

**Maciej Kawecki**

Klinika Onkologii, Wojskowy Instytut Medyczny w Warszawie

Artykuł jest tłumaczeniem pracy:

Kawecki M. Current literature review. *Oncol Clin Pract* 2017; 13: 75–78. DOI. 10.5603/OCP.2017.0013.

Należy cytować wersję pierwotną.

**Nowe możliwości leczenia okołooperacyjnego chorych na resekcyjnego raka żołądka oraz raka połączenia żołądkowo-przełykowego — raczej FLOT niż ECF/ECX**

Od ponad dekady, na podstawie wyników badania MAGIC [1], standardem chemioterapii okołooperacyjnej w przypadku wyjściowo resekcyjnego raka żołądka oraz raka połączenia żołądkowo-przełykowego jest schemat chemioterapii łączący epirubicynę, cisplatynę oraz 5-fluorouracyl (ECF, z opcją zastąpienia 5-fluorouracylu kapecytabiną — ECX). Zastosowanie okołooperacyjnej trójlekowej chemioterapii, w porównaniu z wyłącznie leczeniem chirurgicznym, skutkuje istotną statystycznie redukcją ryzyka zgonu [współczynnik ryzyka (HR, *hazard ratio*) wynoszący 0,75; 95% przedział ufności (CI, *confidence interval*) 0,60–0,93;  $p = 0,009$ ], ryzyka progresji (HR 0,66; 95% CI 0,53–0,81;  $p < 0,001$ ) oraz poprawą odsetka 5-letniego przeżycia z 23% w grupie chorych leczonych wyłącznie chirurgicznie do 36% w grupie poddanej dodatkowo chemioterapii okołooperacyjnej. Niemniej, pomimo uzyskanej poprawy rokowania przy wykorzystaniu leczenia skojarzonego, odległe wyniki pozostają u większości chorych niesatysfakcjonujące.

Nowe dane dotyczące optymalizacji leczenia okołooperacyjnego, zaprezentowane w czerwcu 2017 roku na kongresie *American Society of Clinical Oncology* (ASCO) przez Al-Batran i wsp. [2], pochodzą z badania FLOT4-AIO. W tym badaniu porównano standardowe leczenie epirubicyną, cisplatyną oraz fluorouracylem lub kapecytabiną (ECF/ECX) ze zmodyfikowanym schematem chemioterapii okołooperacyjnej FLOT złożonym z docetakselu, oksaliplatyny oraz fluorouracylu i lekowiryny. FLOT4-AIO było randomizowanym badaniem fazy III, do którego włączano chorych na resekcyjnego raka żołądka lub gruczolakoraka połączenia żołądkowo-jelitowego. Chorzy byli losowo przydzielani w stosunku 1:1 do leczenia okołooperacyjnego schematem ECF/ECX (3 cykle w odstępach 3-tygodniowych podane przed zabiegiem operacyjnym i po jego wykonaniu) lub schematem FLOT (4 cykle co 2 tygodnie podawane, analogicznie, przed operacją i po jej wykonaniu). Pierwszorzędowym punktem końcowym badania było przeżycie całkowite (OS, *overall survival*), natomiast drugorzędowym punktem było przeżycie wolne od progresji (PFS, *progression free survival*). Do ramienia ECF/ECX oraz ramienia FLOT włączono odpowiednio 360 i 356 chorych, ze stratyfikacją zależnie od stopnia sprawności, umiejscowienia

