

Dlouhodobá léčebná odpověď na léčbu nivolumabem a chemoterapií u pacientů s adenokarcinodem žaludku a gastroezofageální junkce

Peter Grell

Klinika komplexní onkologické péče, Masarykův onkologický ústav v Brně

Imunoterapie checkpoint inhibitory se poprvé dostala do klinické praxe v roce 2011 a postupně se rozrůstá spektrum typů nádorů, u kterých našla své uplatnění. Od 1. 8. 2023 je v České republice schválena úhrada nivolumabu v kombinaci s chemoterapií i pro HER2-negativní lokálně pokročilý neresekovatelný nebo metastatický adenokarcinom jícnu, gastroezofageální junkce a žaludku s expresí PD-L1 hodnocenou jako CPS (kombinované pozitivní skóre) větší nebo rovným 5. V této indikaci spolu v kombinaci s chemoterapií signifikantně a klinicky významně prodloužil celkové přežití pacientů. Zde prezentujeme kazuistiku dvou pacientů, kteří jako jedni z prvních zahájili tuto léčbu v Masarykově onkologickém ústavu. Oba pacienti léčbu tolerovali výborně a dosáhli ještě lepších výsledků léčby než v registrační studii. V článku se diskutují potenciální faktory, které mohly přispět k efektivitě této léčebné kombinace. Nivolumab se tak stává lékem, který u vybraných pacientů prodlužuje přežití nad jeden rok. Spolu s dalšími léky, které se pravděpodobně brzo také dostanou do klinické praxe (například protilátka proti Claudin 18.2), tak rozšiřují spektrum léčebných možností u tohoto agresivního typu onemocnění.

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

Long-term therapeutic response to treatment with nivolumab and chemotherapy in patients with adenocarcinoma of the stomach and gastro-oesophageal junction

Immunotherapy with checkpoint inhibitors was first introduced in the clinical practice in 2011, and the spectrum of tumour types in which it can be used has been gradually expanding. Since 1st August 2023, nivolumab in combination with chemotherapy has been approved in the Czech Republic also for HER2-negative, locally advanced, unresectable or metastatic adenocarcinoma of the oesophagus, gastro-oesophageal junction, and stomach, with PD-L1 expression assessed as a CPS (combined positive score) greater than or equal to 5. In this indication and in combination with chemotherapy, the drug substantially and clinically significantly prolonged the overall survival of patients. We present case reports of two patients who were among the first to start this treatment at the Masaryk Memorial Cancer Institute. Both patients tolerated the treatment very well and achieved even better treatment results than in the registration study. The article discusses potential factors that may have contributed to the efficacy of this therapeutic combination. Nivolumab is thus becoming a drug that, in selected patients, extends survival beyond one year. Along with other drugs that are also likely to enter the clinical practice soon (e.g., the anti-Claudin 18.2 antibody), this expands the range of treatment options for this aggressive type of disease.

Key words: oesophageal carcinoma, gastro-oesophageal junction carcinoma, gastric carcinoma, immunotherapy, nivolumab, case report.

Úvod

Incidence nádorů žaludku má v České republice naštěstí dlouhodobě klesající trend (dáno především výrazným poklesem inciden-

ce distálních nádorů žaludku v posledních dekádách, hlavně z důvodu dietních změn, lepšího zpracování a uchovávání potravin a eradikaci *H. pylori*). V ČR byl karcinom ža-

ludku v roce 2021 diagnostikován u 1 269 lidí (incidence 12,1 na 100 000 osob) (1). Toto onemocnění je 12. nejčastějším nádorem, u mužů je na 10. a u žen 14. místě. Mortalita v roce 2021

MUDr. Peter Grell, Ph.D.

Klinika komplexní onkologické péče, Masarykův onkologický ústav v Brně
grell@mou.cz

