

## Maciej Kawecki

Klinika Onkologii i Radioterapii, Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie

### Artykuł jest tłumaczeniem pracy:

Kawecki M. Current literature review. *Oncol Clin Pract* 2018; 15. DOI: 10.5603/OCPr.2019.0009.

Należy cytować wersję pierwotną.

## Immunoterapia w zaawansowanym raku żołądka — więcej ograniczeń niż możliwości

Nie ulega wątpliwości, że wprowadzenie współczesnej immunoterapii do praktyki klinicznej jest największą zmianą ostatniej dekady w onkologii. Jednocześnie, mimo istotnej korzyści związanej z zastosowaniem leków immunokompetentnych w niektórych rodzajach nowotworów, nowoczesne metody immunoterapii nie doprowadziły do zasadniczego przełomu w leczeniu chorych na większość nowotworów litych. W przypadku niektórych nowotworów, takich jak rak gruczołowy trzustki, stosowane obecnie inhibitory punktów kontroli (ICIs, *immune checkpoint inhibitors*) praktycznie nie wykazują skuteczności. W innych typach nowotworów, jak rak jelita grubego, podgrupa chorych odnoszących korzyść z zastosowania immunoterapii jest ograniczona, ale jednocześnie dobrze zdefiniowana (są to chorzy z obecnością niestabilności mikrosatelitarnej). Natomiast w przypadku nowotworów takich jak czerniak lub rak płuca wprowadzenie ICIs doprowadziło do zasadniczego przełomu i istotnej modyfikacji leczenia większości chorych. Na tym tle rak żołądka wyróżnia się jako specyficzna jednostka chorobowa. Osiągnięty w czasie ostatniej dekady postęp w leczeniu chorych na raka żołądka jest ograniczony i opiera się na wprowadzeniu do leczenia drugiej linii ramucyrumabu, przeciwciała ukierunkowanego na czynnik wzrostu *śródbłónka naczyniowego 2* (VEGF2, *vascular endothelial growth factor 2*) oraz schematu łączącego triflurydynę z tipiracylem w przypadku wyczerpania innych opcji terapeutycznych. Jednocześnie, mimo obiecujących wyników badań I oraz II fazy [1], które doprowadziły do rejestracji przez amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków (FDA, *Food and Drug Administration*) pembrolizumabu w leczeniu chorych na zaawansowanego raka żołądka, wyniki dostępnych badań fazy III są rozczarowujące. Z jednej strony, nie można odmówić ICIs pewnej aktywności w leczeniu chorych na raka żołądka (z odsetkami odpowiedzi przy stosowaniu monoterapii ICIs wahającymi się w zakresie 10–20%). Z drugiej strony, pojedyncze, wykazujące korzyść z immunoterapii badanie fazy III oceniające skuteczność niwolumabu w grupie chorych na raka żołądka po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia

systemowego było ograniczone do populacji azjatyckiej, wyniki pozostałych dwóch badań III fazy oceniających aktywność pembrolizumabu oraz awelumabu okazały się zaś negatywne. Zasadnicze pytanie o obecną rolę ICIs w leczeniu chorych na zaawansowanego raka żołądka pozostaje otwarte. Jednocześnie, dostępne wyniki badań fazy III będą stanowić jedną z podstaw do odpowiedzi na to pytanie, co uzasadnia ich szczegółowe omówienie.