nowotworu, wieku oraz obecności powiększonych węzłów chłonnych w badaniach obrazowych. Po medianie okresu obserwacji wynoszącej 43 miesiące, badanie spełniło pierwszorzędowy punkt końcowy, mediana OS wyniosła 50 miesięcy w ramieniu FLOT oraz 35 miesięcy w ramieniu ECF/ECX, co odpowiadało HR wynoszącemu 0,77 (95% CI 0,63–0,94;  $p = 0,012$ ) oraz wzrostowi 3-letniego odsetka przeżycia z 48 do 57%. Leczenie schematem FLOT wiązało się również z poprawą mediany PFS, która wyniosła 18 miesięcy w ramieniu ECF/ECX i 30 miesięcy w ramieniu FLOT (HR 0,75; 95% CI 0,62–0,91;  $p = 0,004$ ). Lepsze wyniki w zakresie OS oraz PFS w ramieniu FLOT utrzymywały się we wszystkich analizowanych podgrupach. Nie stwierdzono różnic w częstości występowania powikłań okołooperacyjnych między ocenianymi schematami (50% w grupie ECF/ECX oraz 51% w grupie FLOT), jak również różnic w śmiertelności w okresie 90 dni po zabiegu (odpowiednio 8 i 5%). Działania niepożądane 3. i 4. stopnia, które częściej występowały w grupie chorych otrzymujących chemioterapię FLOT, obejmowały biegunkę (10% vs. 4%), zakażenia (18% vs. 9%), neutropenię (51% vs. 39%) oraz zaburzenia czucia (7% vs. 2%). Natomiast w grupie chorych otrzymujących ECF/ECX częstsze powikłania 3. i 4. stopnia dotyczyły wymiotów (2% vs. 8%), nudności (7% vs. 16%), powikłań zakrzepowozatorowych (3% vs. 6%) oraz niedokrwistości (3% vs. 6%). Odsetek poważnych działań niepożądanych (62% w ramieniu ECF/ECX oraz 61% w ramieniu FLOT), jak również odsetek działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem (odpowiednio 34% i 35%) nie różniły się znacząco pomiędzy ocenianymi schematami.

Na podstawie wyników omawianego badania schemat FLOT może zostać uznany za nowy standard w leczeniu okołooperacyjnym chorych na wyjściowo resekcyjnego raka żołądka i gruczolakoraka połączenia żołądkowo-przełykowego. Poprawa w zakresie zarówno OS i PFS została osiągnięta przy braku istotnego nasilenia działań niepożądanych. Co istotne, zmiana standardowego schematu okołooperacyjnego z ECF/ECX na FLOT może zostać szybko wdrożona do powszechnej praktyki i nie jest ograniczona znaczącym wzrostem kosztów, co jest zjawiskiem dotyczącym wielu nowo

wprowadzanych schematów leczenia. Jednakże biorąc pod uwagę, że tylko 37% chorych otrzymujących ECF/ECX oraz 46% chorych otrzymujących FLOT otrzymało pełne zaplanowane leczenie przed- i pooperacyjne bez istotnych modyfikacji, konieczne są dalsze badania

mające na celu optymalizację doboru chorych poprzez określenie odpowiednich czynników prognostycznych i predykcyjnych, a także uwzględniające możliwą dalszą poprawę skuteczności systemowego leczenia okołoooperacyjnego.

### **Wpływ inhibitorów pompy protonowej na skuteczność kapecytabiny w leczeniu chorych na raka gruczołowego żołądka, połączenia żołądkowo-przełykowego i przełyku. Analiza wtórna wyników badania TRIO-013/LOGIC**

Jednym z podstawowych czynników warunkujących skuteczność chemioterapii jest osiągnięcie odpowiedniego stężenia leków w osoczu krwi. Wiele czynników wpływających na farmakokinetykę chemioterapeutyków jest modyfikowalnych, a do najpowszechniejszych zalicza się interakcje z innymi, jednocześnie stosowanymi lekami. Uwzględnienie interakcji ma potencjalny wpływ na skuteczność chemioterapii, co w konsekwencji może się przekładać na poprawę rokowania chorych. Inhibitory pompy protonowej (IPP) zalicza się do najczęściej stosowanych substancji w leczeniu wspomagającym z powodu dolegliwości związanych z nowotworami górnego odcinka przewodu pokarmowego. Powszechność stosowania jest szczególnie istotna z klinicznego punktu widzenia w świetle nowych doniesień dotyczących wpływu IPP na skuteczność kapecytabiny.

