI, 0,51–0,89]). U kombinace nivolumabu s ipilimumabem nebylo pozorováno prodloužení PFS oproti chemoterapii samotné (Obr. 3).

Medián doby trvání léčby byl 5,7 měsíce u kombinace nivolumabu s chemoterapií, 2,8 měsíce pro kombinovanou imunoterapii a 3,4 měsíce u samotné chemoterapie. Co se týče bezpečnosti léčby nepřinesla tato studie žádné neočekávané výsledky. Incidence nežádoucích účinků stupně 3 a 4 byla vyšší v rameni s nivolumabem a chemoterapií (47 %)

oproti kombinované imunoterapii (32 %) a chemoterapii samotné (36 %). V souladu s tím byl v rameni s nivolumabem a chemoterapií vyšší podíl pacientů, u kterých vedl rozvoj toxicity k ukončení léčby (34 %). Při kombinaci nivolumabu s ipilimumabem to bylo 18 % a u samotné chemoterapie 19 %. Překvapivé není spektrum nežádoucích účinků, kdy v rameni s kombinovanou imunoterapií dominovaly imunitně podmíněné nežádoucí účinky (irAE). Mezi nejčastější patřily vyrážka (17 %), pruritus (13 %) a hypotyreóza (13 %). Naprostá většina irAE byla nezávažná (grade 1–2). Závažnější formy irAE (grade 3–4) se vyskytly jen u ≤ 6 % pacientů (20). V rameni s chemoterapií samotnou a v kombinaci s nivolumabem dominovaly nežádoucí účinky typické pro chemoterapii, jako nauzea, nechutenství, stomatitida a anémie. Incidence úmrtí souvisejících s léčbou byla ve všech studijních ramenech obdobná (2 %).

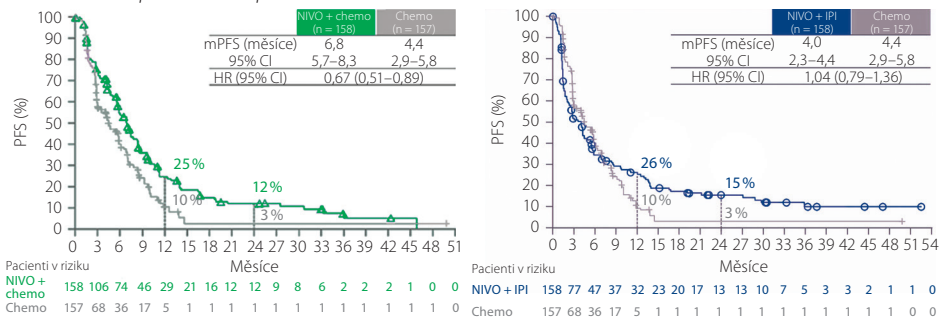
Na základě výsledků studie CheckMate 648 jsou v současnosti kombinace nivolumabu s chemoterapií založenou na platinovém derivátu a fluoropyrimidinu a kombinace nivolumabu s ipilimumabem považovány za standard léčby první linie u pacientů se SCC jícnu a prokázanou expresí PD-L1 TPS ≥ 1 % (21). Vzhledem k účinnosti obou ramen s nivolumabem vyvstává otázka, pro které pacienty je vhodnější kombinace s chemoterapií a kteří mohou více profitovat z duální terapie checkpoint inhibitory. Tyto režimy proti sobě v rámci studie nebyly přímo srovnávány a nelze tedy paušálně favorizovat jeden z nich. Zdá se však, že pro symptomatické pacienty s větší nádorovou náloží, kteří jsou schopni tolerovat cytostatickou léčbu, je s ohledem na vyšší ORR (53 % vs. 35 %) vhodnější kombinace s chemoterapií. To podporuje i pozorovaný nárůst incidence časných úmrtí v rameni s nivolumabem a ipilimumabem, který však nevyklučuje dlouhodobý benefit z léčby (protnutí Kaplan-Meierovy křivky po ~6,5 měsících (Obr. 3). V souladu s hypotézou, že imunoterapie je nejúčinnější u indolentních, pomalu rostoucích nádorů, jejichž růst je do určité míry kontrolován imunitním systémem pacienta, by kombinace nivolumabu s ipilimumabem mohla být naopak vhodnější pro pacienty s limitovaným nádorovým onemocněním (22, 23). Kombinovaná imuno-

Obr. 2. OS u pacientů s expresí PD-L1 ≥ 1 %



Aktualizovaná data s follow-up 29 měsíců prezentovaná na ASCO GI 2023 (13). mOS – medián celkového přežití, CI – interval spolehlivosti, IPI – ipilimumab, NIVO – nivolumab

Obr. 3. PFS u pacientů s expresí PD-L1 ≥ 1 %



Aktualizovaná data s follow-up 29 měsíců prezentovaná na ASCO GI 2023 (13). mPFS – medián přežití bez progresse onemocnění, CI – interval spolehlivosti, IPI – ipilimumab, NIVO – nivolumab