

Niektoré nové poznatky zo sympózia ASCO GI San Francisco 2018

MUDr. Tomáš Šálek

Národný onkologický ústav, Bratislava

Ani tento rok nebol výnimkou – opäť sa v januári v nádhernom San Franciscu stretli špičkoví odborníci z celého sveta zaoberajúci sa problematikou nádorov tráviaceho systému, aby prezentovali to najdôležitejšie a najnovšie z tejto oblasti.

Onkológia (Bratisl.), 2018;13(1):54-60

Metastatický kolorektálny karcinóm – dMMR/MSI-H

Podľa analýz prezentovaných na sympóziu údaje zo štúdie CheckMate-142 podporujú použitie nivolumabu samostatne alebo v kombinácii s ipilimumabom na liečbu pacientov s predliečeným DNA mismatch repair deficientným (dMMR)/mikrosatelitne instabilným-high (MSI-H) metastatickým kolorektálnym karcinómom (mCRC). Aktualizácia údajov pacientov liečených nivolumabom v monoterapii v štúdiu CheckMate-142 ukázala, že nivolumab poskytoval klinicky významné a trvalé odpovede u 74 liečených pacientov s prehĺbením odpovedí pri dlhšom sledovaní. Päť ďalších pacientov dosiahlo úplnú odpoveď (CR) pri mediáne sledovania 13 a 21 mesiacov. Medián celkového prežívania (OS) sa zatiaľ pri 21-mesačnom sledovaní nedosiahol. Kombinácia nivolumabu a ipilimumabu poskytla trvalý klinický benefit pri mediáne sledovania 13 mesiacov s vysokou mierou objektívnej odpovede (ORR) 55 % a mediánom času trvania odpovede, ktorá sa pri danej dĺžke sledovania nedosiahla. Skupina A pozostávala z 53 pacientov, ktorí dostali ≥ 3 predchádzajúce chemoterapie vrátane fluoropyrimidínu, oxaliplatinu a irinotekanu. Skupina B pozostávala z 21 pacientov, ktorí nedostali predchádzajúcu liečbu so všetkými tromi chemoterapiami. Štyridsať percent celkovej populácie pacientov dostalo ≥ 3 predchádzajúce línie terapie: 70 % v skupine A a 14 % v skupine B. Celkovo 61 % pacientov ukončilo liečbu nivolumabom v čase aktualizovanej analýzy: 58 % v skupine A a 67 % v skupine B. Najčastejším dôvodom prerušenia liečby bola progresia ochorenia (celkovo 42 %, 43 % v skupine A a 38 %

v skupine B). U všetkých 74 pacientov bola ORR za 21 mesiacov 34 % a najlepšia celková odpoveď bola CR v 9 % ($n = 7$), čiastočná odpoveď (PR) na 24 % ($n = 18$), stabilizácia choroby (SD) u 31 % ($n = 23$) a progresia ochorenia (PD) u 30 % ($n = 22$), s mierou kontroly ochorenia (DCR) 62 %. Medián trvania odpovede nebol dosiahnutý a medián trvania SD bol 8,3 mesiaca. Skupina B mala vyšší ORR v porovnaní so skupinou A (52 % vs 26 %) a aj vyššiu frekvenciu CR (14 % oproti 8 %), PR (38 % oproti 19 %) a SD (33 % vs 30 %), ale kratšie stredné trvanie SD (5,3 vs 8,5 mesiaca). Medián času trvania odpovede bol približne 2,8 mesiaca vo všetkých skupinách. Šesťdesiat percent pacientov celkovo malo zníženie nádorovej masy oproti východiskovej hodnote. Medián prežívania bez progresie (PFS) pre celú skupinu bol 6,6 mesiaca; medián PFS bol 4,2 mesiaca v skupine A a nedosiahol sa v skupine B.

Miera OS bola 72 % za 12 mesiacov a 67 % za 18 mesiacov. Dvanásťmesačné miery OS boli 68 % a 81 % v skupinách A a B a 18-mesačné OS boli 66 % a 70 %. Dvadsaťjeden pacientov s najlepšou celkovou odpoveďou PD, ktorí mali zmenšenie alebo stabilizáciu cieľových lézií, prežili najmenej 12 mesiacov. Nivolumab poskytuje trvalé odpovede a kontrolu choroby u predliečených pacientov s metastatickým kolorektálnym karcinómom dMMR/MSI-H a môže byť novou terapiou pre týchto pacientov (1, 2).

Metastatický kolorektálny karcinóm

Na sympóziu sa referovalo aj zistenie, že týždenná stratégia zvyšovania dávky regorafenibu začínajúca

na 80 mg a končiaca na 160 mg bola efektívnejšia ako predtým štandardná počiatočná dávka 160 mg u pacientov s metastatickým kolorektálnym karcinómom (mCRC). Štúdia optimalizácie dávky regorafenibu fázy II (ReDOS) randomizovala pacientov s mCRC na rameno zvyšovania dávky, ktoré začalo dávkou 80 mg denne a týždenne sa zvyšovalo až na 160 mg denne, ak sa nevyskytli žiadne závažné toxické účinky súvisiace s liekom a na rameno s dávkou 160 mg regorafenibu denne. Výsledky ukázali, že medián celkového prežívania (OS) sa zlepšil v ramene s postupným zvyšovaním dávky oproti štandardnému ramenu (9,0 mesiacov vs 5,9 mesiaca, $p = 0,94$). Okrem toho medián prežívania bez progresie (PFS) pre zvyšovanie dávky a štandardné rameno bol 2,5 mesiaca a 2,0 mesiaca. Investigátori poznamenali, že toxicita bola priaznivejšia v ramene zvyšujúcej sa dávky a zlepšili sa aj parametre kvality života. V štúdiu zaradili 123 pacientov a primárny cieľ štúdie bol dosiahnutý. Štúdia bola pozitívna, čo naznačuje, že stratégia eskalácie dávky od 80 mg do 120 mg až 160 mg bola v tomto aspekte lepšia ako fixná dávka 160 mg. Pri stratégii eskalácie dávky bolo prežívanie 9 mesiacov v porovnaní so štandardnou dávkovou stratégiou, kde bolo 6 mesiacov, teda o tri mesiace vyššie ako pri fixnej dávke. Prekvapivo, ak sa podáva najskôr regorafenib a potom cetuximab, rozdiel v prežití je 6 mesiacov a je štatisticky významný. Bude zaujímavé zistiť, či skutočné presunutie regorafenibu do línie pred inhibítormi EGFR môže zlepšiť liečebné výsledky, ako je to aj v japonskej štúdiu Reverse (3).

