

## 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.2019.0023.

Należy cytować wersję pierwotną.

### Inhibitory PARP w leczeniu podtrzymującym chorych na raka trzustki z mutacjami germinальnymi *BRCA*

Postęp w leczeniu raka trzustki na przestrzeni ostatnich dwóch dekad był zasadniczo ograniczony do wprowadzenia nowych, bardziej aktywnych schematów wielolekowych (np. FOLFIRINOX) lub technologii modyfikujących dystrybucję typowych leków cytotoksycznych (np. nab-paklitaksel). Rozwój leczenia systemowego nowotworów litych, związany z opracowaniem najpierw leków ukierunkowanych molekularnie, a następnie immunoterapii, nie przełożył się na poprawę możliwości leczenia raka trzustki. Pojedyncze pozytywne badanie oceniające skuteczność połączenia gemcytabiny z lekiem ukierunkowanym na blokadę receptora czynnika wzrostu naskórka (EGFR, *epidermal growth factor receptor*), erlotynibem, można uznać za praktycznie nieistotne ze względu na minimalną, choć istotną statystycznie, korzyść w zakresie przeżycia całkowitego (OS, *overall survival*). Immunoterapia, w tym zarówno monoterapia, jak i skojarzenie dwóch inhibitorów punktu kontrolnego, daje wyniki istotnie gorsze niż w przypadku innych rodzajów nowotworów. Wynika to najprawdopodobniej ze specyficznych właściwości mikrośrodowiska nowotworów trzustki, związanych z obecnością rozwiniętego podścieliska pozakomórkowego, stanowiącego swoistą barierę dla komórek układu odpornościowego. W konsekwencji leczenie chorych na raka gruczołowego trzustki opiera się nadal na klasycznych cytostatykach, stosowanych głównie w postaci schematów wielolekowych. Obecnie nie dysponujemy czynnikami predykcyjnymi wskazującymi, który schemat chemioterapii będzie optymalny dla konkretnego chorego. Wybór pomiędzy schematem FOLFIRINOX i połączeniem gemcytabiny z nab-paklitaksellem, dwoma najczęściej stosowanymi schematami chemioterapii pierwszej linii, opiera się głównie na doświadczeniach lekarza prowadzącego oraz na standardzie danego ośrodka. Niektóre analizy retrospektywne sugerują korzyść z zastosowania pochodnych platyny u chorych ze stwierdzonymi mutacjami germinальnymi w rodzinie genów *BRCA*. Wynika to z upośledzonego mechanizmu naprawy podwójnych pęknięć nici DNA w mechanizmie rekombinacji homologicznej (HRR, *homologous recom-*

*bination repair*), jaki jest obecny w komórkach z mutacjami w obrębie *BRCA*. Pochodne platyny generują liczne podwójne pęknięcia nici DNA, głównie poprzez wiązanie zasad purynowych, do których usunięcia wymagany jest sprawny mechanizm HRR. Brak adekwatnej aktywności HRR daje pochodnym platyny szansę na wygenerowanie krytycznej liczby uszkodzeń w obrębie DNA, co w konsekwencji prowadzi do śmierci komórki nowotworowej w mechanizmie apoptozy lub nekrozy. Analogiczny efekt zwielokrotnienia liczby podwójnych pęknięć nici DNA w komórkach z dysfunkcyjnym mechanizmem HRR można uzyskać, stosując inhibitory polimerazy poli(ADP-rybozy) (PARP), które blokują białko PARP i uniemożliwiają naprawę powstających spontanicznie pojedynczych pęknięć nici DNA, które ulegają przekształceniu do podwójnych pęknięć nici DNA, jeżeli komórka wejdzie w fazę replikacji. Mutacje germinalne w obrębie rodziny *BRCA* są stwierdzane u 7–10% chorych na raka trzustki, przy czym nie zawsze współistnieją z dodatnimi wywiadami w kierunku rodzinnego występowania nowotworów *BRCA*-zależnych. Przenosząc wyniki randomizowanych badań klinicznych z populacji ogólnej na populację chorych z obecnością mutacji *BRCA*, możemy przyjąć, że optymalnym schematem chemioterapii pierwszej linii zawierającym pochodne platyny jest FOLFIRINOX. Klasyczne już badanie Conroya z 2011 roku [1] zakładało czas trwania chemioterapii FOLFIRINOX wynoszący przynajmniej 6 miesięcy, o ile wcześniej nie dojdzie do progresji. W praktyce klinicznej prowadzenie tak intensywnego leczenia przez pełne 6 miesięcy jest trudne, a u znacznej części chorych praktycznie niemożliwe z powodu narastającej toksyczności. Jedno z możliwych rozwiązań tego problemu stanowi koncepcja chemioterapii podtrzymującej, zakładająca krótszy niż 6 miesięcy czas leczenia schematem FOLFIRINOX, po którym następuje mniej intensywne leczenie podtrzymujące. Podejście to oceniono w badaniu II fazy PANOPTIMOX [2], w którym porównano pełne 6 miesięcy chemioterapii FOLFIRINOX z 4 miesiącami chemioterapii FOLFIRINOX z następowym leczeniem podtrzymującym schematem

