

Nivolumab v kombinaci s chemoterapií nebo ipilimumabem v první linii paliativní léčby zhoubných nádorů jícnu, gastroezofageální junkce a žaludku

Ondřej Kubeček

Klinika onkologie a radioterapie, Lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice Hradec Králové

Pokročilé a/nebo metastazující nádory horní části gastrointestinálního traktu doposud patří k onemocněním s velmi závažnou prognózou. Přes využití chemoterapie se většina pacientů nedožívá více než jednoho roku od stanovení diagnózy a dlouhodobé kontroly onemocnění je dosahováno jen výjimečně. Stejně jako u dalších solidních nádorů byla i u nádorů žaludku, gastroezofageální junkce (GEJ) a jícnu hodnocena účinnost imunoterapie využívající checkpoint inhibitory imunitní odpovědi. Nivolumab, monoklonální protilátka proti receptoru PD-1, prokázal svou účinnost v kombinaci s anti-CTLA-4 monoklonální protilátkou ipilimumabem nebo chemoterapií v první linii paliativní léčby u pacientů s pokročilým neresekabilním a/nebo metastazujícím spinocelulárním karcinomem jícnu (studie CheckMate 648) a v kombinaci s chemoterapií u pacientů s adenokarcinomem jícnu, GEJ a žaludku (studie CheckMate 649). Následující článek shrnuje výsledky těchto dvou studií a diskutuje postavení nivolumabu v první linii paliativní léčby nádorů horní části gastrointestinálního traktu.

Klíčová slova: imunoterapie, nivolumab, ipilimumab, karcinom jícnu, karcinom gastroezofageální junkce, karcinom žaludku.

Nivolumab plus chemotherapy or ipilimumab in the first-line palliative therapy of esophageal, gastroesophageal junction, and gastric cancer

Patients with advanced and/or metastatic upper gastrointestinal (GI) tract cancers still have a dismal prognosis. Despite the use of palliative chemotherapy, most patients will die within one year after diagnosis and long-term disease control is rare. Therapy with immune checkpoint inhibitors has been evaluated in various solid tumors, including the upper GI tract cancers. Nivolumab, a monoclonal antibody targeting the PD-1 receptor, in combination with anti-CTLA-4 monoclonal antibody ipilimumab or chemotherapy demonstrated efficacy in patients with advanced nonresectable and/or metastatic squamous cell esophageal cancer (CheckMate 648 trial). Further, nivolumab in combination with chemotherapy demonstrated efficacy in patients with esophageal, gastroesophageal junction, and gastric adenocarcinoma (CheckMate 649 trial). The present article conveys the results of said clinical trials and discusses the role of nivolumab as a first-line palliative therapy for upper GI tract cancer.

Key words: immunotherapy, nivolumab, ipilimumab, esophageal cancer, gastroesophageal junction cancer, gastric cancer.

Úvod

Metastazující nádory horní části gastrointestinálního traktu (GIT), tzn. jícnu, gastroezofageální junkce (GEJ) a žaludku, patří k onemocněním s velmi závažnou prognózou. Pět let se dožívá méně než 5 % pacientů

s metastazujícími nádory jícnu a přibližně 10 % pacientů s metastazujícími nádory žaludku (1, 2). Incidence nádorů jícnu v České republice (ČR) setrvale roste a v současnosti dosahuje 6,8/100 000 osob (3). Spinocelulární karcinom jícnu (SCC) je převažujícím histo-

logickým typem a představuje asi 80 % všech zhoubných nádorů jícnu (4). V západních zemích je však v posledních letech zjevný nárůst incidence adenokarcinomu distálního jícnu a GEJ (5). Incidence nádorů žaludku v ČR sleduje trend v dalších západních zemích se

MUDr. Ondřej Kubeček, Ph.D.

Klinika onkologie a radioterapie, Fakultní nemocnice Hradec Králové

ondrej.kubecek@fnhk.cz

Cit. zkr: Klin Farmakol Farm 2023;37(3):119-124

Článek přijat redakcí: 4. 9. 2023

Článek přijat k publikaci: 14. 9. 2023

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 (cisplatina 80 mg/m² D1 + 5-fluorouracil [5-FU] 800 mg/m² 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.