Metastatický kolorektálny karcinóm RAS divého typu

Podľa zistení štúdie fázy Ib/II prezentovanej na sympóziu sa ukazuje, že kombinácia cetuximabu a pembrolizumabu je u pacientov s metastatickým kolorektálnym karcinómom (mCRC) RAS divého typu dobre tolerovaná. V tejto štúdii bolo zaradených 9 pacientov s mCRC divého typu RAS s výkonnostným statusom ECOG 0 až 2, ktorí dostávali pembrolizumab vo fixnej dávke 200 mg počas troch týždňov so štandardným cetuximabom pri úvodnej dávke 400 mg/m² a nasledovane 250 mg/m² týždenne. Okrem toho sa vykonali korelačné sériové biopsie na začiatku aj za 9 týždňov. Primárnymi cieľmi tejto štúdie bolo preskúmať profil nežiaducich udalostí (AE) kombinácie a odhadnúť mieru objektívnej odpovede (ORR), ako aj šesťmesačné prežívanie bez progresie ochorenia (PFS). Monoterapia s cetuximabom predtým dosiahla medián PFS 4,4 mesiaca a ORR 19,8 %. Investigátori poznamenávajú, že monoklonálna protilátka anti-EGFR, ako je cetuximab, môže mať imunomodulačný účinok vrátane protilátkovo závislej bunkami sprostredkovanvej cytotoxicity. Najčastejšími AE boli xeróza, aknéiformná vyrážka, hypomagnezémia, vracanie a únava. Tretí stupeň toxicity sa vyskytol u troch pacientov s hypomagnezémiou. Pozoroval sa aj raš stupňa 3, urtika, hypokalcémia, zvýšená alkalická fosfatáza a ascites. Z 9 zaradených pacientov bolo u 6 dosiahnuté stabilné ochorenie trvajúce dlhšie ako 16 týždňov. Zistilo sa, že kombinácia cetuximabu a pembrolizumabu bola dobre tolerovaná a je možné ju bezpečne podávať v plných dávkach. Navyše, kontrola ochorenia sa preukázala u väčšiny pacientov. Nasledujúce kroky s touto kombináciou zahŕňajú štúdiu fázy II, v ktorej sa zaregistruje ďalších 33 pacientov (NCT02713373). V tejto štúdii sa posúdi skutočná účinnosť cetuximabu a pembrolizumabu s dvojitými primárnymi koncovými bodmi ORR a PFS v intervale 6 mesiacov. Táto štúdia fázy II v súčasnosti realizuje nábor pacientov s divokým typom RAS, ktorí dostali aspoň jednu predchádzajúcu systémovú terapiu pre metastatické alebo neresekovateľné ochorenie, nie sú predliečení proti EGFR a majú merateľné ochorenie podľa kritérií RECIST 1.1 (4).

Hepatocelulárny karcinóm

Liečba inhibítorom PD-1 pembrolizumabom dosiahla sľubné prežívanie bez progresie ochorenia (PFS) a celkové prežívanie (OS) u pacientov s pokročilým hepatocelulárnym karcinómom (HCC), ktorí boli predliečení sorafenibom. U 105 pacientov zaradených do otvorenej klinickej štúdie fázy II KEYNOTE-224 bola objektívna odpoveď s pembrolizumabom 16,3 % (95 % CI, 9,8 % – 24,9 %) a jedna kompletná odpoveď (CR). Stredná hodnota PFS bola 4,8 mesiaca (95 % CI, 3,4 – 6,6) a medián OS nebol dosiahnutý. Šesťmesačné PFS a OS boli 43,1 % a 77,9 %. Liečba pokračuje u 23 pacientov a monoterapia pembrolizumabom vykazuje veľmi impresívnu protinádorovú aktivitu, čo dokazuje miera odpovede 16,3 %, ale aj PFS u tejto populácie. Sorafenib je štandardnou liečbou prvej línie pre pokročilý HCC. Regorafenib a nivolumab sú jedinými schválenými možnosťami druhej línie u vybraných pacientov s HCC. Regorafenib bol schválený na základe zlepšenia OS v štúdii fázy III, zatiaľ čo nivolumab mal zrýchlené schválenie na základe údajov odpovedi vo fáze I/II štúdie. Fáza III KEYNOTE-240 v súčasnosti posudzuje pembrolizumab u pacientov s predliečeným HCC s primárnym cieľom OS (NCT02702401). Biomarkerová analýza sa uskutoční na tkanivových vzorkách získaných zo štúdie KEYNOTE-224. Vo fáze II štúdie bola účinnosť a bezpečnosť monoterapie pembrolizumabom hodnotená u pacientov s pokročilým HCC triedy Child Pugh A, ktorí zaznamenali rádiografickú progresiu ochorenia počas liečby sorafenibom alebo s intoleranciou na sorafenib a predpokladanou dĺžkou života > 3 mesiace. Z 105 zaradených pacientov bolo 104 liečených pembrolizumabom, 200 mg každé tri týždne počas dvoch rokov alebo do progresie ochorenia, neprijateľnej toxicity, odobratia súhlasu pacientom alebo rozhodnutia investigátora. Odpoveď sa hodnotila každých 9 týždňov podľa kritéria RECIST v1.1. Medián veku bol 68 rokov, 21,2 % bola pozitivita na vírus hepatitídy B (HBV) a 26,0 % bola pozitivita na vírus hepatitídy C (HCV). Približne 79,8 % vysadilo sorafenib pre progresiu ochorenia

a 20,2 % pre intoleranciu. Extrahepatálna choroba bola prítomná v 63,5 %. Okrem ORR 16,3 % bola miera kontroly ochorenia 61,5 % (95 % CI, 51,5 % – 70,9 %). Najlepšou celkovou odpoveďou bola parciálna odpoveď – 15,4 %, CR – 1,0 % a stabilná choroba – 45,2 %. U respondentov bol medián času odpovede 2,1 mesiaca. Približne 94 % pacientov s odpoveďou malo trvanie odpovede ≥ 6 mesiacov a medián trvania odpovede bol 8,2 mesiaca (rozmedzie od 2,3 do 8,3). Odpovede boli pozorované aj u pacientov s infekciou HBV alebo HCV a aj u neinfikovaných pacientov. Miera nežiaducich udalostí súvisiacich s liečbou (TRAE) akéhokoľvek stupňa bola 73,1 %. Najčastejšími TRAE akéhokoľvek stupňa boli pruritus (21,2 %), únava (12,5 %), zvýšená aspartátaminotransferáza (9,6 %) a hnačka (9,6 %). Celkovo 25,0 % pacientov malo stupeň ≥ 3 TRAE a zaznamenalo sa jedno úmrtie súvisiace s liečbou z ulceróznej ezofagitídy. Imunoterapiou indukovaná hepatitída sa vyskytla u troch pacientov (2,9 %). Dlhotrvajúce odpovede navodené pembrolizumabom sa ukazujú ako veľmi sľubné (5).