LV5FU2, trwającym do momentu progresji choroby. Uzyskane wyniki wskazują na równoważność strategii zakładającej deeskalację leczenia oraz schematu klasycznego, co stanowi cenną opcję dla chorych umiarkowanie bądź źle tolerujących schemat FOLFIRINOX. Niestety, mimo lepszej tolerancji deeskalacja nie prowadzi do poprawy wyników odległych zarówno w zakresie przeżycia wolnego od progresji (PFS, *progression free survival*), jak i OS. Poszukiwania alternatywnych strategii leczenia podtrzymującego doprowadziły do prób zastosowania inhibitorów PARP w grupie chorych z mutacjami germinalnymi *BRCA*. Atrakcyjność tego podejścia wynika z uwzględnienia potencjalnych mechanizmów molekularnych stojących za tą strategią oraz potwierdzonej aktywności inhibitorów PARP stosowanych jako leczenie kolejnego rzutu w grupie chorych na raka trzustki z mutacjami germinalnymi *BRCA*. Uzyskane wyniki są z jednej strony przełomowe — uzyskano realną korzyść z zastosowania leków ukierunkowanych molekularnie u chorych na raka trzustki — ale pozostawiają też pewien niedosyt z uwagi na brak wpływu na OS.

Omawiane rezultaty opublikowali 2 czerwca 2019 roku w „The New England Journal of Medicine” Golan i wsp. [3]. Badanie POLO było randomizowanym, podwójnie zaślepionym badaniem III fazy, porównującym leczenie podtrzymujące olaparybem (w dawce 300 mg 2 razy dziennie doustnie) ze stosowaniem placebo w grupie chorych na rozlanego raka trzustki z obecnością mutacji germinalnych w genie *BRCA1* lub *BRCA2*, którzy przez przynajmniej 4 miesiące byli poddawani leczeniu pierwszej linii zawierającym pochodne platyny, bez progresji. Chorzy włączeni do badania byli randomizowani w stosunku 3:2 do ramienia olaparybu lub placebo; w badaniu nie założono mechanizmu *cross-over* po ewentualnej progresji. Pierwszorzędowy punkt końcowy badania stanowił PFS, a OS był jednym z drugorzędowych punktów końcowych. Skriningiem do badania objęto 3315 chorych, spośród których u 247 (7,5%) stwierdzono obecność mutacji *BRCA*. Randomizacji poddano łącznie 154 chorych (4,6% chorych objętych skriningiem). Zdecydowana większość chorych (86% w ramieniu olaparybu oraz 81% w ramieniu placebo) otrzymywała schemat FOLFIRINOX. Badanie spełniło założony pierwszorzędowy punkt końcowy — PFS w grupie olaparybu wyniósł 7,4 miesiąca względem 3,8 miesiąca w grupie placebo [współczynnik ryzyka (HR, *hazard ratio*) dla progresji lub zgonu 0,53; 95-procentowy przedział ufności (CI, *confidence interval*) 0,35–0,82;  $p = 0,004$ ]. Uzyskany wynik pozostał istotny we wszystkich analizowanych podgrupach i był niezależny od rodzaju mutacji (*BRCA1* vs. *BRCA2*). Dostępne wyniki w zakresie OS są niedojrzałe (46% zdarzeń), ale w dotychczasowej analizie nie stwierdzono w tym zakresie istotnej statystycznie różnicy pomiędzy obydwojma ramionami (18,9 miesiąca w grupie chorych przyjmują-