Cit. zkr: Klin Farmakol Farm 2023;37(3):125-129

Článek přijat redakcí: 8. 9. 2023

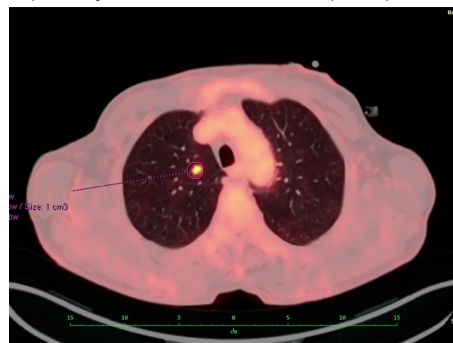
Článek přijat k publikaci: 22. 9. 2023

dosahovala 973 osob (9,3 úmrtí na 100 000 osob), je to 6. nejčastější příčina úmrtí na nádory. Převažuje výskyt u mužů v poměru přibližně 1,6:1. Medián věku v čase diagnózy je 71 let. Nádor žaludku bývá většinou diagnostikován až v pokročilém stadiu, v roce 2021 bylo metastatické onemocnění nově zjištěno u více než 40 % pacientů. Za poslední dvě dekády se zvýšilo zastoupení časných stadií, ale v posledních letech tento poměr stagnuje. Pacienti s metastatickým onemocněním mají výrazně špatnou prognózu a 5 let se dožívá pouze 4 % pacientů. Paliativní chemoterapie jednoznačně prodlužuje celkové přežití (overall survival, OS) a zlepšuje kvalitu života. Základem léčby jsou režimy postavené na platinovém derivátu a fluoropyrimidinu, nejčastěji režim FOLFOX nebo CAPOX. V dalších liniích se používá irinotekan nebo paklitaxel. Po dlouhou dobu (první výsledky studie ToGA byly publikovány v roce 2009) byl trastuzumab jedinou biologickou léčbou, která přinesla benefit v rámci 1. linie léčby (2). Nicméně pouze 10–30 % pacientů je HER2 pozitivních (častěji jsou to pacienti s nádory gastroezofageální junkce a intestinálním typem) (3). V roce 2020 byly publikovány první výsledky studie CheckMate 649, ve které přidání nivolumabu k chemoterapii 1. linie (FOLFOX neb CAPOX) signifikantně prodloužilo celkové přežití u pacientů s adenokarcinomy jícnu, GEJ a žaludku s PD-L1 pozitivitou hodnocenou jako kombinované pozitivní skóre (CPS) větším nebo rovným 5 (4). Od 1. 8. 2023 má tato indikace úhradu i v České republice. V MOÚ tuto léčbu zahájilo doposud 24 pacientů. Zde přinášíme 2 kazuistiky pacientů, kteří zahájili léčbu mezi prvními.

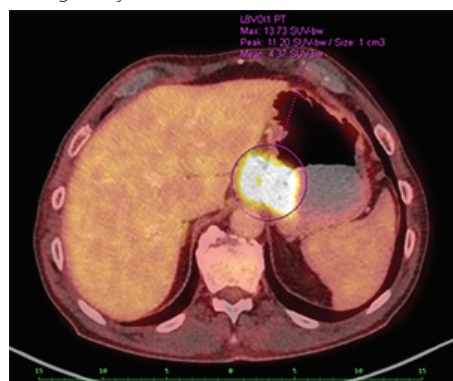
Kazuistika č. 1

Prvním pacientem byl muž narozený v roce 1950. Pacient měl v anamnéze karcinom céka z roku 1996 (III. klinické stadium, po resekci a adjuvantní chemoterapii), který byl v kompletní remisi. V březnu 2022 mu byl zjištěn karcinom gastroezofageální junkce. Pacient anamnesticky udával asi 2 měsíce zhoršující se polykání, zvládal pouze kašovitou stravu. Zhubl přibližně 10 kg za poslední 2 měsíce. Kromě onkologických diagnóz byl pouze po náhradě kyčelních kloubů bilaterálně. Pacient byl bývalý kuřák a 20 let již nekuřil, alkohol

Obr. 1. Vstupní PET/CT vyšetření u pacienta č. 1. Je patrná jedna ze dvou metastáz v pravé plicí



Obr. 2. Vstupní PET/CT vyšetření u pacienta č. 1. Je zachycena nádorová infiltrace v oblasti gastroezofageální junkce



