

Monika Dudzisz-Śledź, Piotr Wysocki

Wybrane doniesienia literaturowe Część 2

Artykuł jest tłumaczeniem pracy:

Dudzisz-Śledź M, Wysocki P. Oncology courier. Oncol Clin Pract 2017; 13: 237–239. DOI: 10.5603/OCP.2031.

Należy cytować wersję pierwotną.

ASCO 2017: FLOT — nowy schemat chemioterapii okołoperacyjnej w raku żołądka i połączenia przełykowo-żołądkowego

Podczas ASCO 2017 przedstawiono wyniki niemieckiego wieloośrodkowego badania 3. fazy FLOT4 poświęconego porównaniu skuteczności chemioterapii okołoperacyjnej według schematu 4×FLOT — OP — 4×FLOT (docetaksel 50 mg/m², oksaliplatyna 85 mg/m², leukoworyna 200 mg/m² i 5-FU 2600 mg/m² w 24-godzinym wlewie, podawane w dniu 1. cyklu 14-dniowego) wobec schematu 3×ECF/ECX — OP — 3×ECF/EOX [epirubicyna 50 mg/m² w dniu 1., cisplatylna 60 mg/m² w dniu 1. i 5-FU 200 mg/m² (lub kapecytabina 1250 mg/m² w dwu dawkach podzielonych) w dniach 1.–21. cyklu 21-dniowego] u chorych na resekcyjnego raka gruczołowego żołądka i połączenia przełykowo-żołądkowego (NCT01216644). W okresie od sierpnia 2010 do lutego 2015 roku do badania włączono (w stosunku 1:1) 716 chorych na operacyjnego raka żołądka lub połączenia przełykowo-żołądkowego w stopniu miejscowego zaawansowania (IB–IIIC; cT2–4/N-dowolne lub cT dowolne/cN+). Większość populacji stanowili chorzy z cechą T3 (odpowiednio 70% i 75% w grupach ECF/ECX oraz FLOT) oraz chorzy z cechą N+ (odpowiednio 81% i 78%). Pierwszorzędnym punktem końcowym był czas przeżycia całkowitego, do drugorzędowych punktów końcowych należały: czas wolny od progresji choroby (PFS, *progression-free survival*), wskaźnik resekcji radykalnych, chorobowość i śmiertelność okołoperacyjna, bezpieczeństwo. Resekcję R0 uzyskano u 77% chorych otrzymujących schemat ECF/ECX oraz 84% leczonych schematem FLOT. W grupie otrzymującej ECF/ECX odpowiednio 91% i 37% chorych ukończyło zaplanowane leczenie przedoperacyjne i pooperacyjne, a w grupie FLOT odpowiednio 90% i 50% chorych. W ramieniu ECF/ECX 94% chorych, a w ramieniu FLOT — 97%

chorych zostało poddanych zabiegowi operacyjnemu. Po okresie obserwacji z medianą 43 miesiące, mediana OS w grupie leczonej ECF/ECX wyniosła 35 miesięcy, a mediana OS w grupie leczonej FLOT wyniosła 50 miesięcy (HR = 0,77; p = 0,012). Odsetek 3-letnich przeżyć w grupie otrzymującej schemat FLOT był o 9% większy w porównaniu z grupą leczoną standardowo (57% wobec 48%). Stwierdzono również znamienne zwiększenie mediany PFS — z 18 miesiącami w grupie leczonej ECF/ECX do 30 miesięcy w grupie otrzymującej schemat FLOT. Powikłania okołoperacyjne obserwowano u podobnego odsetka chorych (50% w grupie ECF/ECX i 51% w grupie FLOT). Do najczęściej obserwowanych działań niepożądanych w stopniu 3. i 4. należały nudności i wymioty w grupie leczonej ECF/ECX oraz neutropenia w grupie FLOT.