Pokročilý hepatocelulárny karcinóm

Podľa zistení zo štúdie CELESTIAL III liečba kabozantinibom zlepšila medián celkového prežívania (OS) o 2,2 mesiaca v porovnaní s placebom u pacientov s predtým liečeným pokročilým hepatocelulárnym karcinómom (HCC). V dvojito zaslepenej štúdii bol medián celkového prežívania pri kabozantinibe 10,2 mesiaca s v porovnaní s 8,0 mesiacmi v skupine s placebom, čo predstavuje 24 % zníženie rizika úmrtia (HR, 0,76, 95 % CI, 0,63 – 0,92, p = 0,0049). Stredné prežívanie bez progresie (PFS) s kabozantinibom bolo 5,2 mesiaca v porovnaní s 1,9 mesiaca pri placebe, čo bolo 56 % zníženie rizika progresie alebo úmrtia s cieľovou terapiou (HR, 0,44, 95 % CI, 0,36 – 0,52 p < 0,0001). Preparát je už schválený ako liečba u pacientov s karcinómom obličkových buniek a medulárneho karcinómu štítnej žľazy. Klinicky významný prínos v celkovom prežívaní a prežívaní bez progresie v štúdii CELESTIAL naznačujú, že kabozantinib by sa mohol stať dôležitou súčasťou liečby pre týchto pacientov.

V štúdií CELESTIAL bolo 707 pacientov randomizovaných v pomere 2 : 1 na ramedo kabozantinibu v dávke 60 mg denne ($n = 470$) alebo placebo ($n = 237$). Všetci pacienti mali stav výkonnosti ECOG 0 alebo 1, skóre Child-Pugh A a progredovali na predchádzajúcej systémovej terapii pokročilého HCC, pričom 70 % dostalo len predchádzajúci sorafenib. Pacienti boli stratifikovaní na základe etiológie ochorenia, geografickej oblasti a prítomnosti extrahepatického rozšírenia (EHS) a/alebo makrovaskulárnej invázie (MVI). Základné charakteristiky boli vyvážené medzi ramenami. Celkovo bol priemerný vek 64 rokov a 82 % mužov. Východiskové etiológie zahŕňali infekciu vírusu hepatitídy B (38 %) a infekciu vírusom hepatitídy C (24 %). Viac ako tri štvrtiny pacientov malo EHS (78 %) a 30 % MVI, pričom 27 % pacientov malo obe. Štvrtina pacientov bola zaradená do Ázie (25 %) a 27 % dostalo dve predchádzajúce systémové terapie. Pri kritériách RECIST 1.1 bola miera objektívnej odpovede (ORR) 4 % s kabozantinibom v porovnaní s 0,4 % s placebom ($p = 0,0086$). Pri zaradení pacientov so stabilným ochorením bola miera kontroly ochorenia s inhibítorom multikinázy 64 % v porovnaní s 33 % v prípade placebo. V analýze podskupiny tých, ktorí dostali iba predchádzajúci sorafenib pre pokročilý HCC, bol medián OS s kabozantinibom 11,3 mesiaca v porovnaní s 7,2 mesiaca pri placebe (HR, 0,70; 95 % CI, 0,55 – 0,88). Stredná hodnota PFS v tejto skupine bola 5,5 mesiaca (HR, 0,40; 95 % CI, 0,32 – 0,50) v porovnaní s 1,9 mesiaca s placebom. Väčšina pacientov prerušila liečbu pre AE s kabozantinibom (16 %) verus placebo (3 %). Najčastejšie nežiaduce udalosti stupňa 3/4 s kabozantinibom vs placebo boli palmárno-plantárna erytrodyestézia (17 % vs 0 %), hypertenzia (16 % vs 2 %), zvýšená aspartátaminotransferáza (12 % vs 7 %), únava (10 % oproti 4 %) a hnačka (10 % oproti 2 %). V porovnaní s placebom bol vyšší výskyt AE stupňa 5 v ramene s kabozantinibom. Celkovo bolo 6 pacientov s AE stupňa 5 v ramene s kabozantinibom, ktoré zahŕňali zlyhanie pečene, esofagobronchiálnu fistulu, trombózu portálnej žily, krvácanie z horného gastrointestinálneho traktu, pľúcnu embóliu a hepatorenálny syndróm. Jeden

pacient v skupine s placebom zomrel na zlyhanie pečene. V októbri 2017 spoločnosť Exelixis oznámila, že nezávislý monitorovací výbor odporučil ukončenie štúdie o účinnosti po preskúmaní druhej plánovanej priebežnej analýzy, pretože hodnota p pre OS sa dosiahla pri $p \leq 0,021$, ktorá bola plánovaná na zastavenie štúdie pre efektivitu. Kabozantinib dostal označenie lieku pre „orphan“ ochorenia pre pokročilý HCC, ktoré udeľuje FDA na liečbu určenú na choroby s menej ako 200 000-ročnou incidenciou (6).

Intrahepatálny cholangiokarcinóm

Podľa predbežných údajov zo „single-center“ štúdie kombinácia lenvatinibu s inhibítormi PD-1 sa ukazuje sľubnou terapiou u pacientov s pokročilým intrahepatálnym cholangiokarcinómom (ICC). Keď sa lenvatinib kombinoval s pembrolizumabom alebo nivolumabom u 14 pacientov, ktorí dostali predchádzajúcu onkologickú liečbu, medián prežitia bez progresie bol (PFS) 5,0 mesiaca. Pacienti s nádormi s vysokou mikrosatelitovou nestabilitou (MSI) a mikrosatelitovou stabilitou (MSS) získali pri kombinácii jasný klinický benefit. Väčšia masa nádoru korelovala s lepšou terapeutickou odpoveďou a dlhším PFS. ICC je typicky diagnostikovaný v pokročilom štádiu, ktoré znamená zlú prognózu. Lenvatinib je multikinázový inhibítor, ktorý je cieleľný na VEGFR 1-3, FGFR 1-4 a iné kinázy. Do štúdie boli zaradení pacienti s pokročilým ICC, najmenej jednou merateľnou léziou RECIST a progresiou ochorenia po predchádzajúcej protinádorovej liečbe. Trinásť zo 14 pacientov malo aspoň dve predchádzajúce línie liečby. Všetci boli liečení lenvatinibom v dávke 10 mg/deň perorálne plus buď pembrolizumab v dávke 200 mg IV každé tri týždne ($n = 10$) alebo nivolumab v dávke 140 mg IV každé dva týždne ($n = 4$). Primárne ciele zahŕňali PFS, mieru objektívnej odpovede (ORR) a mieru kontroly choroby (DCR) meranú podľa kritérií RECIST v1.1. Priemerný vek pacientov bol 49 rokov, 50 % pacientov malo stav výkonnosti ECOG 0 alebo 1 a 50 % malo stav výkonnosti ECOG 2 alebo 3. Sedemdesiatdeväť percent malo jednu pozitívnu lymfatickú uzlinu a 28 % malo zvýšený sé-