cych olaparyb względem 18,1 miesiąca w grupie chorych przyjmujących placebo; HR 0,91; 95% CI 0,56–1,46;  $p = 0,68$ ). W grupie placebo po progresji 14,5% chorych otrzymało w kolejnym rzucie leczenia inhibitor PARP. Odpowiedź uzyskano u 20% chorych w ramieniu olaparybu oraz u 10% chorych w ramieniu placebo, z medianą czasu trwania odpowiedzi wynoszącą — odpowiednio — 24,9 miesiąca oraz 3,7 miesiąca. Działania niepożądane w stopniu 3. bądź wyższym stwierdzono u 40% chorych przyjmujących olaparyb oraz u 23% chorych przyjmujących placebo, przy czym ciężkie zdarzenia niepożądane stwierdzono u — odpowiednio — 24% oraz 15% chorych. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi występującymi w grupie olaparybu były niedokrwistość i osłabienie. Chorzy otrzymujący olaparyb częściej wymagali przerw w leczeniu oraz redukcji dawek z powodu działań niepożądanych, a odsetek chorych wymagających odstawienia leku wyniósł 5% w grupie olaparybu oraz 2% w grupie placebo. W żadnym z obu ramion nie stwierdzono zgonów spowodowanych leczeniem. Pomiędzy chorymi przyjmującymi olaparyb i placebo nie odnotowano istotnych różnic w ocenie jakości życia.

Wyniki badania POLO wprowadzają istotną zmianę w postępowaniu u części chorych na raka trzustki. Zastosowanie olaparybu jako leczenia podtrzymującego w grupie chorych na raka trzustki ze stwierdzonymi mutacjami w obrębie genów *BRCA* prowadzi do blisko dwukrotnego wydłużenia PFS. Potwierdza to znaczenie inhibitorów PARP w tej grupie chorych, uzasadniając wprowadzenie oceny *BRCA1/BRCA2* jako standardu postępowania u chorych na raka trzustki. Są to pierwsze wyniki wykazujące tak istotną korzyść z zastosowania leczenia ukierunkowanego molekularnie w tej grupie chorych. Niestety, entuzjazm hamują pewne szczegóły badania. Po pierwsze, grupa chorych kwalifikująca się do leczenia podtrzymującego jest stosunkowo niewielka. W badaniu POLO randomizacji poddano zaledwie 4,5% wszystkich chorych ocenianych w ramach skriningu. Po drugie, mimo istotnej poprawy w zakresie PFS nie można obecnie stwierdzić, że zastosowanie olaparybu prowadzi do wydłużenia najistotniejszego z możliwych punktów końcowych — OS. Po trzecie, leczenie olaparybem, choć nie prowadziło do pogorszenia jakości życia, wiązało się z istotnie większym odsetkiem działań niepożądanych w stopniu 3. i wyższym oraz ciężkich działań niepożądanych. Niemniej, badanie POLO jest jednym z najważniejszych badań ostatnich lat dotyczących leczenia chorych na rozlanego raka gruczołowego trzustki, które dostarcza dowodów na korzyść z leczenia ukierunkowanego molekularnie przy odpowiednim doborze biomarkerów. Z dużym prawdopodobieństwem możemy się spodziewać kolejnych badań oceniających rolę inhibitorów PARP w leczeniu raka trzustki, które będą oceniać skuteczność tej grupy leków także w innych podgrupach chorych.

## Gdy mniej znaczy więcej — optymalizacja leczenia systemowego chorych na raka żołądka oraz raka przełyku w wieku podeszłym i/lub z zespołem kruchości

Jednym z najciekawszych aspektów kongresów *American Society of Clinical Oncology* jest fakt, że wiele prac zaprezentowanych tam w formie abstraktów potrafi wpłynąć na praktykę kliniczną jeszcze przed opublikowaniem pełnych wyników. I choć liczne prace poświęcone są wąskim grupom chorych, przez co znajdują niewielkie przełożenie na praktykę kliniczną, niektóre opracowania dotyczą szerokiej populacji chorych i mogą stanowić podstawę do zrewidowania codziennych decyzji, zwłaszcza w słabo usystematyzowanych obszarach onkologii. Jednym z takich wyzwań, o skali rosnącej ze względu na starzenie się społeczeństwa, jest opieka nad chorymi w wieku podeszłym lub z tzw. zespołem kruchości (*frailty syndrome*). Zespołem kruchości nazywa się stan ograniczonej rezerwy czynnościowej, związanej najczęściej z obniżoną wydolnością więcej niż jednego układu narządów, który ogranicza możliwość adaptacji organizmu do sytuacji stresogennej (zarówno w sensie fizycznym, jak i psychicznym). Chociaż wiek podeszły oraz zespół kruchości w wielu przypadkach się nakładają, każdy spośród tych stanów może stanowić wyzwanie także oddzielnie — niejeden chory w wieku podeszłym będzie się cechował wystarczającą rezerwą narządową, a niejeden chory w młodszym wieku będzie skrajnie narażony na powikłania związane z zespołem kruchości. W onkologii i jedni, i drudzy chorzy często są niedoreprezentowani w badaniach klinicznych, tym bardziej więc warto zwrócić uwagę na wyniki, które dotyczą wyłącznie tej populacji.