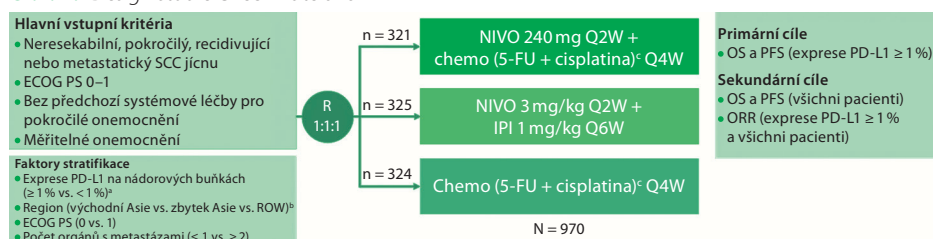
Do studie bylo zařazeno celkem 970 pacientů, přičemž 70 % z nich pocházelo z asijských zemí. Demografické a klinické charakteristiky se v celkové populaci ani v populaci s expresí PD-L1 ≥ 1 % mezi jednotlivými studijními rameny nelišily. Pacienti s expresí PD-L1 ≥ 1 % tvořili přibližně polovinu studijní populace. Expres 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, ^aHodnoceno imunohistochemicky (PD-L1 IHC 28-8 pharmDx assay, Dako), ^bVýchodní Asie zahrnovala pacienty z Japonska, Korey a Taiwanu, ROW – pacienti ze zemí mimo Asii, ^c5-FU 800 mg/m²/den IV (D1–5), cisplatina 80 mg/m² IV (D1)

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 výraznější 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).

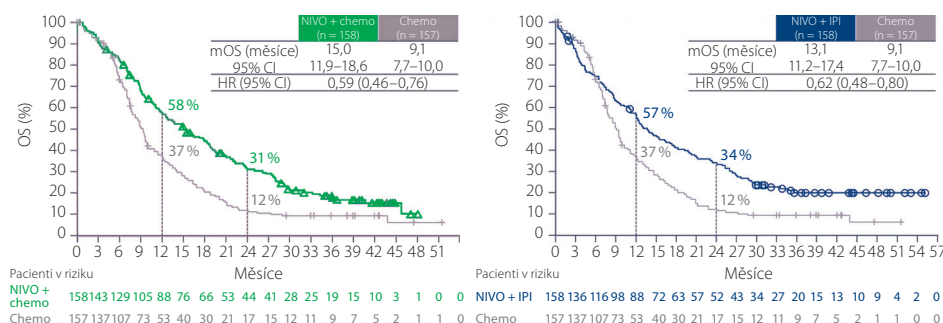
Na letošním kongresu ASCO GI v San Franciscu byla publikována aktualizovaná data s délkou follow-up 29 měsíců (13). Byla potvrzena vyšší účinnost kombinace nivolumabu s chemoterapií nebo ipilimumabem oproti chemoterapii samotné ve smyslu prodloužení mediánu OS (benefit 5,9 měsíce u kombinace nivolumabu 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 %).

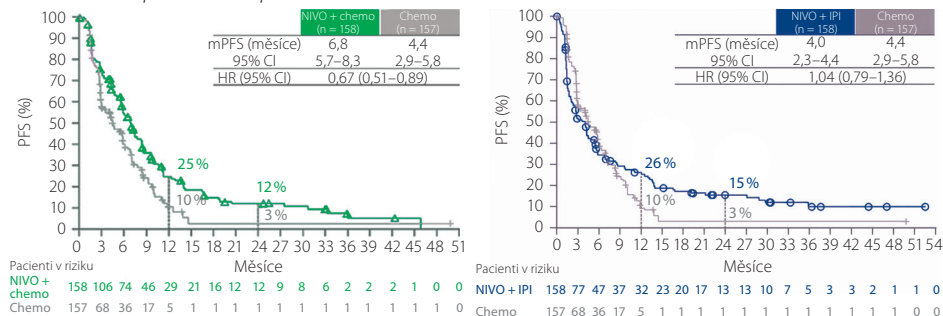
Na základě výsledků studie CheckMate 648 jsou v současnosti kombinace nivolumabu s chemoterapií založenou na platinovém derivátu a fluoropyrimidinu a kombinace nivolumabu s ipilimumabem považovány za standard léčby první linie u pacientů se SCC jícnu a prokázanou expresí PD-L1 TPS ≥ 1 % (21). Vzhledem 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 nevylučuje 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

terapie bude také volbou pro pacienty, kteří chemoterapii z důvodu komorbidit podstupovat nemohou a pro které doposud nebyla k dispozici účinná léčba. Kombinace nivolumabu s ipilimumabem je navíc tolerována lépe než samotná chemoterapie nebo kombinace nivolumabu s chemoterapií. Při volbě konkrétního režimu tedy musíme vzít do úvahy rozsah onemocnění, toxikologický profil, komorbiditu, ale také přání pacienta samotného.