Komentarz

Od momentu opublikowania w 2006 roku wyników badania MAGIC, leczenie okołoperacyjne schematem ECF stało się standardem postępowania u chorych na raka żołądka, a od 2008 roku za równorzędną opcję uznano schematy oparte na kapecytabinie — EOX i ECX. Schematy chemioterapii oparte na stosowaniu docetakselu zamiast epirubicyny, pomimo wyższych odsetków odpowiedzi w leczeniu paliatywnym, nie były do tej pory powszechnie stosowane poza Stanami Zjednoczonymi. Długo oczekiwane wyniki badania FLOT4 stanowią istotny postęp w zakresie możliwości efektywnego leczenia okołoperacyjnego chorych na wczesnego raka żołądka i połączenia przełykowo-

-żołądkowego. W momencie pojawienia się ostatecznej publikacji potwierdzającej wyniki zaprezentowane podczas kongresu ASCO 2017, schemat FLOT powinien stać się leczeniem okołoperacyjnym z wyboru. Znamienne zwiększenie odsetka resekcji R0 oraz znamienne zmniejszenie stopnia zaawansowania choroby (*downstaging*) są dowodem na wyższość FLOT wobec ECX/EOX w przypadku wyjściowo nieresekcyjnych/granicznie resekcyjnych procesów nowotworowych. Zmniejszenie względnego ryzyka zgonu o 23% oraz zwiększenie odsetka chorych przeżywiających 3 lata (z 48% do 57%) w tym bez nawrotu choroby (z 37% do 46%) przy porównywalnej (przy odmiennym profilu działań niepożądanych) toksyczności jednoznacznie

wskazują na aktywność i bezpieczeństwo schematu FLOT w leczeniu okołoperacyjnym.

Źródła

1. Al-Batran SE, Homann N, Schmaleberg 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; abstr 4004).
2. Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, et al. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med*. 2006; 355: 11–20.
3. Cunningham D, Starling N, Rao S, et al. Capecitabine and oxaliplatin for advanced esophagogastric cancer. *N Engl J Med*. 2008; 358: 36–46.

ESMO 2017: Niwolumab + ipilimumab nową opcją pierwszej linii leczenia zaawansowanego raka nerkowokomórkowego — wyniki badania CheckMate-214

Podczas ESMO 2017 opublikowano wyniki badania klinicznego III fazy CheckMate-214 poświęconego ocenie skuteczności immunoterapii niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem (IMM) w porównaniu z terapią sunitynibem (SU) w leczeniu pierwszej linii chorych na zaawansowanego jasnokomórkowego raka nerki (ccRCC). W badaniu uczestniczyło 1096 chorych, spośród których 847 należało do grupy wysokiego i pośredniego ryzyka według skali IMDC. Chorzy otrzymywali sunitynib w standardowym dawkowaniu (50 mg/d. 1–28 co 42 dni) lub inhibitory punktów kontrolnych (4 podania niwolumabu 3 mg/kg mc. z ipilimumabem 1 mg/kg mc. co 3 tygodnie, a następnie sam niwolumab 3 mg/kg mc. co 2 tygodnie). Leczenie kontynuowano do progresji lub nieakceptowalnej toksyczności. Pierwszorzędownymi punktami końcowymi były (oceniwane w populacji chorych o pośrednim/niekorzystnym rokowaniu) — odsetek obiektywnych odpowiedzi (ORR, *objective response rate*), czas przeżycia wolny od progresji (PFS, *progression-free survival*), czas przeżycia całkowitego (OS, *overall survival*). Zastosowanie niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem w grupie o pośrednim/niekorzystnym rokowaniu wiązało się ze znamionym zmniejszeniem względnego ryzyka zgonu o 37% (HR = 0,63 p < 0,0001). Odsetek obiektywnych odpowiedzi w populacji chorych z pośrednim/niekorzystnym rokowaniem był znamionnie wyższy w przypadku ramienia z immunoterapią (9% vs. 1% całkowitych odpowiedzi, oraz 32% vs. 25% częściowych odpowiednio w ramieniu IMM i SU). Nie stwierdzono istotnych różnic w zakresie PFS w populacji o pośrednim/niekorzystnym rokowaniu. Analiza porównawcza obu strategii leczenia w populacji chorych o korzystnym rokowaniu wskazywała na wyższość sunitynibu wobec immunoterapii zarówno w zakresie ORR — 52% vs.