užíval zcela příležitostně. Výkonnostní stav v době diagnózy byl 0 dle ECOG. Dle gastrokopie byla těsně nad kardií patrná tumorózní stenóza jícnu po celém obvodu s ulcerací, hodnoceno jako Siewert typ II. Histologicky se jednalo o dobře diferencovaný adenokarcinom, se strukturami v nepravidelných tubulech a kribriformním uspořádáním, invaze byla přítomná v celém rozsahu i mezi hladkou svalovinou. Barvení prokázalo intraluminální mukoprodukcí. Imunohistochemicky byly nádorové buňky pozitivní CK 8 + 18, zcela negativní byla exprese p53 i p63, proliferace hodnocená expresí Ki-67 byla vysoká 90 %. Bylo doplněno prediktivní vyšetření, které prokázalo, že se jedná o HER2 negativní tumor (imunohistochemie dosahuje hodnoty 0), mismatch repair (MMR) proteiny byly bez absence, tedy jednalo se o MMR proficientní tumor. Exprese PD-L1 dosahovala skóre CPS 25, exprese na nádorových buňkách dosahovala 20 %, to znamená, že hodnocení PD-L1 TPS bylo 20 %. Vstupní PET/CT prokázalo vysokou aktivitu a infiltraci v oblasti GEJ, dále byla patrná lymfadenopatie mediastinálně a 2 metastatická ložiska v pravé plicí. Z nádorových markerů byla zjištěna elevace CEA

Obr. 3. Přeshetření po 9 měsících léčby. Došlo ke kompletní regresi plicních metastáz



Obr. 4. Přeshetření po 9 měsících léčby. Dochází k regresi infiltrace gastroezofageální junkce. Zachycena část stentu zavedeného v jícnu



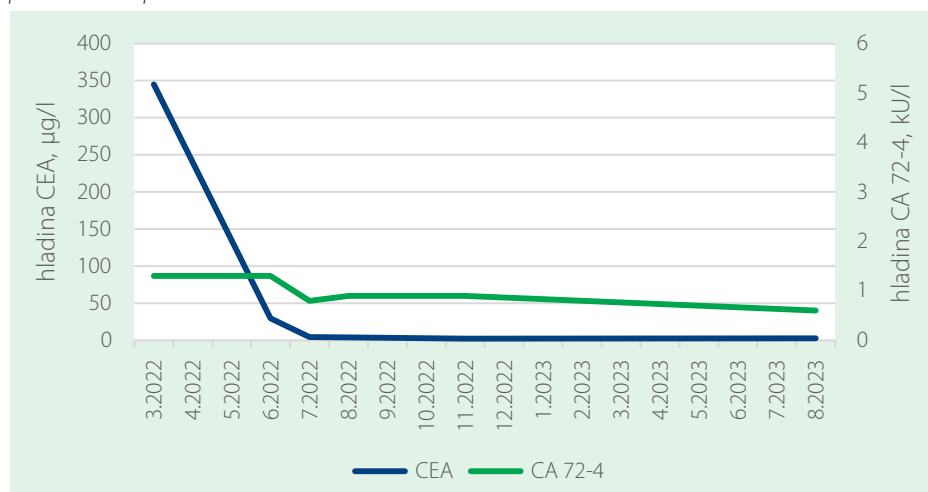
(344,9 µg/l), další markery jako CA 72-4, CA 19-9 nebo CA 125 byly negativní. Pacient byl prezentován na multidisciplinárním týmu pro léčbu gastrointestinálních malignit a vzhledem k metastatickému onemocnění byla indikována systémová terapie. Pacient následně v dubnu 2022 zahájil paliativní chemoterapii režimem modifikovaný FOLFOX6. Vzhledem k pozitivitě PD-L1 byla podána žádost na pojišťovnu ke schválení úhrady pro nivolumab. Druhý cyklus byl podán ještě v režimu samotné chemoterapie. Vzhledem k trvajícím polykacím potížím byl pacientovi zaveden jícnový stent, výkon proběhl bez komplikací, s výrazným klinickým efektem. Pojišťovna do 2 týdnů schválila úhradu nivolumabu, proto od 3. cyklu pacient zahájil léčbu chemoimunoterapií mFOLFOX6 + nivolumab. Léčba byla zvládnuta výborně, v podstatě bez jakýchkoliv nežádoucích účinků. Na prvním přeshetření po 3 měsících byla zjištěna parciální regrese plicních metastáz, dále regrese mediastinální lymfadenopatie a také regrese nádorové infiltrace GEJ. Laboratorně je patrný postupný pokles hladiny CEA (Graf 1). Během léčby došlo k očekávané postupně progredující periferní neuropatii na stupeň 2, proto byla postupně

redukována dávka oxaliplatinu a od 14. cyklu pacient pokračoval v terapii pouze fluorouracilem a nivolumabem. Další CT restaging po 6 měsících prokázal kompletní regresi plicních metastáz a laboratorně došlo k normalizaci CEA. Další CT po 9 měsících potvrdilo kompletní odpověď na plicích a mírné zesílení stěny jícnu nad stentem, kde ale byla histologicky prokázána pouze fibrózní tkáň. Pacient nadále zvládal léčbu bez komplikací, polyká bez potíží, přibral během léčby 11 kg a kvalita života je výborná. Léčba dále probíhá, aktuálně již 17. měsícem. Tedy čas přežití bez progresu onemocnění bude u pacienta více než 17 měsíců.