Studie CheckMate 649

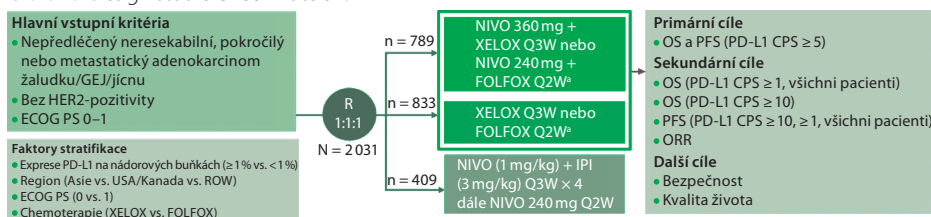
Účinnost nivolumabu v kombinaci s chemoterapií nebo ipilimumabem u pacientů s pokročilým a/nebo metastazujícím adenokarcinomem žaludku, GEJ a jícnu hodnotila otevřená studie fáze III, CheckMate 649 (12). Do studie mohli být zařazeni pacienti, kteří doposud nepodstupovali žádnou léčbu pro pokročilý a/nebo metastazující onemocnění, měli alespoň jednu lézi hodnotitelnou dle kritérií RECIST v1.1, výkonnostní stav dle ECOG 0–1, adekvátní orgánové funkce a dostupný vzorek nádorové tkáně pro stanovení exprese PD-L1. Ta zde byla hodnocena jako combined positive score (CPS), které se stanovuje jako počet všech pozitivních buněk (nádorových, lymfocytů a makrofágů) dělený počtem všech vitálních nádorových buněk násobený stem. Povolena byla předchozí neoadjuvantní či adjuvantní chemoterapie a/nebo radioterapie, pokud byla ukončena alespoň šest měsíců před randomizací. Naopak pacienti s HER2-pozitivními nádory do studie být zařazeni nemohli. Pacienti byli randomizováni rovnoměrně do třech ramen: nivolumab (360 mg flat dose Q3W, nebo 240 mg flat dose Q2W) s chemoterapií dle volby investigátora (XELOX (capecitabine 1 000 mg/m² dvakrát denně D1–14 a oxaliplatinu 130 mg/m² D1 Q3W) nebo FOLFOX (leukovorin 400 mg/m² D1, 5-FU 400 mg/m² D1 a 1 200 mg/m² D1–2 a oxaliplatinu 85 mg/m² D1 Q2W)), nebo samotná chemoterapie (Obr. 4). Nivolumab byl podáván maximálně po dobu dvou let. Nábor do ramene s kombinovanou imunoterapií byl předčasně ukončen pro vyšší výskyt toxicity a časných úmrtí ve srovnání s ostatními dvěma rameny (24). Pacienti byli poté rovnoměrně randomizováni do ramene s nivolumabem a chemoterapií (n = 789), nebo chemoterapií samotnou (n = 792).

Přibližně 60 % pacientů v obou studijních ramenech mělo CPS ≥ 5. Většina pacientů (70 %) pocházela z Asie. Primární nádor byl nejčastěji lokalizován v žaludku (70 %), 16 % mělo adenokarcinom GEJ a 13 % adenokarcinom jícnu. Oba primární cíle byly splněny. Přidání nivolumabu k chemoterapii vedlo u pacientů s CPS ≥ 5 ke statisticky významnému prodloužení mediánu OS o 3,3 měsíce (14,4 měsíce [95% CI, 13,1–16,2] vs. 11,1 měsíce [95% CI, 10,0–12,1]; HR 0,71 [98,4% CI, 0,59–0,86]; p < 0,0001). Stejně tak bylo v rameni s nivolumabem dosaženo prodloužení mediánu PFS o 1,7 měsíce (7,7 měsíce [95% CI 7,0–9,2] vs. 6,0 měsíce [95% CI, 5,6–6,9], HR 0,68 [98% CI 0,56–0,81]; p < 0,0001). Podíl pacientů přeživších jeden rok od zahájení léčby byl numericky vyšší v rameni s nivolumabem (57 % [95% CI 53–62] vs. 46 % [95% CI, 42–51 %]). Benefit byl pozorován napříč předem stanovenými podskupinami. Kompletní remise onemocnění byla dosažena u 12 % pacientů léčených kombinací nivolumabu a chemoterapie a u 7 % pacientů léčených samotnou chemoterapií. Doba trvání léčebné odpovědi byla 9,5 měsíce (95% CI, 8,0–11,4) a 7,0 měsíce (95% CI 5,7–7,9) v rameni s nivolumabem a chemoterapií, respektive chemoterapií samotnou. Alespoň jednu linii následné léčby podstoupilo 38 % pacientů po progresi na léčbě nivolumabem s chemoterapií a 41 % pacientů po progresi na samotné chemoterapii. V obou ramenech byla po progresi na studijní léčbě nejčastěji podána chemoterapie (u 34 % pacientů předléčených nivolumabem s chemoterapií a u 39 % pacientů předléčených nivolumabem). Imunoterapií bylo po selhání kombinace nivolumabu s chemoterapií léčeno 2 % pacientů a po selhání samotné chemoterapie 8 % pacientů.

