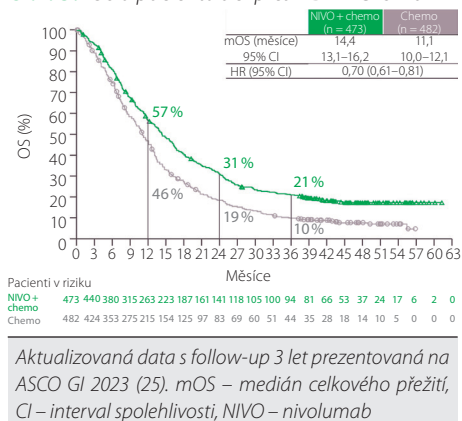
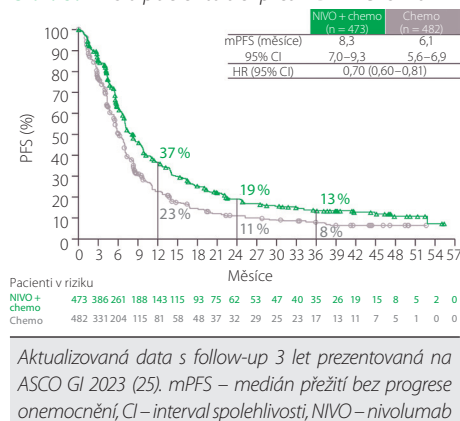


Obr. 5. OS u pacientů s expresí PD-L1 CPS > 5**Obr. 6.** PFS u pacientů s expresí PD-L1 CPS > 5

léčených imunoterapií pneumonitida, febrilní neutropenie a gastrointestinální toxicita.

Studie CheckMate 649 splnila své primární cíle a prokázala účinnost kombinace nivolumabu s chemoterapií založenou na oxalipatině a fluoropyrimidinu (5-FU nebo kapecitabinu) s přijatelným toxikologickým profilem (12). Jedná se o vůbec první klinickou studii, ve které bylo dosaženo mediánu OS přesahujícího jeden rok ve skupině pacientů s HER2-negativním adenokarcinomem žaludku, GEJ a jícnu v první linii léčby. Podobných výsledků bylo doposud dosaženo pouze u HER2-positivních nádorů léčených kombinací trastuzumabu a chemoterapie v rámci studie ToGA (9). Na základě výsledků studie CheckMate 649 schválila Evropská léková agentura (EMA) kombinaci nivolumabu s chemoterapií pro pacienty s HER2 negativním pokročilým a/nebo metastazujícím adenokarcinomem žaludku, GEJ a jícnu s průkazem CPS \geq 5 (27). Pacientů, kteří splňovali podmínku CPS \geq 5, bylo ve studii 60%, což je o něco více, než bylo uváděno v dříve publikovaných studiích (17–50%) (28–30). Rozdíly mohou být způsobeny odlišnými populacemi v konkrétních studiích, nádorovou heterogenitou a odlišnou metodikou stanovení (12).

Při srovnání obou zmíněných studií se nabízí otázka, proč kombinace nivolumabu a ipilimumabu uspěla v léčbě SCC jícnu a nikoli v léčbě adenokarcinomu jícnu, GEJ a žaludku. V rámci studie CheckMate 649 bylo rameno s kombinovanou imunoterapií