W czerwcowej edycji JAMA Oncology, Chu i wsp. [3] opublikowali wyniki analizy wtórnej wyników badania TRIO-013/LOGIC, dedykowanej wpływowi IPP na skuteczność kapecytabiny w zaawansowanych rakach gruczołowych żołądka i przełyku. TRIO-013/LOGIC było badaniem randomizowanym 3 fazy, porównującym skuteczność połączenia kapecytabiny z oksaliplatiną (schemat CapOX) w skojarzeniu z niskocząsteczkowym inhibitorem kinaz tyrozynowych lapatynibem lub placebo. W badaniu wzięło udział 545 chorych na zaawansowanego raka gruczołowego żołądka, połączenia żołądkowo-przełykowego lub przełyku, których randomizowano w stosunku 1:1 do obu badanych ramion. Wyniki badania były negatywne, a pierwszorzędowy punkt końcowy, poprawa OS, nie został spełniony. W omawianej analizie wtórnej oceniono wpływ podawania IPP (użycie których raportowano rutynowo w ramach badania klinicznego) na odsetek chorych osiągających kontrolę nowotworu (DCR), PFS oraz OS w obu ramionach badania, grupie otrzymującej lapatynib i placebo.

Wśród chorych otrzymujących placebo stosowanie IPP skutkowało gorszą DCR (72% vs. 83%;  $p = 0,02$ ), krótszą medianą PFS [4,2 vs. 5,7 miesiąca, co odpowiadało HR 1,55 (95% CI 1,29–1,81;  $p < 0,001$ )] oraz krótszą medianą OS [9,2 vs. 11,3 miesiąca, przy HR wynoszącym 1,34 (95% CI 1,06–1,62)]. Różnica w zakresie PFS i OS pozostała istotna statystycznie również w analizie wieloczynnikowej. W grupie chorych otrzymujących lapatynib nie zaobserwowano wpływu stosowania IPP na DCR oraz PFS, natomiast istotny statystycznie wpływ na OS stwierdzono jedynie w analizie wieloczynnikowej (HR 1,38; 95% CI 1,06–1,66;  $p = 0,03$ ). Stosowanie IPP nie miało wpływu na redukcję dawek kapecytabiny oraz lapatynibu czy częstość występowania biegunki w 3. i 4. stopniu nasilenia. Zaobserwowano jedynie nominalne, nieistotne statystycznie, zmniejszenie częstości występowania zespołu ręka–stopa u chorych otrzymujących IPP (14,2% vs. 10,2% w ramieniu placebo oraz 20,8% vs. 18,0% w ramieniu lapatynibu).

Przedstawione wyniki, mimo ograniczonej wartości dowodowej powodowanej wtórnym charakterem analizy oraz brakiem uwzględnienia bezpośrednich pomiarów farmakokinetycznych, mogą mieć wpływ na codzienną praktykę kliniczną. Kapecytabina jest powszechnie stosowana nie tylko w leczeniu chorych na nowotwory górnego odcinka przewodu pokarmowego, ale także innych raków przewodu pokarmowego oraz raka piersi. O ile trudno jest ekstrapolować wyniki przedstawionego badania na skuteczność leczenia w przypadku innych nowotworów, wysoce prawdopodobne jest występowanie interakcji pomiędzy IPP a kapecytabiną niezależnie od rozpoznania histopatologicznego. Z tego powodu każdy przypadek jednoczesnego stosowania IPP i kapecytabiny powinno się wnikliwie rozważyć, z uwzględnieniem bilansu korzyści i strat wynikających z decyzji o jednoczesnym podawaniu leków.

### **Nie wszystko złoto, co się świeci — wyniki badania CheckMate 026 oceniającego skuteczność niwolumabu w pierwszej linii leczenia chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca**

Aplikacja współczesnej immunoterapii, opartej na inhibitorach punktów kontrolnych, głównie przeciwciał ukierunkowanych na receptor programowanej śmierci 1

(PD-1) lub jego ligand (PD-L1), zmieniła podejście terapeutyczne w wielu nowotworach, w tym również w niedrobnokomórkowym raku płuca (NSCLC, non-

-small-cell lung cancer). Wdrożenie niwolumabu, pembrolizumabu i atezolizumabu zmieniło standard leczenia drugiej linii chorych na NSCLC. Według niedawno opublikowanych danych, pembrolizumab wykazuje wyższą nad chemioterapią w także pierwszej linii leczenia chorych na NSCLC z ekspresją PD-L1 na przynajmniej 50% komórek nowotworowych [4]. Jednakże, mimo tego, że negatywne badania rzadko przyciągają uwagę, wyniki CheckMate 026 wzbudziły ożywioną dyskusję na temat roli inhibitorów punktów kontrolnych w leczeniu chorych na NSCLC.