rový bilirubín. Tri pacientky (21 %) mali infekciu vírusom hepatitídy B. U desiatich pacientov sa uskutočnilo cieleľné „next generation“ sekvenčné sledovanie 450 klinicky aktivovateľných génov alebo „cancer driver“ génov, aby sa stanovilo zaťaženie nádorových mutácií, stav nestability mikrosatelitu a genómový mutačný profil. Jedenásť (79 %) pacientov malo MSS a 1 (7 %) malo nádory MSI-H, u ostatných dvoch pacientov bol stav neznámy. Hodnota ORR bola 21,4 %, pozostávajúca z troch parciálnych odpovedí (PR). Jedenásť (79 %) pacientov malo stabilné ochorenie, hodnota DCR bola 93 %. U 14 pacientov došlo k zmenšeniu nádoru – u 8 z 10, ktorí dostávali pembrolizumab a traja zo štyroch pacientov, ktorí dostávali nivolumab. Lenvatinib plus inhibítor PD-1 bol dobre tolerovaný, dokonca aj u skupiny pacientov v neskorom klinickom štádiu so zlou funkciou pečene. Najčastejšie nežiaduce udalosti boli hypertenzia u 77 %, zvýšenie hladiny aminotransferázy (56 %) a únava (49 %). Boli hlásené tri nežiaduce udalosti 3. stupňa: jeden hypotýroidizmus, jeden pleurálny výpotok a jedno krvácanie z horného gastrointestinálneho traktu. Neboli zaznamenané žiadne nežiaduce udalosti stupňa 4. Uvedené zistenia podporujú klinické skúšanie s väčšou veľkosťou súboru na posúdenie celkového prežitia (7).

Lokálne pokročilý karcinóm pankreasu

Podľa aktualizovaných zistení z klinickej štúdie fázy II LAPACT indukčná liečba s nab-paklitaxelom a gemcitabínom preukázala čas do zlyhania liečby (TTF) 8,8 mesiaca (90 % CI, 6,67 – 9,82) u pacientov s novodiagnostikovaným lokálne pokročilým karcinómom pankreasu. V jednoramennej medzinárodnej štúdií režim nab-paklitaxel dosiahol objektívnu mieru odpovede 32 %. Celková miera kontroly ochorenia (DCR) bola 77,6 %. Medián prežitia bez progresie bol 10,8 mesiaca (90 % CI, 9,26 – 11,63) s kombináciou a celková 12-mesačná miera prežitia bola 72 % (90 % CI, 64,5 % – 78,9 %). Výsledky tejto štúdie sú povzbudivé, pretože ukazujú, že indukčná liečba má potenciál dosiahnuť kontrolu ochorenia pri

týchto lokálne pokročilých nádoroch. Štúdia zahŕňala 106 pacientov so stredným vekom 65 rokov s lokálne pokročilým karcinómom pankreasu. Indukčná terapia bola nab-paklitaxel v dávke 125 mg/m² plus gemcitabín v dávke 1 000 mg/m² v dňoch 1, 8 a 15 28-dňového cyklu počas 6 cyklov. Všetci pacienti neboli predliečení pre rakovinu pankreasu a boli klasifikovaní ako nerezekabilní. Po indukčnej fáze bolo pacientom ponúknuté pokračovanie nab-paklitaxelu/gemcitabínu alebo prechod na inú liečbu. Primárnym cieľom štúdie bol TTF s cieľom dosiahnuť medián 6,6 mesiaca. Všetky odpovede v štúdiu boli parciálne odpovede. Stabilizácia ochorenia (SD) pre ≥ 16 týždňov bola 44,9 % a 32,7 % pacientov malo stabilné ochorenie počas ≥ 24 týždňov. ≥ 16 -týždňový DCR bol 77,6 % a ≥ 24 -týždňový DCR bol 65,4 %. Všetkých 6 cyklov indukčnej liečby bolo podaných u 57,5 % pacientov. Celkovo 15 % pacientov pokračovalo po následnej chirurgickej resekcií v liečbe daným režimom. Tí, ktorí dokončili indukciu, ale neboli operovaní, pokračovali v chemorádioterapii (16 %) alebo v podávaní nab-paklitaxelu a gemcitabínu (11 %). U tých, ktorí nedokončili indukčnú liečbu, boli najčastejšie príčiny prerušenia liečby nežiaduce udalosti (n = 20), progresia ochorenia (n = 8), porušenie protokolu (n = 5) rozhodnutie lekára (n = 6), úmrtia (n = 2) a iné príčiny (n = 4). Najčastejšie pozorované stupne ≥ 3 nežiaducich účinkov vznikajúcich v liečbe boli neutropénia (42 %), anémia (11 %), únava (10 %), trombocytopenia (7,5 %), periférna senzorická neuropatia (3,8 %), hnačka (3,8 %) a febrilná neutropénia (3,8 %). Zistenia z LAPACT ponúkajú prehľad o možnostiach liečby s nab-paklitaxelom u lokálne pokročilých pacientov s rakovinou pankreasu takmer s 9-mesačným časom do zlyhania liečby. Niekoľko ďalších štúdií naďalej hodnotí nab-paklitaxel u pacientov s rakovinou pankreasu. V tejto indikácii sa skúma v kombinácii s viac ako 50 ďalšími látkami v rámci 130 klinických štúdií. Najdôležitejšie je, že v štúdiu fázy III APACT skúmajúcej adjuvantný nab-paklitaxel/gemcitabín v porovnaní so samotným gemcitabínom sa nedávno ukončil nábor 866 účastníkov.

Počiatočné zistenia z tejto otvorenej štúdie sa očakávajú začiatkom roka 2019 (8).