předčasně uzavřeno z důvodu vyšší mortality a toxicity ve srovnání se zbývajícím rameny. Je nutné zmínit, že v této studii byl podáván nivolumab v dávce 1 mg/kg a ipilimumab 3 mg/kg Q3W. Toto schéma, používané v léčbě maligního melanomu, je výrazně toxičtější než dávkování nivolumabu 3 mg/kg a ipilimumabu 1 mg/kg Q3W, které je standardně používáno například v léčbě renálního karcinomu (31). Naopak ve studii CheckMate 648 byl ipilimumab v dávce 1 mg/kg podáván v šestitýdenních intervalech a kombinovaná imunoterapie zde byla snášena dokonce lépe než samotná chemoterapie (11). Příčinou časných úmrtí v rameni s nivolumabem a ipilimumabem byla ve studii CheckMate 649 nejčastěji progresse onemocnění (12). Nástup účinku imunoterapie je ve srovnání s chemoterapií pomalejší, což souvisí s opožděnou aktivací cytotoxických T lymfocytů v kontrastu s okamžitým protinádorovým účinkem chemoterapie (23). V obou studiích měly při srovnání pacientů léčených kombinovanou imunoterapií nebo chemoterapií Kaplan-Meierovy křivky OS podobný průběh, kdy krátce po podání bylo méně úmrtí v rameni s chemoterapií a po protnutí křivek docházelo k jejich postupné divergenci ve prospěch imunoterapie. K tomuto protnutí však došlo ve studii CheckMate 648 výrazně dříve (~6,5 měsíce) než ve studii CheckMate 649 (~12 měsíců), kdy již bylo 55 % pacientů léčených kombinovanou imunoterapií po smrti (12, 13, 23). Vyšší

účinnost kombinované imunoterapie u SCC jícnu ve srovnání s adenokarcinomem horního GIT může souviset s rozdíly v nádorovém mikroprostředí, expresí nádorových antigenů a molekulárních charakteristikách jednotlivých nádorů (8, 32).

Závěr

Nivolumab prokázal svou účinnost v kombinaci s chemoterapií založenou na platinovém derivátu s fluoropyrimidinem v první linii léčby pokročilého neresekabilního a/nebo metastazujícího SCC jícnu u pacientů s expresí PD-L1 TPS \geq 1%. V této indikaci je možné použít také kombinaci nivolumabu s ipilimumabem, která je lépe tolerována a lze ji nabídnout také pacientům nevhodným k léčbě chemoterapií nebo těm, kteří ji odmítají. V kombinaci s chemoterapií na bázi fluoropyrimidinu a oxaliplatiny prokázal nivolumab v první linii paliativní léčby významné prodloužení OS a PFS také u pacientů s HER2-negativním adenokarcinomem jícnu, GEJ a žaludku s expresí PD-L1 CPS \geq 5. V obou případech se tato léčba stala novým standardem péče. Terapie bývá poměrně dobře tolerována a nežádoucí účinky zvládnutelné. Management imunitně podmíněných nežádoucích účinků je navíc v praxi již dostatečně etablovaný a lékaři v komplexních onkologických centrech mají s jejich zvládnutím letité zkušenosti. V současnosti máme k dispozici prediktivní faktory vhodné k selekci pacientů, kteří mohou z léčby profitovat. Tyto parametry se mezi jednotlivými indikacemi liší. V případě spinocelulárního karcinomu jícnu je to tedy exprese proteinu PD-L1 na nádorových buňkách (tumor proportion score, TPS) \geq 1%, u adenokarcinomu jícnu, GEJ a žaludku exprese PD-L1 na nádorových elementech (combined positive score, CPS) \geq 5. Zmíněné podmínky splňuje přibližně polovina pacientů se SCC jícnu, respektive 20–60 % pacientů s adenokarcinomem jícnu, GEJ a žaludku.

Práce byla finančně podpořena společností Bristol-Myers Squibb spol. s r. o.

LITERATURA

1. Wu SG, Xie WH, Zhang ZQ, et al. Surgery Combined with Radiotherapy Improved Survival in Metastatic Esophageal Cancer in a Surveillance Epidemiology and End Results Population-based Study. *Sci Rep.* 2016;6:28280.

2. Li Y, Feng A, Zheng S, et al. Recent Estimates and Predictions of 5-Year Survival in Patients with Gastric Cancer: A Model-Based Period Analysis. *Cancer Control.* 2022;29:10732748221099227.

3. Krejčí D, Pehalová L, Talábová A, et al. Cancer Incidence in the Czech Republic 2018 [online]. [cit. 16-7-2023]. Available from: <https://www.uzis.cz/res/f/008352/novotvary> 2018. pdf.