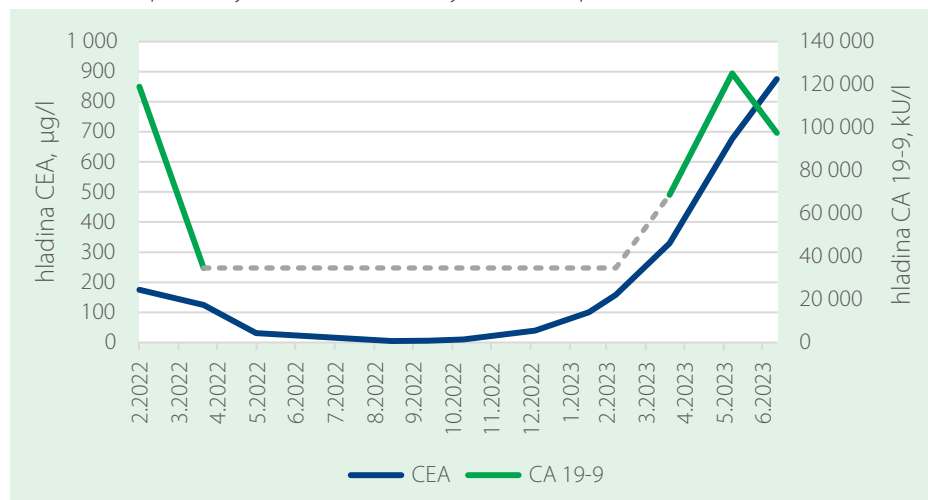


k rozvoji periferní neuropatie 2. stupně, proto byla od 8. cyklu redukována dávka oxaliplatinu postupně až o 50 % a od 14. cyklu byla úplně vysazena. Po 6 měsících byla na CT zjištěna další regrese velikosti jaterních metastáz. Po 9 měsících byla přítomna stabilizace onemocnění. V následujících měsících se ale začala zvedat hladina CEA (viz Graf 2). Po 13 měsících léčby byla na CT zjištěna progresse jaterních metastáz a lymfadenopatie v okolí žaludku. Pacient následně zahájil 2. linii léčby režimem FOLFIRI pro dobrý celkový stav. Nicméně po 6 cyklech byla opět zjištěna progresse v oblasti jater. Proto byla zahájena 3. linie léčby režimem paklitaxel. Po dalších 2 měsících došlo ke klinickému zhoršení stavu pacienta, a proto byla ukončena onkologická terapie a byla indikována symptomatická léčba.

Diskuze

Zde prezentujeme kazuistiky dvou pacientů, kteří jako jedni z prvních v MOÚ byli léčeni v první linii léčby kombinací chemoimunoterapie nivolumabem a mFOLFOX6. Jedná se o léčbu, která již má úhradu ze zdravotního pojištění, ale v době zahájení terapie u našich pacientů bylo nutné žádat pojišťovnu o schválení úhrady, která byla relativně rychle schválena u obou pacientů. Studie CheckMate 649, na základě které vznikla úhrada, jednoznačně prokázala přínos nivolumabu v kombinaci s chemoterapií u pacientů s HER2-negativním lokálně pokročilým neresekovatelným nebo metastatickým adenokarcinodem jícnu, GEJ nebo žaludku s expresí PD-L1 se skóre CPS větším nebo rovným 5 (5). Nivolumab v této studii u pacientů s CPS 5 a více signifikantně prodloužil medián celkového přežití z 11,1 měsíce na 14,4 měsíce (poměr rizik – HR 0,70; 95% konfidenční interval 0,61–0,81). Signifikantně bylo prodlouženo i přežití bez progresse onemocnění (PFS) z 6,1 na 8,1 měsíce (HR 0,70; 95% CI 0,60–0,81). Podobně byla vyšší i míra odpovědi na léčbu v rameni s nivolumabem (60% proti 45%). Vyšší byl výskyt toxicity 3. a 4. stupně v případě léčby s nivolumabem (60% oproti 45%) a podobně u více pacientů bylo nutno léčbu předčasně ukončit (45% oproti 26%). Je potřeba zmínit, že cut-off exprese PD-L1 ve vztahu k primárnímu cíli byl ve studii CheckMate 649 stanoven na úrovni CPS 5 a více, a to dodatkem v průběhu studie.