Prekancerózne a rakovinové lézie

Podľa výsledkov prospektívnej štúdie CellMax biomimetická platforma (CMx), nový test cirkulujúcich nádorových buniek (CTC) má 84 % až 88 % presnosť pri detekcii prekancerózných a rakovinových kolorektálnych lézií. V štúdiu so 620 pacientmi bola citlivosť testu na detekciu prekancerózných lézií 76,6 % (95 % CI, 67,9 % – 83,5 %) a 86,9 % (95 % CI, 82,8 % – 90,1 %) na detekciu štádií I až IV kolorektálneho karcinómu (CRC). Špecifita testu bola 97,3 % (95 % CI, 93,7 % – 98,8 %) vo všetkých skupinách pacientov, čo naznačuje pravdepodobnosť menej ako 3 % potenciálnych falošných pozitívnych výsledkov. Štúdia je prvou, ktorá preukázala vysokú senzitivitu CTC testu pri detekcii prekancerózných lézií, keďže predchádzajúce štúdie mali tendenciu identifikovať rakovinu až v neskoršom štádiu. Okrem toho autori štúdie poznamenali, že presnosť testu CTC bola vyššia ako presnosť vyšetrenia okultného krvného testovania stolice. Test CMx pozostáva z biomimetického mikrofluidického čipu potiahnutého s dvojvrstvom lipidovým obalom na zachytenie CTC. CMx, ktorý vyžaduje 2 ml periférnej plnej krvi, dokáže zistiť 1 CTC na miliardu krviniek, čo je dostatočné na diagnostiku prekancerózných lézií. Vo väčšine prípadov je rakovina v počiatočnom štádiu ekvivalentná 10 CTC na miliardu buniek a rakovina v neskoršom štádiu predstavuje viac ako 100 CTC na miliardu krviniek. Klinická štúdia pozostávala zo 620 jedincov vo veku nad 20 rokov, z ktorých 438 malo adenomatózne polypy alebo diagnostikované štádiá I až IV CRC. Z týchto jedincov malo 111 prekancerózne lézie a 327 CRC. Ďalších 182 jedincov, ktorí podstúpili rutinné kolonoskopie, bolo zaradených ako zdravé kontroly. Výsledky testu boli porovnané s výsledkami kolonoskopie a biopsie. Presnosť testu, ktorá bola stanovená senzitivitou a špecifitou, bola 87 % u všetkých pacientov. Pre pacientov s prekanceróznymi léziami bola presnosť 84 % a u pacientov s rakovinový-

mi léziami to bolo 88 %. Ak pacient mal pozitívny výsledok CTC, bola potrebná kolonoskopia. Ďalšia štúdia je plánovaná na potvrdenie výsledkov testu u celkovej populácie na Taiwane, ako aj v Spojených štátoch a aj pri iných typoch solídnych nádorov (9).

Gastrointestinálne stromálne nádory

Nivolumab samostatne a v kombinácii s ipilimumabom indukuje odpovede u pacientov s ťažko predliečeným gastrointestinálnym stromálnym nádorom (GIST) podľa výsledkov prezentovaných na kongrese. Údaje z prvých 14 pacientov zaradených do randomizovanej štúdie fázy II preukázali stabilnú chorobu (SD) ako najlepšiu odpoveď u troch zo 7 pacientov liečených monoterapiou nivolumabom a jednu čiastočnú odpoveď a dve SD u pacientov, ktorí dostávali nivolumab aj ipilimumab. Do štúdie s otvorenou paralelnou skupinou bolo plánovaných 40 pacientov (20 pacientov v každom ramene). Prežitie bez progresie u pacientov s nivolumabom bolo 8,6 týždňa a 9,86 týždňa v ramene s nivolumabom a ipilimumabom. Únava, artralgia, pruritus a vyrážka boli hlavnými nežiaducimi účinkami súvisiacimi s liečbou. Päť zo 14 pacientov bolo liečených dlhšie ako 6 mesiacov. Predpokladá sa, že sekundárne mutácie v KIT a PDGFRa spôsobujú rezistenciu proti inhibítorom tyrozínkinázy (TKI). Všetkých 14 pacientov malo pokročilý GIST, stredný počet terapií, ktorými boli predliečení, bol 4. V štúdiu boli pacienti s progredujúcim/metastatickým GIST-om a výkonnostným stavom ECOG 0 alebo 1, ktorí progredovali na liečbu imatinibom, randomizovaní buď na liečbu nivolumabom (240 mg každé dva týždne) samotným, alebo nivolumabom a ipilimumabom (1 mg/kg každých 6 týždňov) až do dvoch rokov. Primárnym koncovým ukazovateľom bola miera objektívnej odpovede podľa kritérií RECIST 1.1. Klinický benefit v každej skupine bol 42,8 %. Priemerný PFS bol 15,3 týždňa v ramene s nivolumabom a 18 týždňov v ramene s kombináciou. Nežiaduce udalosti súvisiace s nivolumabom zahŕňali únavu (26,3 %), pruritus (15,8 %), artralgia (10,5 %) a vyrážku (10,5 %). Najčastejšie nežiaduce udalosti súvisia-

ce s ipilimumabom boli vyrážka (21,1 %), artralgia (10,5 %) a pruritus (10,5 %). Jeden pacient v ramene s nivolumabom mal únavu 3. stupňa. Nežiaduce účinky stupňa 3 súvisiace s ipilimumabom zahŕňali každý prípad hnačky a slabosti. U všetkých pacientov boli realizované biopsie pred liečbou a pre korelačnú analýzu sa odoberali vzorky krvi (10).