Wyniki CheckMate 026 zostały opublikowane 22 czerwca 2017 roku w *The New England Journal of Medicine* przez Carbone i wsp. [5]. Badanie CheckMate 026 było otwartym badaniem 3 fazy porównującym niwolumab, przeciwciało anty-PD-1, ze standardową dwulekową chemioterapią opartą na platynie w leczeniu pierwszej linii chorych na NSCLC z ekspresją PD-L1 obecną przynajmniej na 1% komórek nowotworowych. Pierwszorzędownym punktem końcowym było PFS u chorych z ekspresją PD-L1 wynoszącą 5% lub więcej. W badaniu poddano skринingowi 1325 chorych, z których 541 (41%) spełniających kryterium ekspresji PD-L1 powyżej 1% poddano randomizacji w stosunku 1:1 do ramienia z niwolumabem lub chemioterapią. Ekspresja PD-L1 powyżej 5% występowała u 423 chorych (78% pacjentów poddanych randomizacji). Po medianie obserwacji wynoszącej 13,5 miesiąca badanie nie spełniło pierwszorzędownego punktu końcowego. Mediana PFS w populacji chorych z ekspresją PD-L1 powyżej 5% wyniosła 4,2 miesiąca w ramieniu niwolumabu (95% CI 3,0–5,6) oraz 5,9 miesiąca (95% CI 5,4–6,9) w ramieniu chemioterapii, co odpowiada HR progresji lub zgonu 1,15 (95% CI 0,80–1,30;  $p = 0,25$ ). Mediana OS w tej populacji wyniosła 14,4 miesiąca (95% CI 11,7–17,5) w grupie otrzymującej niwolumab oraz 13,2 miesiąca (95% CI 10,7–17,1) w grupie otrzymującej chemioterapię, z HR dla zgonu 1,02 (95% CI 0,80–1,30). W obu grupach osiągnięto podobne odsetki odpowiedzi (26% vs. 33%, dla odpowiednio niwolumabu i chemioterapii), aczkolwiek progresja przy ocenie najlepszej odpowiedzi częściej występowała w grupie niwolumabu (27% vs. 10%). W analizie uwzględniającej wszystkich chorych, niezależnie od ekspresji PD-L1, osiągnięto analogiczne wyniki w zakresie PFS i OS. Uzyskane wyniki były jednorodne

we wszystkich analizowanych podgrupach. Odsetek działań niepożądanych zależnych od leczenia (TRAE) był podobny do opisywanego w innych badaniach. Działania niepożądane zależne od leczenia wszystkich stopni wystąpiły u 71% chorych otrzymujących niwolumab i u 92% otrzymujących chemioterapię. Odsetek TRAE w stopniu 3.–4. był niższy w grupie otrzymującej niwolumab (18% vs. 51%), ale odsetek TRAE powodujących przerwanie leczenia był podobny w obu ramionach (odpowiednio 10% i 13%). W analizie eksploracyjnej badającej wpływ obciążenia nowotworu mutacjami (*tumor-mutation burden*) na wyniki leczenia wykazano lepsze wyniki niwolumabu w grupie z wysokim obciążeniem. W tej grupie odsetek odpowiedzi wyniósł 47% u chorych otrzymujących niwolumab i 28% u chorych otrzymujących chemioterapię, natomiast mediana PFS wyniosła, odpowiednio, 9,7 miesiąca vs. 5,8 miesiąca, co odpowiadało HR 0,62 (95% CI 0,38–1,00). Niemniej, wyniki w zakresie OS nie różniły się, co można potencjalnie wytłumaczyć wysokim odsetkiem chorych z ramienia chemioterapii, którzy otrzymali niwolumab po progresji (68%).