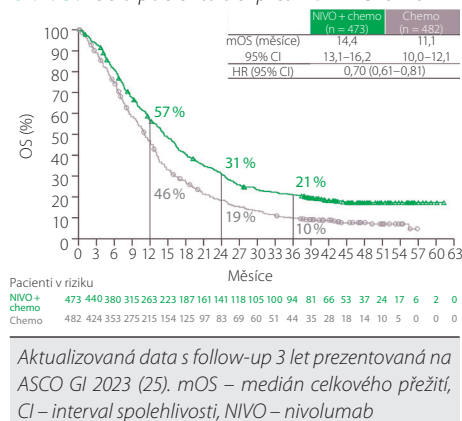
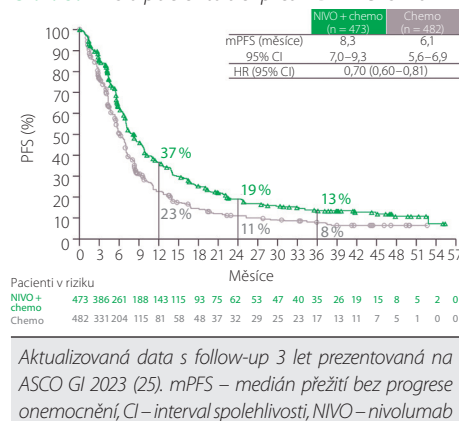
Na letošním kongresu ASCO GI byla prezentována data s tříletým follow-up (25). U pacientů s CPS ≥ 5 bylo potvrzeno statisticky významné prodloužení mediánu OS v rameni s nivolumabem a chemoterapií (14,4 měsíce [95% CI, 13,1–16,2] vs. 11,1 měsíce [95% CI, 10,0–12,1]; HR 0,70 [95% CI, 0,61–0,81]) oproti chemoterapii samotné (Obr. 5). Benefit přidání nivolumabu byl potvrzen ve všech předem stanovených podskupinách. Obzvláště významný byl u podskupiny pacientů s prokázanou mikrosatelitní instabilitou (MSI-H) a CPS ≥ 5, kteří při terapii kombinací nivolumabu a chemoterapie dosáhli mediánu OS 44,8 měsíce. To však s ohledem na všeobecně známou senzitivitu MSI-H tumorů k imunoterapii není nikterak překvapivé (26). Tříletý follow-up dále potvrdil statisticky významné prodloužení mediánu PFS (8,3 měsíce [95% CI 7,0–9,3] vs. 6,1 měsíce [95% CI, 5,6–6,9], HR 0,70 [95% CI 0,60–0,81]; Obr. 6) (25).

Nebyly zaznamenány žádné neočekávané nežádoucí účinky. V obou ramenech byly nejčastějšími komplikacemi léčby nauzea, průjem a periferní neuropatie. Závažnější nežádoucí účinky (grade 3–4) se vyskytly u 59 % pacientů léčených kombinací nivolumabu s chemoterapií a u 44 % pacientů léčených samotnou chemoterapií. Také ukončení léčby z důvodu nežádoucích účinků jakéhokoli stupně bylo častější ve studijním rameni s nivolumabem (36 % vs. 24 %). V souvislosti se studijní léčbou byla zaznamenána čtyři úmrtí (< 1 %) v rameni se samotnou chemoterapií a 16 (2 %) úmrtí v rameni s nivolumabem. Je však nutné dodat, že u sedmi z těchto 16 pacientů bylo úmrtí přisouzeno samotné chemoterapii, u pěti kombinaci nivolumabu s chemoterapií a jen u čtyř pacientů samotnému nivolumabu. Nejčastějšími příčinami úmrtí byly u pacientů