HER2 negatívny karcinóm žalúdka

V štúdií RAINFALL fázy III pridanie ramucirumabu do štandardnej chemoterapie prvej línie významne zlepšilo prežívanie bez progresie (PFS), ktoré bolo hodnotené skúšajúcim, v porovnaní s chemoterapiou plus placebo u pacientov bez predchádzajúcej liečby s HER2-negatívnym karcinómom žalúdka. Pridanie ramucirumabu však nezlepšilo sekundárny cieľ štúdie celkové prežitie (OS). V študovanej populácii bol medián PFS 5,85 mesiaca u pacientov randomizovaných na ramucirumab s cisplatinou plus kapecitabín (alebo IV 5-fluorouracil pre pacientov, ktorí neboli schopní prehltať kapecitabín) v porovnaní s 5,55 mesiaca u pacientov randomizovaných na chemoterapiu plus placebo (HR, 0,75, $p = 0,0024$). Medián OS bol 11,17 mesiaca v ramene ramucirumabu a 10,74 mesiaca v skupine s placebom (HR, 0,96; $p = 0,68$). Vzhľadom na tieto údaje by ramucirumab nemal v prvej línii nahradiť existujúcu štandardnú terapiu. Ramucirumab významne zlepšil medián OS v druhej línii v dvoch predchádzajúcich randomizovaných placebom kontrolovaných štúdiách (REGARD2 a RAINBOW3) u pacientov s pokročilým adenokarcinómom žalúdka alebo gastroezofageálnej junkcie. Z tohto dôvodu RAINFALL randomizoval v pomere 1:1 645 pacientov s HER2-negatívnym karcinómom žalúdka so stavom výkonnosti ECOG 0 alebo 1 na placebo plus cisplatinu plus kapecitabín každé tri týždne alebo rovnaký režim chemoterapie s pridaním ramucirumabu, 8 mg/kg v deň 1 a 8 cyklu. Liečba pokračovala až do progresie ochorenia alebo netolerovateľnej toxicity. Podľa údajov zo 6. novembra 2017 bol študovaný liek prerušený v 96 % ramene s ramucirumabom a v 97 % s placebom, pričom najčastejším dôvodom bola progresia ochorenia (60 % a 70 % v dvoch ramenách). Liečebné ramená boli dobre vyvá-

žené z hľadiska veku, pohlavia, etnického pôvodu, stavu výkonnosti a umiestnenia primárneho nádoru. Stredný vek pacientov bol 60 rokov v ramene ramucirumabu a 62 v skupine s placebom. Tridsaťpäť percent pacientov v skupine s placebom malo počas troch mesiacov pred vstupom do štúdie stratu hmotnosti ≥ 10 % v porovnaní s 27 % v ramene s ramucirumabom. Peritoneálne metastázy boli prítomné v 40 % skupine s ramucirumabom a 35 % v skupine s placebom. Medián PFS medzi prvými 508 zaradenými pacientmi bol 5,72 mesiaca v ramene ramucirumabu a 5,39 mesiaca v placebo ramene (HR, 0,75, $p = 0,01$); toto zlepšenie PFS pretrvávalo v celej skupine so 645 pacientmi. Objektívna miera odpovede bola podobná medzi dvoma skupinami u 41 % v ramene ramucirumabu a 36 % v skupine s placebom ($p = .17$). Kontrola ochorenia bola takisto podobná, 82 % a 77 % ($p = .10$). Stredný počet cyklov liečby bol 6 v každom ramene, trvanie liečby bolo 19,0 a 18,8 týždňa u pacientov liečených ramucirumabom a placebom a relatívna intenzita dávky prevyšovala 90 % v každom ramene. Miera úmrtí spôsobená nežiaducimi udalosťami bola podobná v oboch ramenách u 5,6 % u pacientov randomizovaných na ramucirumab a 4,8 % v skupine s placebom. Nežiaduce udalosti vyskytujúce sa v liečbe boli podobné v oboch ramenách, s častejším syndrómom ruky a nohy (31 % vs 20 %), trombocytopéniou (34 % vs 19 %) a zníženou chuťou do jedla (41 % vs 32 %) v ramene ramucirumabu. Frekvencia febrilnej neutropénie bola mierne vyššia v skupine s placebom (5,1 % oproti 3,7 %). Ako sa očakávalo, nežiaduce udalosti súvisiace s inhibíciou VEGF sa vyskytli s vyššou frekvenciou v ramene ramucirumabu vrátane stupňa ≥ 3 hypertenzie (9,9 % oproti 1,6 %). Aplikácia onkologickej liečby po ukončení štúdie bola podobná medzi skupinami, 46 % v ramene ramucirumabu a 51 % v skupine s placebom. Ramucirumab po štúdií dostávalo 12 % v ramene ramucirumabu a 17 % v ramene s placebom. V prieskumnej analýze vplyvu post-liečby ramucirumabom na OS merané od začiatku liečby prvej línie sa ukazuje, že pacienti, ktorí dostali ramucirumab po ukončení štúdie, mali dlhšie prežívanie. Konkrétne pacienti, ktorí boli randomizovaní do prvej línie ramucirumabu, ktorí

potom pokračovali v štúdií po liečbe ramucirumabom, mali medián OS 16,2 mesiaca, zatiaľ čo pacienti randomizovaní na placebo, ktorí nedostávali ramucirumab po štúdií, mali medián OS 13,0 mesiacov. Pri meraní od začiatku liečby druhej línie mali pacienti, ktorí dostali po štúdií liečbu na báze ramucirumabu, stredný čas OS 7,7 až 8,8 mesiaca, v porovnaní s 6,5 až 6,7 mesiaca u pacientov, ktorých liečba po skončení štúdie nezahŕňala ramucirumab. Okrem finančných otázok je ďalšou otázkou z údajov štúdie RAINFALL, či pokračovať v liečbe ramucirumabom v druhej línii, ak sa ramucirumab používal v prvej línii. Údaje o kvalite života ešte neboli zverejnené. Ramucirumab plus chemoterapia nenahradi súčasný štandard dvoj- alebo trojkombinácie s 5-FU alebo platínovým derivátom v prvej línii (11, 12, 13).

HER2 pozitívny karcinóm žalúdka

V súlade s pokračujúcou štúdiou fázy I nový skúmaný konjugát protilátok trastuzumab deruxtekán (DS-8201a) preukázal sľubnú protinádorovú účinnosť u pacientov s karcinómom žalúdka s HER2 pozitivitou s ťažkým preliečením v súlade s pokračujúcou štúdiou fázy I. V prvej humánnej štúdií sa potvrdila miera objektívnej odpovede (ORR) podľa kritérií RECIST v1.1 45,5 % a miera kontroly choroby (DCR) 81,8 % u 44 hodnotiteľných pacientov. Z 23 pacientov, ktorí dostali predchádzajúcu liečbu irinotekanom, boli ORR a DCR 43,5 % a 82,6 %. Profil toxicity bol zvládnuteľný. Rakovina žalúdka sa ťažko lieči pre jej molekulárnu zložitosť a v súčasnosti neexistujú žiadne HER2 ciele terapie alebo konjugáty protilátka – liečivo schválené pre HER2 pozitívny pokročilý karcinóm žalúdka, ktorý progredoval pri liečbe trastuzumabom. Tieto výsledky fázy I sú povzbudzivé a demonštrujú dôležitosť pokračovania v štúdiu potenciálu DS-8201 pri liečbe HER2 pozitívneho karcinómu žalúdka. V súčasnosti prebieha pilotná štúdia fázy II. Trastuzumab je jediná liečba zameraná na HER2, ktorá demonštruje prínos celkového prežitia (OS) u pacientov s HER2 pozitívnym karcinómom žalúdka. Predchádzajúce klinické štúdie s novšími terapeutikami zameranými na HER2 s trastuzumab emtansínom a lapatinibom