Pomimo dotychczasowych dowodów na skuteczność inhibitorów punktów kontrolnych w NSCLC, wyniki badania CheckMate 026 są zdecydowanie negatywne. W odróżnieniu od wyników KEYNOTE-024 [4], przedstawione wyniki nie wykazują korzyści z zastosowania niwolumabu w pierwszej linii leczenia. Kilka czynników może tłumaczyć tę różnicę, a mianowicie użycie innych progów ekspresji PD-L1, stosowanie innego testu do oznaczeń PD-L1 czy brak równowagi między pewnymi czynnikami rokowniczymi w obu ramionach CheckMate 026 (w tym większą liczbą chorych z wysokim obciążeniem nowotworu mutacjami w grupie chemioterapii). Wyniki badań wczesnych faz sugerowały aktywność inhibitorów punktów kontroli w niemal wszystkich typach nowotworów i w niemal wszystkich sytuacjach klinicznych. Jednakże, wraz z coraz większą liczbą danych z badań fazy 3, wydaje się, że podejście „dla każdego, w każdej sytuacji” nie jest uzasadnione. Dalsze badania, w tym oceniające skuteczność kojarzenia różnych inhibitorów punktów kontroli czy uwzględniające biomarkery, takie jak obciążenie nowotworu mutacjami, są konieczne dla pełnego zrozumienia roli i wskazań do immunoterapii we współczesnej onkologii.

## Zmieniająca się rola profilaktycznego napromieniania mózgu u chorych z postacią rozległą drobnokomórkowego raka płuca

U chorych z postacią rozległą drobnokomórkowego raka płuca (ED-SCLC, *extensive-disease small-cell lung cancer*) występuje wysokie ryzyko pojawienia się przerzutów do mózgu, nawet w przypadku dobrej odpowiedzi na leczenie systemowe. W związku z tym w wielu bada-

niach oceniano rolę profilaktycznego napromieniania mózgu (PCI, *prophylactic cranial irradiation*) jako metody redukcji ryzyka progresji w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN). W 2007 roku Slotman i wsp. [6] opublikowali wyniki badania stanowiącego podstawę

do uznania PCI za standard postępowania u chorych z ED-SCLC, którzy uzyskali odpowiedź terapeutyczną w efekcie chemioterapii. Niemniej, biorąc pod uwagę następstwa związane z radioterapią ośrodkowego układu nerwowego oraz pewnymi niedoskonałościami badania przeprowadzonego przez Slotman i wsp., rola rutynowego stosowania PCI była kwestionowana. Nowe dane pochodzące z przeprowadzonego w Japonii badania fazy 3 są nieco kontrowersyjne i ponownie otwierają dyskusję dotyczącą roli PCI w leczeniu chorych na ED-SCLC.

Takahashi i wsp. [7] opublikowali w majowej edycji *The Lancet Oncology* wyniki randomizowanego, otwartego badania fazy 3 porównującego PCI z obserwacją u chorych na SCLC, u których stwierdzono odpowiedź terapeutyczną w efekcie chemioterapii opartej na cisplatinie w pierwszej linii leczenia. Podstawowym kryterium włączenia do badania było wykluczenie obecności zmian przerzutowych w OUN za pomocą rezonansu magnetycznego (MRI, *magnetic resonance imaging*) wykonanego maksymalnie 4 tygodnie przed kwalifikacją. Podczas badania u chorych oceniano OUN za pomocą MRI co 3 miesiące przez pierwszy rok, a następnie co 6 miesięcy. Pierwszorzędownym punktem końcowym badania było OS. Po medianie obserwacji wynoszącej 11,3 miesiąca w ramieniu PCI i 12 miesięcy w ramieniu obserwacji, podczas pierwszej zaplanowanej analizy cząstkowej uwzględniającej 163 chorych włączonych do badania, nie zaobserwowano żadnych korzyści z zastosowania PCI. Mediana OS wyniosła 10,1 miesiąca (95% CI 8,5–13,2) w grupie PCI oraz 15,1 miesiąca w grupie obserwacji, co odpowiadało HR wynoszącemu 1,38 (95% CI 0,95–2,02; dwustronne  $p = 0,091$ ). W modelowaniu Bayesowskim prawdopodobieństwo wyższości PCI nad obserwacją wyniosło 0,011%, co skłoniło komisję monitorującą do