Wyniki badania III fazy GO2 zaprezentowali w formie ustnej prezentacji oraz abstraktu na kongresie *American Society of Clinical Oncology* w 2019 roku Hall i wsp. [4]. Było to randomizowane badanie III fazy, porównujące różne warianty dawkowania schematu CAPOX u chorych na raka żołądka lub raka przełyku, którzy nie kwalifikowali się do zastosowania schematu EOX z powodu wieku lub zespołu kruchości. Porównano 3 poziomy dawkowania schematu CAPOX: poziom A z dawką oksaliplatyny 130 mg/m<sup>2</sup> w dniu 1. oraz kapecytabiny 625 mg/m<sup>2</sup> w dniach 1.–21. każdego 21-dniowego cyklu; poziom B stanowiący 80% dawek z poziomu A; poziom C stanowiący 60% dawek z poziomu A. Pierwszorzędowym punktem końcowym badania było porównanie w zakresie PFS, a analiza OS stanowiła jeden z drugorzędowych punktów końcowych. Dodatkowo badanie zakładało ocenę złożonego punktu końcowego (OTU, *overall treatment utility*), obejmującego korzyść kliniczną, tolerancję, jakość życia oraz ocenę

własnego stanu przez chorego. Do badania włączono 514 chorych, których poddano randomizacji 1:1:1 do trzech ramion badania. Mediana wieku wyniosła 76 lat w ramieniu A i B oraz 77 lat w ramieniu C. W każdym z ramion około 1/3 chorych była w stanie sprawności ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) 2 lub gorszym, a około 80% chorych w każdym ramieniu spełniło kryteria zespołu kruchości. Mediana PFS wyniosła 4,9 miesiąca w ramieniu A, 4,1 miesiąca w ramieniu B oraz 4,3 miesiąca w ramieniu C, co spełniło założone kryteria *non-inferiority* w porównaniu ramienia B do A (HR 1,09; 95% CI 0,89–1,32) oraz w porównaniu ramienia C do A (HR 1,10; 95% CI 0,90–1,33). Mediana OS wyniosła 7,5 miesiąca w ramieniu A, 6,7 miesiąca w ramieniu B oraz 7,6 miesiąca w ramieniu C. W ramieniu C osiągnięto także mniejszy odsetek niehematologicznych działań niepożądanych w stopniu 3. i wyższym (37% w ramieniu C vs. 56% w ramieniu A) oraz lepsze wyniki w zakresie złożonego punktu końcowego OTU. W analizie podgrup nie zidentyfikowano podgrupy odnoszącej korzyść z wyższych dawek chemioterapii.

Wyniki badania GO2 dostarczają cennych wskazówek odnośnie do praktycznego postępowania z chorymi na raka żołądka i przełyku w wieku podeszłym i/lub zespołem kruchości. W tej grupie chorych zastosowanie niższych dawek cytostatyków było związane ze zmniejszeniem liczby działań niepożądanych, przy zachowaniu porównywalnej aktywności leczenia, co w konsekwencji przełożyło się na podobne wyniki zarówno w zakresie PFS, jak i OS. Dodatkowo, zapewne z uwagi na zmniejszenie odsetka działań niepożądanych, ramię z najniższymi dawkami cytostatyków osiągnęło najlepsze wyniki w złożonym punkcie końcowym obejmującym między innymi ocenę jakości życia. Pewien problem, utrudniający możliwość implementacji tych wyników do praktyki klinicznej, zwłaszcza w odniesieniu do uwarunkowań systemu opieki zdrowotnej w Polsce, stanowią wyzwania związane z oceną zespołu kruchości. Prawdłowa ocena chorego w tym zakresie wymaga kompetencji, których może brakować w obecnym systemie opieki nad chorymi onkologicznymi, a także czasu, którego niedobór jest więcej niż oczywisty dla każdego praktykującego w Polsce onkologa. Niemniej, nawet przy uwzględnieniu powyższych wyzwań, poprawa jakości życia, jaką można osiągnąć poprzez dobór odpowiedniego stopnia intensywności chemioterapii, jest więcej niż cenna — zwłaszcza w grupie chorych wybitnie narażonych na powikłania leczenia systemowego.

## Molekularne podgrupy glejaków o niskim stopniu złośliwości a skuteczność chemioterapii PCV — nowy czynnik predykcyjny?