Pierwsze ze wspomnianych badań opublikowali 6 października 2017 roku Kang i wsp. [2] w „The Lancet”. Badanie ATTRACTION-2 było randomizowanym, podwójnie zaślepionym badaniem III fazy oceniającym skuteczność niwolumabu w porównaniu z placebo w grupie chorych na zaawansowanego raka żołądka po wyczerpaniu standardowych możliwości leczenia systemowego. Do badania włączono 493 chorych z ośrodków w Japonii, Południowej Korei i Tajwanie, poddanych randomizacji w stosunku 2:1 do ramienia niwolumabu lub placebo. Pierwszorzędowym punktem końcowym było przeżycie całkowite (OS, *overall survival*), drugorzędowym zaś — przeżycie wolne od progresji (PFS, *progression-free survival*). Do badania kwalifikowano chorych w bardzo dobrym lub dobrym stopniu sprawności [skala *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) 0 lub 1], ze stwierdzonym niepowodzeniem przynajmniej dwóch linii leczenia. Po medianie czasu obserwacji wynoszącej 8,87 miesiąca w grupie niwolumabu oraz 8,59 miesiąca w grupie placebo badanie spełniło założony pierwszorzędowy punkt końcowy. Osiągnięta mediana OS była istotnie dłuższa w grupie chorych otrzymujących niwolumab i osiągnęła 5,26 miesiąca [95-procentowy przedział ufności (CI, *confidence interval*): 4,60–6,37] względem 4,14 miesiąca (95% CI: 3,42–4,86) w grupie chorych otrzymujących placebo, co odpowiadało wskaźnikowi ryzyka (HR, *hazard ratio*) wynoszącemu 0,63 (95% CI: 0,51–0,78;  $p < 0,0001$ ). Uzyskany efekt był niezależny od czasu trwania leczenia niwolumabem i pozostał istotny w większości analizowanych podgrup. Badanie spełniło także drugorzędowy punkt końcowy, potwierdzając istotną statystycznie korzyść z zastosowania niwolumabu w zakresie PFS, który wyniósł 1,61 miesiąca (95% CI:

1,52–2,30) w ramieniu niwolumabu oraz 1,45 miesiąca (95% CI: 1,45–1,54) w ramieniu placebo, co odpowiadało HR 0,60 (95% CI: 0,49–0,75;  $p < 0,0001$ ). W grupie niwolumabu osiągnięto lepszy odsetek obiektywnych odpowiedzi (OR; *objective response*), wynoszący 11,2%, względem OR wynoszącego 0% w grupie placebo. Odsetki wszystkich działań niepożądanych (91% vs. 84%), wszystkich działań niepożądanych związanych z leczeniem (43% vs. 27%), działań niepożądanych związanych z leczeniem w stopniu 3. i 4. (10% vs. 4%), poważnych działań niepożądanych związanych z leczeniem (10% vs. 5%) oraz działań niepożądanych z leczeniem prowadzących do zgonu (2% vs. 1%), były numerycznie wyższe w grupie chorych otrzymujących niwolumab niż w grupie chorych otrzymujących placebo. Korzyść z zastosowania niwolumabu w zakresie OS była niezależna od statusu ekspresji liganda receptora programowanej śmierci 1 (PD-L1, *programmed death-ligand 1*), przy zastrzeżeniu wynikającym z braku dostępności próbek do analizy w przypadku części chorych. Powyższe badanie doprowadziło do rejestracji niwolumabu w leczeniu chorych na zaawansowanego raka żołądka w części krajów azjatyckich (m.in. Japonii). Jednocześnie, przy uwzględnieniu dostępnych danych na temat większej immunogenności nowotworów żołądka w populacjach nieazjatyckich, rozbudziło duże nadzieje na powtórzenie tych wyników w innych grupach chorych.

Wyniki kolejnego z omawianych badań, KEYNOTE-061, zostały opublikowane 4 czerwca 2018 roku w „The Lancet” przez Shitarę i wsp. [3]. KEYNOTE-061 było randomizowanym, niezaślepionym, badaniem fazy III porównującym pembrolizumab z paklitaksellem w ramach drugiej linii leczenia chorych na zaawansowanego raka żołądka. Do badania włączano chorych po niepowodzeniu pierwszej linii leczenia opartej na pochodnych fluoropirymidyny oraz platyny, pochodzących z różnych populacji (zarówno azjatyckiej, jak i nieazjatyckiej). Chorzy byli poddawani randomizacji w stosunku 1:1 do obu ramion badania, z pierwszorzędownymi punktami końcowymi pod postacią OS oraz PFS, ocenianymi wyłącznie w grupie chorych z pozytywnym wskaźnikiem ekspresji PD-L1 (PD-L1 CPS, *combined positive score*) powyżej 1. W ramach badania KEYNOTE-061 poddano randomizacji łącznie 592 chorych, z których u 395 stwierdzono obecność wskaźnika PD-L1 CPS równego lub wyższego 1. Po medianie czasu obserwacji wynoszącej 8,5 miesiąca w populacji pozytywnej w zakresie PD-L1 CPS badanie nie spełniło pierwszorzędownego punktu końcowego zarówno w zakresie OS, jak i PFS. Mediana OS w grupie chorych otrzymujących pembrolizumab osiągnęła 9,1 miesiąca (95% CI: 6,2–10,7) względem 8,3 miesiąca (95% CI: 7,6–9,0) w grupie otrzymujących paklitaksel, co odpowiadało HR wynoszącemu 0,82 (95% CI: 0,66–1,03; jednostronne  $p = 0,0421$ ). Osiągnięty wynik w zakresie OS był jednorodny we