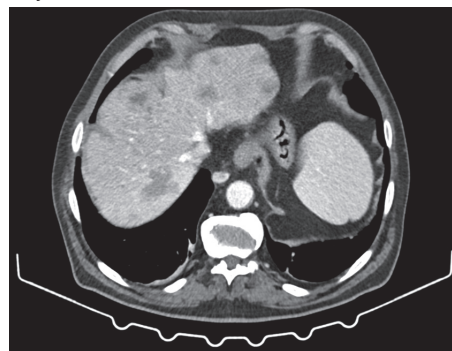
Kazuistika č. 2

Druhým pacientem byl opět muž, rok narození 1949. V únoru 2022 mu byl zjištěn karcinom žaludku. Manifestoval se iniciálně melénou a na gastrokopickém vyšetření byla zjištěna tumorózní infiltrace v oblasti těla žaludku. Je třeba zmínit, že pacient byl po resekci žaludku Billroth II v roce 1977 pro vředovou chorobu žaludku. K dalším jeho komorbiditám patří diabetes mellitus 2. typu na terapii perorálními antidiabetiky. Dále byl po prodělané plicní embolii v roce 2014 a byl léčen s arteriální hypertenzí. Pacient byl nekuřák, alkohol neužíval. Jinak byl pacient v dobrém celkovém stavu, ECOG PS 0, byl bez bolestí, bez polykacích potíží, nehubl. Histologicky z biopsie v okolí vředu bylo zjištěno, že se jednalo o infiltraci tubulárním adenokarcinomem G2. Imunohistochemicky byla difúzně přítomná zvýšená exprese p53 a proliferace hodnocená expresí Ki67 byla 80%. Tumor byl HER2 negativní (imunohistochemie dosahovala hodnoty 0), ostatní prediktory nebylo možné vyšetřit pro nedostatečné zastoupení nádorových buněk ve vzorku. Stagingové vyšetření u pacienta prokázalo rozsáhlé bilobární metastatické postižení jater, lymfadenopatii v okolí žaludku a pankreatu a ojediněle drobné nodularity ve středním laloku pravé plíce. Laboratorně byla přítomna elevace CEA (175 µg/l), CA 19-9 (118 962 kU/l) i CA 72-4 (33 kU/l). Vzhledem k nedostatečné buněčnosti biotického materiálu byla provedena rebiopsie z oblasti jaterních metastáz. V metastáze adenokarcinomu byly nalezeny proficientní MMR proteiny, PD-L1 pozitivita dosahovala hodnotu CPS 5 (TPS bylo hodnoceno 0%),

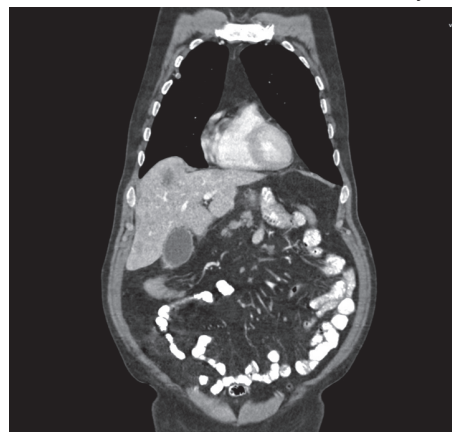
Graf 1. Vývoj hladiny nádorových markerů u pacienta č. 1. Během prvních měsíců bylo dosaženo normalizace hladiny CEA (karcoembryonální antigen), která nadále zůstává v normě. Hladina CA 72-4 byla po celou dobu pod referenčními hodnotami



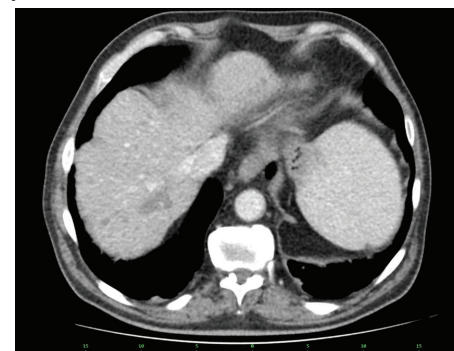
Obr. 5. Vstupní CT vyšetření u pacienta č. 2. Je přítomna mnohočetná nádorová diseminace do jater