Graf 2. Vývoj hladiny nádorových markerů u pacienta č. 2. Iniciálně dochází k poklesu hladiny CEA i CA 19-9. Po 9 měsících léčby se objevila postupná elevace CEA, v té době provedené CT ještě neprokázalo progresi onemocnění. Ta zjištěna až při dalším restagingu. S iniciální regresí a následnou progresí onemocnění korelovala i hladina CA 19-9. Přerušovanou linií je naznačena hladina CA 19-9, která se v té době nestanovovala, protože dynamika onemocnění byla sledovaná pouze markerem CEA



Zařazování byli ale všichni pacienti bez ohledu na expresi PD-L1 a pacienti s expresí CPS 5 a více tvořili přibližně 60% všech zařazených pacientů.

Oba naši pacienti dosáhli lepších výsledků, než byl medián v této studii. První pacient ještě nedosáhl progresse onemocnění a je léčen již 17. měsícem, druhý pacient dosáhl PFS 13 měsíců. Faktorem, který by mohl vysvětlovat lepší výsledky našich pacientů, je typ nádoru dle Laurenovy klasifikace – pacienti s intestinálním typem nádoru dosahovali v pilotní studii delšího OS než pacienti s difúzním nádorem, i když v obou skupinách byly výsledky signifikantně lepší ve prospěch ramene s nivolumabem. Dále k lepším výsledkům terapie mohla pravděpodobně přispět i dobrá tolerance terapie ze strany obou pacientů, ani jeden pacient neměl (zatím) výraznou a významnou toxicitu.

Lepších výsledků léčby dosáhl první pacient. Je několik faktorů, které na to mohly mít vliv. Jedním z nich je míra exprese PD-L1. Z analýzy studie CheckMate 649, která se zaměřila na hodnocení efektu terapie dle exprese PD-L1, je zřejmé, že delšího mediánu celkového přežití dosahují pacienti s vyšším skóre CPS PD-L1. V případě PD-L1 nad a rovné 5 je rozdíl 14,4 oproti 11,1 měsícům (HR 0,69; 95% CI 0,60–0,79) a u PD-L1 CPS nad a rovné 10 je rozdíl největší – 15,0 oproti 10,9 měsícům (HR 0,66; 95% CI 0,56–0,77). Naopak v případě nižšího PD-L1 CPS je tento rozdíl

minimální, a proto nivolumab získal schválení pouze u populace pacientů s CPS nad a rovné 5. Přímo úměrný vztah exprese PD-L1 k přežití potvrzují i naši pacienti, u kterých byl rozdíl v expresi PD-L1 CPS 25 oproti 5. Na druhé straně míra odpovědi na léčbu (ORR) nebyla ve studii až tak jednoznačně závislá na expresi PD-L1 a u všech pacientů byla vyšší v rameni s nivolumabem. Dalším faktorem, který má vliv na efekt terapie nivolumabem, je míra exprese PD-L1 na nádorových buňkách, tedy hodnocení PD-L1 TPS. Pacienti s expresí PD-L1 na 1 nebo více procentech nádorových buněk dosahovali delšího přežití. V případě našich pacientů byla tato exprese u prvního pacienta 20% a u druhého 0%. Naopak, v čem se naše výsledky liší od studie CheckMate 649, je fakt, že větší přínos z terapie nivolumabem mají pacienti s primárním nádorem v oblasti žaludku než pacienti s adenokarcinomy GEJ nebo jícnu.

Můžeme říci, na základě našich výsledků (s vědomím, že se jedná pouze o kazuistiky), ale i na základě výsledků registrační studie, že přidání nivolumabu přináší signifikantní benefit pacientům s expresí PD-L1 CPS 5 a více. Tato populace pacientů, pokud bereme v potaz i 10–20% HER2 pozitivních nádorů, tvoří cca 50% ze všech pacientů s pokročilým (neresekovatelným nebo metastatickým) adenokarcinodem jícnu, GEJ a žaludku. Pravděpodobně i u HER2 pozitivních pacientů (alespoň části) bude vhodné