wszystkich analizowanych podgrupach, ze wskazaniem na większą korzyść z zastosowania pembrolizumabu w grupie chorych o bardzo dobrym stopniu sprawności (ECOG 0) oraz w przypadkach nowotworów wywodzących się z połączenia żołądkowo-przełykowego (GEJ, *gastroesophageal junction*). W trakcie leczenia zaobserwowano dość typowe dla immunoterapii skrzyżowanie się krzywych przeżycia, które wskazywały na większą korzyść z chemioterapii w czasie pierwszych 6 miesięcy obserwacji przy większej korzyści z immunoterapii obserwowanej po 6. miesiącu obserwacji. Potwierdzają to odsetki chorych żyjących w 12. miesiącu obserwacji (40% w grupie pembrolizumabu względem 27% w grupie paklitakselu) oraz w 18. miesiącu obserwacji (odpowiednio: 26% i 15%). W grupie z PD-L1 CPS mniejszym od 1 OS wyniósł 4,8 miesiąca (95% CI: 3,9–6,1) w ramieniu pembrolizumabu oraz 8,2 miesiąca (95% CI: 6,8–10,6) w ramieniu paklitakselu (HR 1,20; 95% CI: 0,89–1,63). Mediana PFS w populacji PD-L1 CPS-pozytywnej wyniosła 1,5 miesiąca (95% CI: 1,4–2,0) w ramieniu pembrolizumabu oraz 4,1 miesiąca (95% CI: 3,1–4,2) w ramieniu paklitakselu, co odpowiadało HR wynoszącemu 1,27 (95% CI: 1,03–1,57). Analogicznie jak w wypadku OS, w grupie z PD-L1 CPS-negatywnej wartości PFS osiągnięte w ramieniu pembrolizumabu były gorsze niż w ramieniu paklitakselu (HR 2,05; 95% CI: 1,50–2,79). Odsetki odpowiedzi osiągnięte w grupie z PD-L1 CPS większym od 1 były porównywalne pomiędzy oboma ramionami (16% w ramieniu pembrolizumabu vs. 14% w ramieniu paklitakselu). W analizie *post-hoc*, oceniającej odpowiedzi u chorych na nowotwory o wysokiej niestabilności mikrosatelitarnej, stwierdzono wyższy odsetek odpowiedzi w grupie pembrolizumabu (47% vs. 17%), choć liczebność ocenianych grup była niska. Działania niepożądane związane z leczeniem stwierdzono u 53% chorych otrzymujących pembrolizumab oraz u 84% chorych otrzymujących chemioterapię, przy czym odsetek działań niepożądanych w stopniu 3.–5. wyniósł, odpowiednio, 14% oraz 35%. Odsetek działań niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia wyniósł 3% w ramieniu pembrolizumabu oraz 5% w ramieniu paklitakselu. Działania niepożądane związane z leczeniem prowadzące do zgonu stwierdzono u 3 chorych (1%) w grupie pembrolizumabu oraz u 1 chorego (< 1%) w grupie paklitakselu. W ramieniu paklitakselu około 10% chorych otrzymało ICIs w kolejnych liniach leczenia. Niestety, opublikowane wyniki nie objęły porównania jakości życia pomiędzy oboma ramionami badania. Nie da się ukryć, że wyniki badania KEYNOTE-061 były i są rozczarowaniem dla zainteresowanych immunoterapią chorych na raka żołądka. Mimo ograniczenia analizy do grupy chorych cechujących się większym prawdopodobieństwem odpowiedzi na leczenie immunologiczne pembrolizumab nie okazał się statystycznie skuteczniejszy od paklitakselu w drugiej

linii leczenia. Jednocześnie, dostępne dane dotyczące leczenia chorych z niskim wskaźnikiem PD-L1 CPS, choć numerycznie ograniczone, wskazują na zdecydowaną przewagę chemioterapii w tej podgrupie. Wskazuje to jednoznacznie, jak istotny jest dobór chorych na raka żołądka do leczenia ICI.