29%, jak i PFS HR = 2,18 przy p < 0,0001. Działania niepożądane, w tym w stopniu nasilenia G3/4 według CTCAE, były częściej obserwowane w ramieniu z sunitynibem, jednak to w ramieniu z immunoterapią dwa razy więcej chorych zakończyło leczenie z powodu toksyczności (22% vs. 12%). Jakość życia chorych poddawanych immunoterapii była wyraźnie lepsza w porównaniu z sunitynibem.

Komentarz

W badaniu CheckMate-025 potwierdzono skuteczność immunoterapii w leczeniu chorych na ccRCC po niepowodzeniu leczenia inhibitorami kinazy tyrozynowych VEGFR. Jedną z intrygujących hipotez powstałych po analizie podgrup chorych uczestniczących w badaniu porównującym niwolumab z ewerolimusem była wyższa aktywność immunoterapii w populacji chorych o niekorzystnym rokowaniu. Potencjalnym wytłumaczeniem tego zjawiska była głęboka immunosupresja obserwowana u chorych należących do grupy niekorzystnego rokowania, która w dużej mierze jest uwarunkowana aktywacją immunologicznych punktów kontroli. W związku z tą koncepcją, zastosowanie leczenia opartego na hamowaniu punktów kontroli układu immunologicznego, powinno potencjalnie być najbardziej aktywne właśnie w populacji pacjentów o niekorzystnym rokowaniu. Zastosowana w badaniu CheckMate-214 skala prognostyczna IMDC (tzw. skala Henga), w odróżnieniu od klasycznej skali MSKCC, zamiast stężenia LDH uwzględnia liczbę neutrocytów oraz płytek krwi. W zakresie pierwszorzędownych punktów końcowych w badaniu CheckMate-214 potwierdzono znamionną wyższość immunoterapii

nad dotychczasowym standardem leczenia pierwszej linii (sunitynibem) w populacji chorych o pośrednim i niekorzystnym rokowaniu. Z kolei sunitynib okazał się być bardziej aktywny w populacji o korzystnym rokowaniu. Co więcej, mimo zastosowania najbardziej agresywnej współczesnej formy immunoterapii (skojaznienie inhibitorów PD-1 i CTLA4), jakość życia chorych poddawanych leczeniu eksperymentalnemu była lepsza w porównaniu z terapią klasycznym inhibitorem kinaz tyrozynowych VEGFR. Nie ulega wątpliwości, że badanie CheckMate-214 określiło nowy standard

postępowania w leczeniu pierwszej linii chorych na jasnokomórkowego RCC o pośrednim lub niekorzystnym rokowaniu.

Źródło

1. Escudier B, Tannir N, McDermott DF et al. CheckMate 214: Efficacy and safety of nivolumab + ipilimumab (N+I) v sunitinib (S) for treatment-naive advanced or metastatic renal cell carcinoma (mRCC), including IMDC risk and PD-L1 expression subgroups. ESMO 2017, LBA5; Annals of Oncology (2017) 28 (suppl_5): v605-v649. 10.1093/annonc/mdx440.

Rokowanie chorych na raka jelita grubego z mutacją genu *BRAF* zależne od lokalizacji mutacji

W sierpniu 2017 roku w „Journal of Clinical Oncology” opublikowano wyniki oceny rokowania u chorych na raka jelita grubego z przerzutami (mCRC, *metastatic colorectal cancer*), u których stwierdzono mutacje genu *BRAF* zlokalizowane poza kodonem 600. Autorzy pracy przeprowadzili wielośrodkowe retrospektywne badanie kohortowe poświęcone ocenie implikacji klinicznych, patologicznych i rokowniczych u chorych na raka jelita grubego z mutacją *BRAF* inną niż V600. Zebrali oni dane pochodzące od chorych, u których mutacje zidentyfikowano metodą sekwencjonowania nowej generacji (NGS, *next generation sequencing*) w trzech dużych laboratoriach genetyki molekularnej.

