

v budoucnu léčbu kombinovat s checkpoint inhibitory, protože se již objevují první data o efektivitě této kombinace, nicméně je potřeba počkat na definitivní data (6). Je potřeba zkoumat, proč u druhé poloviny pacientů, tedy ve skupině PD-L1 negativních, tato léčba nefunguje a zda je možné v této skupině najít určitou podskupinu precizněji definovaných pacientů, kteří by mohli mít i přesto přínos z terapie checkpoint inhibitory (lepší výsledky přidání navíc ipilimumabu do kombinace nebo budou odpovídat pacienti, jejichž tumory mají vysokou mutační nálož?). Dále je potřeba hledat další prediktory efektivity terapie checkpoint inhibitory. Expres PD-L1 není úplně ideálním markerem pro diskriminace k použití checkpoint inhibitorů. Expres je zatížena jednak prostorovou a časovou heterogenitou, (ne)shodou mezi jednotlivými na trhu dostupnými esejemi s různými protilátkami, a nakonec i subjektivní stránkou při hodnocení míry exprese (7, 8, 9). Naopak významným prediktorem efektivity checkpoint inhibitorů je deficece mismatch repair proteinů nebo mikrosatelitní nestabilita. Všichni tito pacienti by vzhledem

k výraznému a často dlouhodobému efektu měli být léčeni imunoterapií, a to co nejdříve. Jako slibný prediktor efektivity se jeví i vyšší mutační nálož (TMB). Ve studii CheckMate 649 pacienti s PD-L1 pozitivitou, kteří měli vysokou mutační nálož (definováno jako TMB více než 199 mutací na exom, co přibližně odpovídá 10 mutacím na megabázi), dosahovali mediánu celkového přežití více než 24 měsíců (10). Nevýhodou je, že se jedná o poměrně malou skupinu pacientů (ve studii CheckMate 649 je to 8 % pacientů), vyšetření TMB není zatím rutinně prováděno v běžné klinické praxi a také se vedou diskuze o tom, jaký je ideální cut-off pro určení nádorů s vysokou mutační náloží.

V posledních letech se objevují další nové potenciální terapeutické cíle u nádoru žaludku a GEJ, jako je claudin-18 izoforma 2 (CLND18.2) (11, 12) a izoforma IIb receptoru 2 fibroblastového růstového faktoru (FGFR2b) (13). Monoklonální protilátky proti těmto cílům v kombinaci s chemoterapií již přinesly slibné výsledky (u CLND18.2 i ve studii fáze 3) (11, 12) a pravděpodobně budou brzo součástí běžné klinické praxe. Studie, které

kombinují tyto protilátky s nivolumabem, již nabírají pacienty a bude jistě zajímavé sledovat, jaké výsledky přinesou. I díky tomu jsme momentálně svědky nové éry v léčbě pokročilých adenokarcinomů jícnu, GEJ a žaludku, kdy kromě chemoterapie máme k dispozici imunoterapii checkpoint inhibitory, anti-HER2 terapii, anti-VEGFR terapii a další potenciální léčebné metody jsou na obzoru (anti-CLND18.2 a anti-FGFR2 protilátky, konjugáty protilátek a cytostatik, protinádorové vakcíny, CART-T terapie a další).

## Závěr

Léčba nivolumabem v kombinaci s chemoterapií v první linii má jednoznačný přínos u pacientů s HER2-negativním neresekovatelným nebo metastatickým adenokarcinodem jícnu, GEJ a žaludku s PD-L1 pozitivitou CPS 5 a více. Léčba je většinou dobře tolerována. Na základě podrobnější charakteristiky tumoru je možné vyselektovat skupinu pacientů, kteří budou mít z této terapie výrazný profit.

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

## LITERATURA

- Dušek L, Mužík J, Kubásek M, et al. Epidemiologie zhoubných nádorů v České republice [Internet]. Brno: Masarykova univerzita; 2005. [cit. 2022-6-10]. Available from: <http://www.svod.cz>. Verze 7.0
- Rajagopal I, Niveditha SR, Sahadev R, et al. HER2 Expression in Gastric and Gastro-esophageal Junction (GEJ) Adenocarcinomas. *J Clin Diagn Res.* 2015;9(3):EC06-10.
- Bang YJ, Van Cutsem E, Feyereislova A, et al. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet.* 2010;376(9742):687-97.
- Moehler M, Shitara K, Garrido M, et al. Nivolumab plus chemotherapy vs chemo as first-line treatment for advanced gastric cancer/gastroesophageal junction cancer/esophageal adenocarcinoma: First results of the CheckMate 649 study. *ESMO Virtual Congress 2020. Abstract LBA6\_PR.*
- Shitara K, Ajani JA, Moehler M, et al. Nivolumab plus chemotherapy or ipilimumab in gastro-oesophageal cancer. Na-

- ture. 2022;603(7903):942-948.
- Janjigian YY, Kawazoe A, Yañez P, et al. The KEYNOTE-811 trial of dual PD-1 and HER2 blockade in HER2-positive gastric cancer. *Nature.* 2021;600(7890):727-730.
- Yeong J, Lum HYJ, Teo CB, et al. Choice of PD-L1 immunohistochemistry assay influences clinical eligibility for gastric cancer immunotherapy. *Gastric Cancer.* 2022;25(4):741-750. doi: 10.1007/s10120-022-01301-0.
- Maule JG, Clinton LK, Graf RP, et al. Comparison of PD-L1 tumor cell expression with 22C3, 28-8, and SP142 IHC assays across multiple tumor types. *J Immunother Cancer.* 2022;10(10):e005573.
- Kim SW, Jeong G, Ryu MH, Park YS. Comparison of PD-L1 immunohistochemical assays in advanced gastric adenocarcinomas using endoscopic biopsy and paired resected specimens. *Pathology.* 2021;53(5):586-594.
- Lei M, Janjigian YY, Ajani JA, et al. CT023 - Nivolumab (NIVO) plus chemotherapy (chemo) vs chemo as first-line (1L) treatment for advanced gastric cancer/gastroesophage-

- al junction cancer/esophageal adenocarcinoma (GC/GEJ/EAC): CheckMate 649 biomarker analyses. Presented at: AACR Annual Meeting 2022; April 8-13, 2022; New Orleans, Cancer Res. 2022;82 (12\_Supplement):CT023.
- Shah MA, Shitara K, Ajani JA, et al. Zolbetuximab plus CAPOX in CLDN18.2-positive gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma: the randomized, phase 3 GLOW trial. *Nat Med.* 2023;29(8):2133-2141.
- Shitara K, Lordick F, Bang YJ, et al. Zolbetuximab plus mFOLFOX6 in patients with CLDN18.2-positive, HER2-negative, untreated, locally advanced unresectable or metastatic gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (SPOTLIGHT): a multicentre, randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet.* 2023;401(10389):1655-1668.
- Wainberg ZA, Enzinger PC, Kang YK, et al. Bemarituzumab in patients with FGFR2b-selected gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (FIGHT): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2022;23(11):1430-1440. doi: 10.1016/S1470-2045(22)00603-9.