Ostatnimi omawianymi wynikami są wyniki badania JAVELIN Gastric 300, które Bang i wsp. [4] opublikowali 24 lipca 2018 roku w „Annals of Oncology”. Było to randomizowane, otwarte badanie fazy III porównujące awelumab ze standardową chemioterapią wybraną przez badacza (monoterapia irynotekaniem lub paklitakselem) lub najlepszym leczeniem objawowym (BSC, *best supportive care*) w trzeciej linii leczenia chorych na zaawansowanego raka żołądka. Pierwszorzędowym punktem końcowym badania było OS. Do badania włączono 371 chorych, poddanych randomizacji w stosunku 1:1 do obu ramion badania. W ramieniu kontrolnym jedynie 3 chorych (1,6%) otrzymało BSC zamiast chemioterapii. Ekspresję PD-L1, definiowaną jako obecność odczynu immunohistochemicznego w przynajmniej 1% komórek nowotworowych, stwierdzono u 29,3% chorych w ramieniu awelumabu oraz u 24,4% chorych w ramieniu chemioterapii. Po medianie obserwacji wynoszącej 10,6 miesiąca badanie nie spełniło pierwszorzędowego punktu końcowego. Mediana OS wyniosła 4,6 miesiąca (95% CI: 3,6–5,7) w grupie chorych leczonych awelumabem oraz 5,0 miesiąca (95% CI: 4,5–6,3) w grupie chorych otrzymujących chemioterapię, co odpowiadało HR wynoszącemu 1,1 (95% CI: 0,9–1,4;  $p = 0,81$ ). Brak różnicy w zakresie OS zaobserwowano we wszystkich analizowanych podgrupach, nie stwierdzono także różnic w zakresie wyników osiągniętych po podawaniu irynotekanu oraz paklitakselu. Mediana PFS wyniosła 1,4 miesiąca (95% CI: 1,4–1,5) w ramieniu awelumabu oraz 2,7 miesiąca (95% CI: 1,8–2,8) w ramieniu chemioterapii (HR 1,73; 95% CI: 1,4–2,2;  $p > 0,99$ ), z korzyścią na rzecz chemioterapii obserwowaną we wszystkich analizowanych podgrupach. Osiągnięty odsetek odpowiedzi był niski w obu ramionach badania i wyniósł 2,2% w grupie awelumabu oraz 4,3% w grupie chemioterapii. Działania niepożądane związane z leczeniem w każdym stopniu wystąpiły u 48,9% chorych otrzymujących awelumab oraz u 74% chorych otrzymujących chemioterapię, z działaniami w stopniu 3. i wyższym występującymi u — odpowiednio — 9,2% oraz 31,6% chorych. Działania niepożądane prowadzące do przerwania leczenia wystąpiły u 7 chorych (3,8%) w ramieniu awelumabu oraz u 9 chorych (5,1%) w ramieniu chemioterapii. W ramieniu awelumabu nie stwierdzono działań niepożądanych prowadzących do zgonu. Zwraca jednak uwagę wysoki odsetek działań niepożądanych związanych z podaniem leku, który wyniósł 21,2%

w grupie chorych otrzymujących awelumab i jedynie 2,8% w grupie chorych otrzymujących chemioterapię. W kolejnym rzucie leczenia immunoterapię otrzymało 2 chorych (1%) w ramieniu awelumabu oraz 8 chorych (4,3%) w ramieniu chemioterapii. Wyniki badania JAVELIN Gastric 300, podobnie jak badania KEYNOTE-061, okazały się rozczarowaniem. Stwierdzona w tym badaniu aktywność awelumabu w trzeciej linii leczenia chorych na zaawansowanego raka żołądka okazała się znikoma, numerycznie ustępując skuteczności klasycznej chemioterapii. W konsekwencji trudno uznać awelumab za satysfakcjonującą opcję dla tej grupy chorych, mimo korzystnego profilu bezpieczeństwa.