sugestii zakończenia badania na tym etapie. W końcowej analizie obejmującej wszystkich 224 randomizowanych chorych uzyskano analogiczne wyniki w zakresie OS (11,6 vs. 13,7 miesiąca odpowiednio dla grupy PCI i grupy obserwacji, co odpowiadało HR 1,27 (95% CI 0,96–1,68; test logarytmiczny rang  $p = 0,094$ ). W trakcie badania przerzuty do OUN wykryto u 48% chorych w ramieniu PCI oraz u 69% chorych w ramieniu obserwacji, z kumulacyjnym ryzykiem stwierdzenia przerzutów do OUN po 18 miesiącach obserwacji wynoszącym 40,1% (95% CI 31,0–49,1) oraz 63,8% (95% CI 54,0–72,1) odpowiednio w grupie PCI i grupie obserwacji. W zakresie działań niepożądanych stwierdzono numerycznie częstsze występowanie anoreksji oraz marazmu w grupie PCI. Nie stwierdzono żadnych przypadków zgonów związanych z ocenianym postępowaniem w obu grupach.

Przedstawione badanie wyraźnie pokazuje brak korzyści z PCI u chorych z ED-SCLC, co pozostaje w wyraźnej sprzeczności z wcześniejszymi wynikami opublikowanymi przez Slotman i wsp. [6]. Należy podkreślić istotne różnice między dwoma badaniami, w tym wykluczenie chorych z bezobjawowymi zmianami w OUN oraz okresową ocenę w trakcie badania za pomocą badania MRI w badaniu Takahashi i wsp. [7], w odróżnieniu od braku wyjściowej oceny OUN i obserwacji głównie przy użyciu tomografii komputerowej (TK) w badaniu Slotman i wsp. [6]. Należy także zwrócić uwagę na różnice etniczne w obu ocenianych populacjach, jak również łatwiejszy dostęp do MRI w Japonii. Powyższe czynniki sprawiają, że obecnie nie jest uzasadniona ekstrapolacja wyników prezentowanego badania na populacje inne niż japońska. Niemniej, prowokacyjne wyniki badania zmuszają do refleksji nad rolą PCI także w innych populacjach, co będzie wymagać dalszych analiz.

## Piśmiennictwo

1. Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, et al. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med.* 2006; 355(1): 11–20, doi: 10.1056/NEJMoa055531, indexed in Pubmed: 16822992.
2. Al-Batran S-E, Homann N, Schmalenberg H, et al. Perioperative chemotherapy with docetaxel, oxaliplatin, and fluorouracil/leucovorin (FLOT) versus epirubicin, cisplatin, and fluorouracil or capecitabine (ECF/ECX) for resectable gastric or gastroesophageal junction (GEJ) adenocarcinoma (FLOT4-AIO): A multicenter, randomized phase 3 trial. *J Clin Oncol.* 2017; 35(suppl): abstract 4004.
3. Chu MP, Hecht JR, Slamon D, et al. Association of Proton Pump Inhibitors and Capecitabine Efficacy in Advanced Gastroesophageal Cancer: Secondary Analysis of the TRIO-013/LOGIC Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol.* 2017; 3(6): 767–773, doi: 10.1001/jamaoncol.2016.3358, indexed in Pubmed: 27737436.
4. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, et al. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2016; 375(19): 1823–1833, doi: 10.1056/NEJMoa1606774, indexed in Pubmed: 27718847.
5. Carbone DP, Reck M, Paz-Ares L, et al. First-Line Nivolumab in Stage IV or Recurrent Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2017; 376(25): 2415–2426, doi: 10.1056/NEJMoa1613493, indexed in Pubmed: 28636851.
6. Slotman B, Faivre-Finn C, Kramer G, et al. Prophylactic cranial irradiation in extensive small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2007; 357(7): 664–672, doi: 10.1056/NEJMoa071780, indexed in Pubmed: 17699816.
7. Takahashi T, Yamanaka T, Seto T, et al. Prophylactic cranial irradiation versus observation in patients with extensive-disease small-cell lung cancer: a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2017; 18(5): 663–671, doi: 10.1016/S1470-2045(17)30230-9, indexed in Pubmed: 28343976.