nedokázali významne zlepšiť OS v porovnaní so štandardnou chemoterapiou. Trastuzumab deruxtekán má dávku inhibítora topoizomerázy I a vysoký pomer medzi liečivom a protilátkou (DAR) 7 až 8. Vysoký DAR a permeabilná užitočná dávka môže viesť k silnejšej protinádorovej aktivite v heterogénnom mikroprostredí nádorov a pri nízkej expresii HER2. V čase hodnotenia údajov na prezentáciu bolo 45 pacientov s adenokarcinómom žalúdka alebo gastroezofageálneho spojenia liečených trastuzumabom deruxtekánom v dávke 5,4 alebo 6,4 mg/kg. Štyria boli zaradení do fázy eskalácie dávky (časť 1) – 3 dávka 5,4 mg/kg a 1 s 6,4 mg/kg. V časti 2 štúdie bolo 17 pacientov s dávkou 5,4 mg/kg a 24 so 6,4 mg/kg. Medián veku pacientov bol 68 rokov; 73,3 % malo výkonnostný stav podľa ECOG 0 a 26,7 % malo stav výkonnosti ECOG 1. HER2 pozitívne nádory malo 43 z 44 hodnotiteľných pacientov. Expresia HER2 bola imunohistochemicky 3+ u 80 % pacientov. Viac ako jedna štvrtina (26,7 %) pacientov dostávala 5 alebo viac predchádzajúcich režimov. Štyridsaťštyri zo 45 pacientov malo predchádzajúci trastuzumab a 24 (53,3 %) dostalo predtým irinotekan. Stredný počet línii liečby bol 3. Medián prežitia bez progresie bol 5,8 mesiaca v celkovej hodnotenej populácii a 4,1 mesiaca u pacientov liečených irinotekanom. Medián trvania odpovede bol 7 mesiacov u celej populácie a 6,9 mesiaca u pacientov s predchádzajúcou expozíciou irinotekanom. U prevažnej časti (83 %) pacientov sa zaznamenalo zmenšenie nádoru. Najčastejšie nežiaduce udalosti vyskytujúce sa vo väčšine prípadov (TEAE) boli stupňa 3 alebo nižšie. Štyria pacienti mali stupeň 3 nehematologickú TEAE; 1 nauzea a 3 znížená chuť do jedla. Najčastejšími nehematologickými TEAE boli celková nevoľnosť (71 %), znížená chuť do jedla (64,4 %), zápcha (31,1 %), vracanie (22,2 %), hnačka (22,2 %) a pyrexia (22,2 %). Hematologické TEAE akéhokoľvek stupňa zahŕňali anémiu u 35,6 % pacientov, trombocytopeniu 33,3 %, leukopéniu 33,3 % a neutropéniu 28,9 %. Traja pacienti prerušili liečbu pre TEAE (pneumónia, znížená chuť do jedla a pneumonitída). Iné nežiaduce udalosti zahŕňali jeden prípad stupňa 2 poklesu ejekčnej frakcie a dva potenciálne prípady intersticiálnej pľúcnej

choroby, ktoré je potrebné potvrdiť nezávislým rozhodcovským výborom. Sľubné údaje o bezpečnosti a účinnosti podporujú kľúčovú štúdiu fázy II s názvom DESTINY-Gastric01, v ktorej sa skúma účinnosť a bezpečnosť trastuzumab deruxtekánu u pacientov s neresekovateľným a/alebo metastatickým karcinómom žalúdka exprimujúcim HER2, ktorý progreduje po dvoch líniiach predchádzajúcej terapie (14).

Adenokarcinóm žalúdka alebo gastroezofageálnej junkcie

Podľa zistení zo štúdie fázy Ia/b kombinácia inhibítora VEGFR-2 ramucirumabu a anti-PD-L1 preparátu durvalumabu preukázala protinádorovú aktivitu u pacientov s predliečeným pokročilým adenokarcinómom žalúdka alebo gastroezofageálnej junkcie (GEJ). Je to prebiehajúca štúdia s viacerými skupinami, ktorá sleduje pacientov s predchádzajúcou progresiou na jednej alebo dvoch líniiach systémovej liečby, s merateľným ochorením a východiskovým nádorovým tkanivom (NCT02572687). Pacienti v nej dostávali 8 mg ramucirumabu a 750 mg durvalumabu, intravenózne, každé dva týždne v 28-dňovom cykle. Primárnym cieľom tejto štúdie bolo posúdiť bezpečnosť a znášanlivosť kombinácie. Investigátori poznamenali, že expresia PD-L1 sa hodnotila pomocou stavu imunohistochemie SPS-263. Stredný vek pacientov bol 55 rokov, pričom 69 % z 29 liečených pacientov boli muži. Z týchto pacientov 48 % exprimovalo PD-L1 ≥ 25 % v nádorových alebo imunitných bunkách a 3,5 % boli nádory s vysokou MSI. Sedemdesiatdva percent pacientov dostalo režim ako liečbu druhej línie pre pokročilé ochorenie. Existujú predklinické dôkazy, ktoré naznačujú, že blokátory VEGFR-2 a dráhy PD-1/PD-L1 indukujú synergické protinádorové účinky. To podporuje prístup cytotoxických T buniek k nádoru a zároveň zabraňuje vyčerpaniu T buniek. Výsledky ukázali, že medián trvania liečby bol 2,5 mesiaca pre ramucirumab a tri mesiace pre durvalumab. Podľa predbežných údajov o účinnosti podľa kritérií RECIST v1.1. z 29 pacientov dosiahlo 5 (17 %) potvrdenú čiastočnú odpoveď. Okrem toho celková miera odpovede pacientov, kto-