Przedstawione wyniki trzech randomizowanych badań fazy III są obecnie podstawą definiującą możliwości zastosowania immunoterapii w leczeniu chorych na raka żołądka w ramach praktyki klinicznej. Badanie ATTRACTION-2 wyraźnie wskazuje na korzyść z zastosowania niwolumabu w grupie chorych na zaawansowanego raka żołądka po niepowodzeniu standardowego leczenia systemowego w populacji azjatyckiej. Niestety, biorąc pod uwagę różnicę w biologii nowotworów oraz w metabolizmie leków, bezpośrednie przeniesienie wyników tego badania na populacje inne niż azjatycka jest niemożliwe. Bardziej realną opcją dla chorych z Europy czy Ameryki Północnej jest pembrolizumab, co przełożyło się na jego rejestrację przez FDA we wrześniu 2017 roku. Należy jednak podkreślić, że w świetle dostępnych dowodów naukowych trudno uznać pembrolizumab za standard w drugiej i dalszych liniach leczenia w przypadku zaawansowanego raka żołądka, a jedynie za możliwą opcję dla wybranych chorych (PD-L1 CPS równy lub wyższy 1). Odzwierciedla to brak rejestracji pembrolizumabu do stosowania w raku żołądka przez Europejską Agencję Leków (EMA, *European Medicines Agency*). Biorąc pod uwagę brak możliwości przeniesienia dowodów skuteczności niwolumabu na populację europejską, ograniczoną skuteczność pembrolizumabu oraz marginalną aktywność awelumabu, koncepcję zastosowania ICI w monoterapii w leczeniu chorych na zaawansowanego raka żołądka należy uznać za fiasko. O ile ICI cechuje obiecująca aktywność, najprawdopodobniej nie jest ona sama w sobie wystarczająca do przełożenia się na rzeczywistą korzyść kliniczną. Nie oznacza to jednak zupełnego zaniechania stosowania ICI; trwające obecnie badania oceniają skuteczność tej metody leczenia w połączeniu z chemioterapią we wcześniejszych liniach. Skojarzenia ICI z chemioterapią mogą zabezpieczyć chorych przed wczesnym niepowodzeniem leczenia, umożliwiając uzyskanie opóźnionej korzyści z immunoterapii. Niestety, odpowiedź na pytanie o słuszność tej koncepcji przyjdzie nam poznać dopiero za wiele miesięcy, jeżeli nie lat.

## Leczenie uzupełniające chorych na raki dróg żółciowych oraz pęcherzyka żółciowego — jeden głos na tak, jeden głos na nie

Nowotwory złośliwe dróg żółciowych występują dość rzadko i stanowią niecały 1% wszystkich przypadków nowotworów złośliwych. Jest to dość zróżnicowana grupa nowotworów, obejmująca typowe raki dróg żółciowych (wewnątrzwątrobowych oraz zewnątrzwątrobowych dróg żółciowych z częstokroć wyróżnianą grupą raków dróg żółciowych okolicy wnęki wątroby oraz raków dystalnego odcinka przewodu żółciowego wspólnego) i zwyczajowo także raki pęcherzyka żółciowego. Mimo anatomicznej bliskości tych nowotworów z perspektywy molekularnej jest to grupa niezwykle heterogenna, co utrudnia ekstrapolację wyników uzyskanych badań. Niestety, w zdecydowanej większości przypadków już w chwili rozpoznania zaawansowanie nowotworów dróg żółciowych wyklucza możliwość leczenia operacyjnego, które udaje się zastosować jedynie u około 20% chorych. Jednocześnie rokowanie chorych po leczeniu chirurgicznym pozostaje niekorzystne, z 5-letnimi odsetkami przeżyć nieprzekraczającymi 15%. Mimo braku dobrej jakości danych dotyczących skuteczności chemioterapii uzupełniającej, w praktyce klinicznej często stosuje się schematy oparte na pochodnych fluoropirymidyny oraz gemcytabinie. Dopiero ostatnie lata przyniosły wstępne wyniki randomizowanych badań fazy III porównujących leczenie systemowe z wyłączną obserwacją. Co ciekawe, poszczególne wyniki badań mogą prowadzić do zupełnie różnych wniosków.