Badanie NGS wykonano u 9643 chorych na mCRC. Zidentyfikowano 208 (2,2%) chorych z mutacjami *BRAF* zlokalizowanymi poza kodonem 600. Mutacje te stanowiły 22% wszystkich zidentyfikowanych mutacji *BRAF*. Analizę przeżycia przeprowadzono w grupie chorych z mutacją *BRAF* V600E (n = 99), bez mutacji *BRAF* (typ dziki, n = 249) i chorych z mutacją *BRAF* inną niż V600E (n = 101). W porównaniu z mutacjami w kodonie 600 genu *BRAF* mutacje w innych lokalizacjach występowały częściej u chorych w młodszym wieku (58 wobec 68 lat), rzadziej u kobiet (46% wobec 65%) oraz częściej w przypadku nowotworów o dużej złośliwości (13% wobec 64%) i pierwotnie zlokalizowanych po stronie prawej (36% wobec 81%). Mediana czasu przeżycia całkowitego w przypadku obecności mutacji *BRAF* poza kodonem 600 była znamiennej większa w porównaniu z chorymi z mutacją *BRAF* V600 oraz chorych z prawidłowym genem *BRAF* (odpowiednio 60,7 wobec 11,4 wobec 43 mies.; p < 0,001). Na podstawie przeprowadzonej analizy wieloczynnikowej stwierdzono, że obecność mutacji *BRAF* o lokalizacji innej niż kodon 600 jest niezależnym czynnikiem korzystnego rokowania (HR = 0,18; p < 0,001).

Komentarz

Mutacje genu *BRAF* są stwierdzane u około 10% przypadków raka jelita grubego, przy czym w zdecydowanej większości (80%) są to mutacje V600 (zamiana waliny w pozycji 600). Od dawna było wiadomo, że mutacja *BRAF* V600 jest mutacją aktywującą, indukującą stałą aktywność sygnałową kinazy serynowo-treoninowej BRAF, co powoduje nieustanną stymulację proliferacji komórkowej poprzez szlak MAPK. Niekontrolowana, ciągła aktywność szlaku MAPK warunkuje agresywną biologię komórek nowotworowych i bezpośrednio przekłada się na złe rokowanie chorych na raka jelita grubego z mutacją *BRAF* V600. W odróżnieniu od mutacji w pozycji 600, mutacje w innych lokalizacjach genu *BRAF* unieczynnijają aktywność sygnałową kinazy BRAF i zmniejszają transdukcję sygnału kaskadą MAPK. Analiza znaczenia prognostycznego mutacji *BRAF* poza pozycją 600 potwierdziła, że rak jelita grubego z mutacją *BRAF* nie-V600 stanowi odmienny podtyp molekularny, a chorzy z takim zaburzeniem genetycznym mają zdecydowanie lepsze rokowanie niż chorzy z mutacją V600 oraz prawidłowym genem *BRAF*. Przydatność sekwencjonowania całego genu, w celu poszukiwania innych niż V600 mutacji w genie *BRAF* w praktyce klinicznej jest na chwilę obecną nieznana i nie powinna być wykorzystywane przy podejmowaniu decyzji terapeutycznych.

Źródło

1. Jones JC, Renfro LA, Al-Shamsi HO, et al. Non-V600 BRAF Mutations Define a Clinically Distinct Molecular Subtype of Metastatic Colorectal Cancer. J Clin Oncol. 2017; 35: 2624–2630. doi: 10.1200/JCO.2016.71.4394. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28486044>.