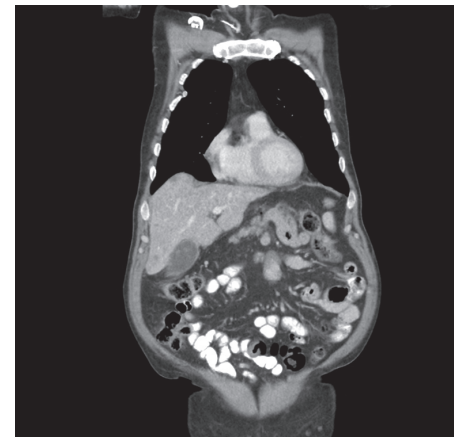
Obr. 6. Vstupní CT vyšetření u pacienta č. 2. Je přítomna mnohočetná nádorová diseminace do jater



Obr. 7. CT přeshetření po 6 měsících léčby u pacienta č. 2. Je přítomna početní a velikostní regrese jaterních metastáz



Obr. 8. CT přeshetření po 6 měsících léčby. Je přítomna početní a velikostní regrese jaterních metastáz



tumor byl pomocí in situ hybridizace negativní pro virus Epstein-Barrové. Pacient vzhledem k nálezů metastatického karcinomu žaludku zahájil systémovou léčbu. Byl zvolen režim modifikovaný FOLFOX6. Pro pozitivitu PD-L1 bylo žádáno o schválení úhrady nivolumabu. Opět do 2 týdnů bylo obdrženo kladné vyjádření a pacient byl od 3. cyklu léčen che-

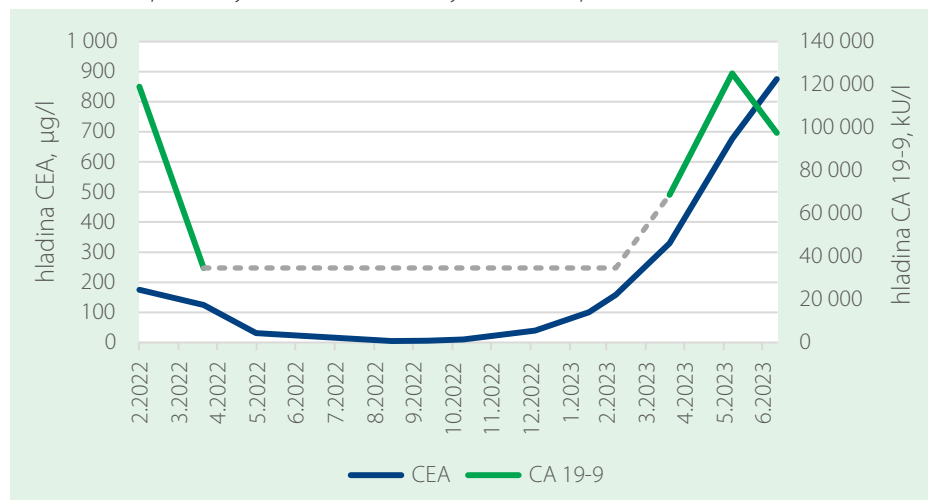
moimunoterapií (pro zajímavost, oba pacienti zahájili chemoimunoterapii ve stejný den a na stejném pokoji). První restaging onemocnění prokázalo stacionární uzliny v okolí žaludku a regresi velikosti i počtu jaterních metastáz. Klesaly všechny nádorové markery. Pacient zvládal léčbu dobře, laboratorně se objevila neutropenie a trombocytopenie G1 a došlo

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 progresie 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 progresie 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 kazuistiku 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 adenokarcinomem 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 progresie 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 progresie 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. Přímý 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 kazuistiku), 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) adenokarcinomem jícnu, GEJ a žaludku. Pravděpodobně i u HER2 pozitivních pacientů (alespoň části) bude vhodné

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 diskriminaci 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 rutině prováděno v běžné klinické praxi a také se vedou diskuse 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 (CLDN18.2) (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 CLDN18.2 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-CLDN18.2 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 adenokarcinomem 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. HER 2 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. Nature. 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.