Najbardziej dojrzałe dane pochodzą z badania PRODIGE 12-ACCORD 18-UNICANCER GI. Opublikowali je w „Journal of Clinical Oncology” 1 lutego 2019 roku Edeline i wsp. [5]. Badanie ACCORD było randomizowanym, niezaślepionym badaniem III fazy, porównującym 6-miesięczną chemioterapię gemcytabiną i oksaliplatyną z wyłączną obserwacją. Zastosowany schemat GEMOX składał się z gemcytabiny podawanej w dawce 1000 mg/m<sup>2</sup> w dniu 1. każdego cyklu i oksaliplatyny podawanej w dawce 85 mg/m<sup>2</sup> w dniu 2. każdego cyklu, powtarzanego co 14 dni. Do badania włączano chorych przed upływem 3 miesięcy od leczenia operacyjnego, po resekcjach mikroskopowo radykalnych (R0) i nieradykalnych (R1). Pierwszorzędownymi punktami końcowymi badania były czas wolny od nawrotu (RFS, *relapse-free survival*) oraz czas do istotnego pogorszenia (TDD, *time to definitive deterioration*) jakości życia zależnej od zdrowia. Przeżycie ogólne stanowiło jeden z drugorzędowych punktów końcowych badania. Łącznie badanie objęło 196 chorych, poddanych randomizacji w stosunku 1:1 do obu ramion. Po medianie czasu obserwacji wynoszącej 46,5 miesiąca badanie nie spełniło żadnego z pierwszorzędownych punktów końcowych. Mediana RFS wyniosła 30,4 miesiąca (95% CI:

15,4–43,0) w ramieniu GEMOX w porównaniu z 18,5 miesiąca (95% CI: 12,6–38,2) w ramieniu obserwacji, co odpowiada HR wynoszącemu 0,88 (95% CI: 0,62–1,25; p = 0,48). Odsetek nawrotów pod postacią przerzutów odległych był podobny w obu ramionach (75% w grupie GEMOX, 71% w grupie obserwacji). W obu badanych grupach nie stwierdzono istotnej różnicy pomiędzy TDD jakością życia zależnej od zdrowia (*log-rank* p = 0,39) ani pomiędzy medianą OS (mediana OS w ramieniu GEMOX 75,8 miesiąca (95% CI: 34,4 – nie osiągnięto) vs. 50,8 miesiąca w ramieniu obserwacji (95% CI: 38,0 – nie osiągnięto), HR 1,08 (95% CI: 0,70–1,66; p = 0,74). Żadna z analizowanych podgrup nie odniosła korzyści z zastosowania chemioterapii GEMOX, przy czym istotnie lepsze wyniki stwierdzono po wyłącznej obserwacji w podgrupie chorych na raka pęcherzyka żółciowego. W analizie bezpieczeństwa stwierdzono istotnie częstsze występowanie działań niepożądanych w grupie poddanej chemioterapii (p < 0,001 dla działań niepożądanych 3. i 4. stopnia), ale nie przełożyło się to na większą liczbę zgonów w ciągu pierwszych 6 miesięcy badania (3 zgony w ramieniu GEMOX vs. 2 zgony w ramieniu obserwacji).

Odmienne wyniki przyniosła wstępna analiza badania BILCAP, dostępna jedynie pod postacią streszczenia z kongresu *American Society of Clinical Oncology* z 2017 roku, którą opublikowali Primrose i wsp. [6]. Do badania włączano łącznie 447 chorych po resekcjach R0 oraz R1 raków dróg żółciowych i pęcherzyka żółciowego, poddanych randomizacji w stosunku 1:1 do 6-miesięcznego leczenia uzupełniającego kapecytabiną (8 cykli kapecytabiny w dawce 1250 mg/m<sup>2</sup> 2 razy dziennie przez 14 dni każdego 21-dniowego cyklu) lub wyłącznej obserwacji. Pierwszorzędownym punktem końcowym badania było OS. Wstępne wyniki analizy *intention-to-treat* nie spełniły jednoznacznie kryteriów pierwszorzędownego punktu końcowego badania, z medianą OS wynoszącą 51 miesiące (95% CI: 35–59) w grupie kapecytabiny w porównaniu z 36 miesiącami (95% CI: 30–45) w grupie wyłącznej obserwacji (HR 0,80; 95% CI: 0,63–1,04; p = 0,097). Niemniej w analizie *per-protocol* stwierdzono istotną statystycznie korzyść z zastosowania chemioterapii uzupełniającej [mediana OS w ramieniu kapecytabiny 53 miesiące (95% CI: 40 – nie osiągnięto) względem 36 miesięcy (95% CI: 30–44) w ramieniu obserwacji z HR 0,75 (95% CI: 0,58–0,97; p = 0,028)]. Ostateczne wyniki badania nie zostały dotychczas opublikowane ze względu na niepełną dojrzałość danych.