ri exprimovali PD-L1 ≥ 25 %, bola 36 % a medián prežitia bez progresie (PFS) bol 2,6 mesiaca (95 % CI, 1,45 – 6,28). U všetkých 29 pacientov sa objavili nežiaduce udalosti (TEAE), pričom 21 (72 %) pacientov TEAE stupňa 3, 4, ale nikto neprerušil liečbu. Medzi nežiaducimi udalosťami súvisiacimi s liečbou, ktoré sa vyskytli u ≥ 10 % pacientov, patrili hypertenzia (34 %), únava (31 %), bolesť hlavy (24 %), hnačka (21 %), pyrexia (10 %) a znížená chuť do jedla (10 %). Od obdobia hodnotenia údajov pokračuje liečba u 6 pacientov (21 %). Cílené terapie proti VEGF dráhe, ako je ramucirumab, pôsobia na nádorovú antigénnosť a vytvárajú prostredie na racionálne využitie intratumorálnej T-bunkovej infiltrácie pre kombináciu antiangiogénnych terapií s imunoterapiou. Ramucirumab bol schválený FDA v roku 2014 na liečbu pacientov s neresekovateľným žalúdočným a adenokarcinómom GEJ po liečbe obsahujúcou fluoropyrimidín alebo platinu na základe významného predĺženia OS. Durvalumab je v súčasnosti schválený FDA na liečbu pacientov s lokálne pokročilým alebo metastatickým uroteliálnym karcinómom, ktorí majú progresiu ochorenia počas chemoterapie obsahujúcej platinu alebo po nej, alebo ktorí majú progresiu ochorenia v priebehu 12 mesiacov po neoadjuvantnej alebo adjuvantnej liečbe chemoterapiou obsahujúcou platinu. Hoci durvalumab v súčasnosti nie je schválený na liečbu pacientov s adenokarcinómom žalúdka alebo GEJ, údaje naznačujú, že je aktívny s prijateľnými bezpečnostnými profilmi v celom rade nádorov (15, 16).

Literatúra

1. Overman MJ, Bergamo F, McDermott R, et al. Nivolumab in patients with DNA mismatch repair-deficient/microsatellite instability-high (dMMR/MSI-H) metastatic colorectal cancer (mCRC): Long-term survival according to prior line of treatment from CheckMate-142. Presented at: 2018 Gastrointestinal Cancers Symposium; January 18-20, 2018; San Francisco, CA. Abstract 554.
2. André T, Lonardi S, Yeung Mark Wong K, et al. Nivolumab + ipilimumab combination in patients with DNA mismatch repair-deficient/microsatellite instability-high (dMMR/MSI-H) metastatic colorectal cancer (mCRC): First report of the full cohort from CheckMate-142. Presented at: 2018 Gastrointestinal Cancers Symposium; January 18-20, 2018; San Francisco, CA. Abstract 553.
3. Bekaii-Saab TS, Ou FS, Anderson DM, et al. Regorafenib dose optimization study (ReDOS): Randomized phase II trial to evaluate dosing strategies for regorafenib in refractory me-

tastatic colorectal cancer (mCRC)—an ACCRU Network study. *J Clin Oncol.* 2018;36(suppl 4S; abstr 611).

4. Boland PM, Hutson A, Maguire O, et al. A phase Ib/II study of cetuximab and pembrolizumab in RAS-wt mCRC. *J Clin Oncol.* 2018;36(suppl 4S; abstr 834).

5. Zhu AX, Finn RS, Cattani S, et al. KEYNOTE-224: Pembrolizumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma previously treated with sorafenib. Presented at: 2018 Gastrointestinal Cancers Symposium; January 18-20, 2018; San Francisco, Calif. Abstract 209.

6. Abou-Alfa GK, Meyer T, Cheng A-L, et al. Cabozantinib (C) versus placebo (P) in patients (pts) with advanced hepatocellular carcinoma (HCC) who have received prior sorafenib: Results from the randomized phase III CELESTIAL trial. *J Clin Oncol.* 2018;36 (suppl 4S; abstr 208).

7. Lin J, Wang A, Shi W, et al. Lenvatinib plus checkpoint inhibitors in patients (pts) with advanced intrahepatic cholangiocarcinoma (ICC): Preliminary data and correlation with next-generation sequencing. Presented at: 2018 Gastrointestinal Cancers Symposium; January 18-20, 2018; San Francisco, CA. Abstract 500.

8. Hammel P, Lacy J, Portales F, et al. Phase II LAPACT trial of nab-paclitaxel (nab-P) plus gemcitabine (G) for patients with locally advanced pancreatic cancer (LAPC). *J Clin Oncol.* 2018;36 (suppl 4S; abstr 204).

9. Tsai WS, Nimgaonkar A, Segurado O, et al. Prospective clinical study of circulating tumor cells for colorectal cancer screening. *J Clin Oncol.* 2018;36(suppl 4S; abstr 556).

10. Singh AS, Chmielowski BC, Hecht JR, et al. A randomized phase 2 study of nivolumab monotherapy versus nivolumab combined with ipilimumab in patients with metastatic or unresectable gastrointestinal stromal tumor (GIST). Presented at: 2018 Gastrointestinal Cancers Symposium; January 18-20, 2018; San Francisco, CA. Abstract 55.

11. Fuchs CS, Shitara K, Di Bartolomeo M, et al. RAINFALL: A randomized, double-blind, placebo-controlled phase III study of cisplatin (Cis) plus capecitabine (Cape) or 5FU with or without ramucirumab (RAM) as first-line therapy in patients with metastatic gastric or gastroesophageal junction (G-GEJ) adenocarcinoma. Presented at: 2018 Gastrointestinal Cancers Symposium; January 18-20, 2018; San Francisco, Calif. Abstract 5.

12. Fuchs CS, Tomasek J, Yong CJ, et al. Ramucirumab monotherapy for previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (REGARD): an international, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2014;383:31-39.

13. Wilke H, Muro K, Van Cutsem E, et al. Ramucirumab plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel in patients with previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal

junction adenocarcinoma (RAINBOW): a double-blind, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2014;15:1224-1235.

14. Iwasa S, Shitara K, Takahashi S, et al. Updated results of phase 1 study of DS-8201a in subjects with HER2-expressing gastric cancer. Presented at: 2018 Gastrointestinal Cancers Symposium; January 18-20, 2018; San Francisco, Calif. Abstract 118.

15. Bang YJ, Golan T, Lin CC, et al. Interim safety and clinical activity in patients with locally advanced and unresectable or metastatic gastric or gastroesophageal junction (G/GEJ) adenocarcinoma from a multicohort phase I study of ramucirumab plus durvalumab. *J Clin Oncol.* 2018;36, (suppl 4S; abstr 92).

16. Fuchs CS, Tomasek J, Yong CJ, et al. Ramucirumab monotherapy for previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (REGARD): an international, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet.* 2014;383(9911):31-39. doi: 10.1016/S0140-6736(13)61719-5.

MUDr. Tomáš Šálek

Národný onkologický ústav
Klenová 1, 833 10 Bratislava
tomas.salek@nou.sk