Obr. 4. Design studie CheckMate 649



Počty pacientů při aktualizovaném tříletém follow-up (25). ECOG PS – Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, GEJ – gastroezofageální junkce, IPI – ipilimumab, NIVO – nivolumab, ORR – podíl pacientů s dosažením objektivní léčebné odpovědi, OS – celkové přežití, PFS – přežití bez progresie onemocnění, ROW – státy mimo Asii, USA a Kanadu, XELOX: oxaliplatinu 130 mg/m² IV (D1), capecitabin 1 000 mg/m² PO dvakrát denně (D1–14); FOLFOX: oxaliplatinu 85 mg/m², leukovorin 400 mg/m², 5-FU 400 mg/m² IV (D1), 5-FU 1 200 mg/m²/den IV (D1–2)

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-pozitivních 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 ≥ 5 (27). Pacientů, kteří splňovali podmínku CPS ≥ 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 mikrostředí, expresi nádorových antigenů a molekulárních charakteristikách jednotlivých nádorů (8, 32).

Závěr

Nivolumab prokázal svou účinnost v kombinaci s chemoterapií založenou na platinovém derivátu s fluorpyrimidinem v první linii léčby pokročilého neresekabilního a/nebo metastazujícího SCC jícnu u pacientů s expresí PD-L1 TPS ≥ 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 fluorpyrimidinu 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 ≥ 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 etablován 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) ≥ 1 %, u adenokarcinomu jícnu, GEJ a žaludku exprese PD-L1 na nádorových elementech (combined positive score, CPS) ≥ 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.