Na dzień dzisiejszy dysponujemy pełnymi wynikami jednego negatywnego badania ACCORD oraz wstępnymi wynikami pozytywnego badania BILCAP. Zasadniczo, zgodnie z metodologią *evidence-based medicine* (EBM),

należałoby uznać, że chemioterapia pooperacyjna nie ma zastosowania w leczeniu chorych na raka dróg żółciowych i pęcherzyka żółciowego. Do jednoznacznego uznania korzyści konieczne będzie uzyskanie pełnych, opublikowanych w recenzowanym czasopiśmie naukowym, wyników badania BILCAP. Jednocześnie, z czysto klinicznego punktu widzenia, uwzględniając niekorzystne rokowanie, trudno z góry odstąpić od zastosowania chemioterapii u wszystkich chorych. Wobec częściowo sprzecznych

dowodów naukowych kluczowa staje się rzetelna dyskusja z samym chorym, uwzględniająca przedstawienie aktualnych możliwości leczenia, ograniczonych dowodów na rzecz skuteczności chemioterapii, ale także samego niekorzystnego rokowania wynikającego z rozpoznanej choroby. Uwzględnienie preferencji chorego może stanowić czynnik decydujący o wyborze postępowania w konkretnym przypadku, po przeanalizowaniu wszystkich argumentów za i przeciw leczeniu systemowemu.

## Piśmiennictwo

1. Fuchs CS, Doi T, Jang RW, et al. Safety and Efficacy of Pembrolizumab Monotherapy in Patients With Previously Treated Advanced Gastric and Gastroesophageal Junction Cancer: Phase 2 Clinical KEYNOTE-059 Trial. *JAMA Oncol.* 2018; 4(5): e180013, doi: [10.1001/jamaoncol.2018.0013](https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2018.0013), indexed in Pubmed: [29543932](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29543932/).
2. Kang YK, Boku N, Satoh T, et al. Nivolumab in patients with advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer refractory to, or intolerant of, at least two previous chemotherapy regimens (ONO-4538-12, ATTRACTION-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2017; 390(10111): 2461–2471, doi: [10.1016/S0140-6736\(17\)31827-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31827-5), indexed in Pubmed: [28993052](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28993052/).
3. Shitara K, Özgüroğlu M, Bang YJ, et al. KEYNOTE-061 investigators. Pembrolizumab versus paclitaxel for previously treated, advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (KEYNOTE-061): a randomised, open-label, controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2018; 392(10142): 123–133, doi: [10.1016/S0140-6736\(18\)31257-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31257-1), indexed in Pubmed: [29880231](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29880231/).
4. Bang YJ, Ruiz EY, Van Cutsem E, et al. Phase III, randomised trial of avelumab versus physician's choice of chemotherapy as third-line treatment of patients with advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer: primary analysis of JAVELIN Gastric 300. *Ann Oncol.* 2018; 29(10): 2052–2060, doi: [10.1093/annonc/mdy264](https://doi.org/10.1093/annonc/mdy264), indexed in Pubmed: [30052729](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30052729/).
5. Edeline J, Benabdelghani M, Bertaut A, et al. Gemcitabine and Oxaliplatin Chemotherapy or Surveillance in Resected Biliary Tract Cancer (PRODIGE 12-ACCORD 18-UNICANCER GI): A Randomized Phase III Study. *J Clin Oncol.* 2019 [Epub ahead of print]: JCO1800050, doi: [10.1200/JCO.18.00050](https://doi.org/10.1200/JCO.18.00050), indexed in Pubmed: [30707660](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30707660/).
6. Primrose J, Fox R, Palmer D, et al. Adjuvant capecitabine for biliary tract cancer: The BILCAP randomized study. *Journal of Clinical Oncology.* 2017; 35(15\_suppl): 4006–4006, doi: [10.1200/jco.2017.35.15\\_suppl.4006](https://doi.org/10.1200/jco.2017.35.15_suppl.4006).