4. Uhlenhopp DJ, Then EO, Sunkara T, et al. Epidemiology of esophageal cancer: update in global trends, etiology and risk factors. *Clin J Gastroenterol*. 2020;13(6):1010-1021.
5. Keighley MR. Gastrointestinal cancers in Europe. *Aliment Pharmacol Ther*. 2003;18 Suppl 3:7-30.
6. Ajani JA, Lee J, Sano T, et al. Gastric adenocarcinoma. *Nat Rev Dis Primers*. 2017;3:17036.
7. Chau I, Norman AR, Cunningham D, et al. The impact of primary tumour origins in patients with advanced oesophageal, oesophago-gastric junction and gastric adenocarcinoma--individual patient data from 1775 patients in four randomised controlled trials. *Ann Oncol*. 2009;20(5):885-891.
8. Salem ME, Puccini A, Xiu J, et al. Comparative Molecular Analyses of Esophageal Squamous Cell Carcinoma, Esophageal Adenocarcinoma, and Gastric Adenocarcinoma. *Oncologist*. 2018;23(11):1319-1327.
9. Bang Y-J, 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):687-697.
10. Van Cutsem E, Bang YJ, Feng-Yi F, et al. HER2 screening data from ToGA: targeting HER2 in gastric and gastroesophageal junction cancer. *Gastric Cancer*. 2015;18(3):476-484.
11. Doki Y, Ajani JA, Kato K, et al. Nivolumab Combination Therapy in Advanced Esophageal Squamous-Cell Carcinoma. *NEJM*. 2022;386(5):449-462.
12. Janjigian YY, Shitara K, Moehler M, et al. First-line nivolumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone for advanced gastric, gastro-oesophageal junction, and oesophageal adenocarcinoma (CheckMate 649): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2021;398(10294):27-40.
13. Kato K, Ajani JA, Doki Y, et al. Nivolumab (NIVO) plus chemotherapy (chemo) or ipilimumab (IPI) vs chemo as first-line (1L) treatment for advanced esophageal squamous cell carcinoma (ESCC): 29-month (mo) follow-up from CheckMate 648. *J Clin Oncol*. 2023;41(4_suppl):290-290.
14. Ferrara R, Pilotto S, Caccese M, et al. Do immune checkpoint inhibitors need new studies methodology? *J Thorac Dis*. 2018;10(Suppl 13):S1564-s1580.
15. Grassadonia A, Sperduti I, Vici P, et al. Effect of Gender on the Outcome of Patients Receiving Immune Checkpoint Inhibitors for Advanced Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis of Phase III Randomized Clinical Trials. *J Clin Med*. 2018;7(12).
16. Wu Y, Ju Q, Jia K, et al. Correlation between sex and efficacy of immune checkpoint inhibitors (PD-1 and CTLA-4 inhibitors). *Int J Cancer*. 2018;143(1):45-51.
17. Ma J, Yao Y, Tian Y, et al. Advances in sex disparities for cancer immunotherapy: unveiling the dilemma of Yin and Yang. *Biol Sex Differ*. 2022;13(1):58.
18. Bleiberg H, Conroy T, Paillot B, et al. Randomised phase II study of cisplatin and 5-fluorouracil (5-FU) versus cisplatin alone in advanced squamous cell oesophageal cancer. *Eur J Cancer*. 1997;33(8):1216-1220.
19. Lee SJ, Kim S, Kim M, et al. Capecitabine in combination with either cisplatin or weekly paclitaxel as a first-line treatment for metastatic esophageal squamous cell carcinoma: a randomized phase II study. *BMC Cancer*. 2015;15(693).
20. Kato K, Cho BC, Takahashi M, et al. Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced oesophageal squamous cell carcinoma refractory or intolerant to previous chemotherapy (ATTRACTION-3): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2019;20(11):1506-1517.
21. Obermannová R, Alsina M, Cervantes A, et al. Oesophageal cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2022;33(10):992-1004.
22. Thorén FB, Anderson H, Strannegård Ö. Late divergence of survival curves in cancer immunotherapy trials: interpretation and implications. *Cancer Immunol Immunother*. 2013;62(10):1547-1551.
23. Derks S, van Laarhoven HWM. Can we do without chemotherapy? A perspective on the combinations nivolumab-chemotherapy and nivolumab-ipilimumab in metastatic gastric and esophageal cancer. *Ther Adv Med Oncol*. 2022;14(17588359221142788).
24. Shitara K, Ajani JA, Moehler M, et al. Nivolumab plus chemotherapy or ipilimumab in gastro-oesophageal cancer. *Nature*. 2022;603(7903):942-948.
25. Janjigian YY, Shitara K, Moehler MH, et al. Nivolumab (NIVO) plus chemotherapy (chemo) vs chemo as first-line (1L) treatment for advanced gastric cancer/gastroesophageal junction cancer/esophageal adenocarcinoma (GC/GEJC/EAC): 3-year follow-up from CheckMate 649. *J Clin Oncol*. 2023;41(4_suppl):291-291.
26. Nebot-Bral L, Coutzac C, Kannouche PL, et al. Why is immunotherapy effective (or not) in patients with MSI/MMRD tumors? *Bull Cancer*. 2019;106(2):105-113.
27. Bristol Myers Squibb. Bristol Myers Squibb Receives European Commission Approval for Opdivo (nivolumab) + Chemotherapy for Patients with HER2 Negative, Advanced or Metastatic Gastric, Gastroesophageal Junction or Esophageal Adenocarcinoma [online]. [cit. 20-8-2023]. Available from: <https://news.bms.com/news/details/2021/Bristol-Myers-Squibb-Receives-European-Commission-Approval-for-Opdivo-nivolumab--Chemotherapy-for-Patients-with-HER2-Negative-Advanced-or-Metastatic-Gastric-Gastroesophageal-Junction-or-Esophageal-Adenocarcinoma/default.aspx>
28. Fassan M, Brignola S, Pennelli G, et al. PD-L1 expression in gastroesophageal dysplastic lesions. *Virchows Arch*. 2020;477(1):151-156.
29. Hagi T, Kurokawa Y, Kawabata R, et al. Multicentre biomarker cohort study on the efficacy of nivolumab treatment for gastric cancer. *Br J Cancer*. 2020;123(6):965-972.
30. Lei M, Siemers NO, Pandya D, et al. Analyses of PD-L1 and Inflammatory Gene Expression Association with Efficacy of Nivolumab ± Ipilimumab in Gastric Cancer/Gastroesophageal Junction Cancer. *Clin Cancer Res*. 2021;27(14):3926-3935.
31. Lebbé C, Meyer N, Mortier L, et al. Evaluation of Two Dosing Regimens for Nivolumab in Combination With Ipilimumab in Patients With Advanced Melanoma: Results From the Phase IIIb/IV CheckMate 511 Trial. *J Clin Oncol*. 2019;37(11):867-875.
32. Huang T-X, Fu L. The immune landscape of esophageal cancer. *Cancer Commun*. 2019;39(1):79.