Leczenie pierwotnych nowotworów ośrodkowego układu nerwowego jest jednym z najbardziej wymagających obszarów onkologii. Prawidłowo przeprowadzone diagnostyka, leczenie chirurgiczne, radioterapia i ewentualne leczenie systemowe wpływają istotnie na długość życia chorych, a także definiują jego jakość. Dotyczy to zarówno glejaka wielopostaciowego, obarczonego wyjątkowo niekorzystnym rokowaniem i wymagającego praktycznie w każdym przypadku postępowania wielodyscyplinarnego, jak i glejaków o niższym stopniu złośliwości, w wypadku których celem równie krytycznym jak poprawa rokowania jest zachowanie funkcjonalności oraz jakości życia. Z tej perspektywy szczególnie cenna jest możliwość personalizacji leczenia i dostosowania jego intensywności do założonych celów. W wypadku glejaków o niskim stopniu złośliwości (G2) z niekorzystnymi czynnikami rokowniczymi — wiekiem powyżej 40. rż. lub poniżej 40. rż. i subtotalną resekcją guza — od 2016 roku i momentu publikacji wyników badania NRG Oncology/RTOG 9802 standardem leczenia pooperacyjnego jest radioterapia, a następnie trwająca 48 tygodni chemioterapia uzupełniająca według schematu PCV (prokarbazy-na, lomustyna i winkrystyna) [5]. Dodanie chemioterapii PCV do standardowej radioterapii wydłużyło medianę OS o niecałe 6 lat, zwiększając także odsetek 10-letnich PFS z 21% do 51%. Jednocześnie jest to leczenie intensywne, długie i obciążone istotnym odsetkiem działań niepożądanych, zwłaszcza hematologicznych. Nowa analiza danych z badania NRG Oncology/RTOG 9802, uwzględniająca aktualny podział molekularny glejaków o niskim stopniu złośliwości, daje nadzieję na jeszcze lepsze wykorzystanie dostępnych danych i dalszą optymalizację postępowania w tej grupie chorych.

Omawianą analizę zaprezentowali i opublikowali w formie abstraktu w trakcie kongresu *American Society*

*of Clinical Oncology* w 2019 roku Bell i wsp. [6]. Do analizy włączono 106 (46%) spośród 251 chorych na glejaka o stopniu złośliwości G2 z czynnikami ryzyka, biorących udział w badaniu NRG Oncology/RTOG 9802, u których dostępna była próbka tkanki nowotworowej o jakości wystarczającej do oceny statusu mutacji IDH1/2 oraz kodelecji 1p/19q. Mutację IDH stwierdzono u 75% analizowanych chorych, przy czym u 41% chorych występowała mutacja IDH bez kodelecji 1p/19q, a 35% miało zarówno mutację IDH, jak i kodelecję 1p/19q. W analizie jednoczynnikowej nie stwierdzono korzyści z dołączenia chemioterapii PCV do radioterapii w grupie chorych bez mutacji IDH, a jednocześnie zaobserwowano wyraźną korzyść z dołączenia chemioterapii zarówno u chorych z mutacją IDH bez jednoczesnej kodelecji 1p/19q (HR w zakresie PFS 0,32; p = 0,003; HR w zakresie OS 0,38; p = 0,013), jak i u chorych z mutacją IDH współwystępującą z kodelecją 1p/19q (HR w zakresie PFS 0,13; p < 0,001; HR w zakresie OS 0,21; p = 0,029).

Chociaż zaprezentowane wyniki pochodzą z analizy *post-hoc* i obejmują stosunkowo nieliczną grupę chorych, wyraźnie sugerują rolę IDH jako czynnika predykcyjnego dla korzyści z zastosowania skojarzenia radioterapii z chemioterapią PCV w grupie chorych na glejaki o niskim stopniu złośliwości (G2) obciążonych wysokim ryzykiem nawrotu. Określenie statusu mutacji IDH, wchodzące obecnie w skład standardowej oceny histopatologicznej według Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*), może być dobrym argumentem w dyskusji z chorym, przemawiającym za zastosowaniem chemioterapii. Implementacja oceny IDH umożliwia coś, co jest stosunkowo rzadkie — personalizację leczenia w ramach aktualnego standardu diagnostycznego.

## Piśmiennictwo

1. Conroy T, Desseigne F, Ychou M, et al. Groupe Tumeurs Digestives of Unicancer, PRODIGE Intergroup. FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. *N Engl J Med.* 2011; 364(19): 1817–1825, doi: [10.1056/NEJMoa1011923](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1011923), indexed in Pubmed: [21561347](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21561347/).
2. Dahan L, Phelip J, Malicot KLe, et al. FOLFIRINOX until progression, FOLFIRINOX with maintenance treatment, or sequential treatment with gemcitabine and FOLFIRI.3 for first-line treatment of metastatic pancreatic cancer: A randomized phase II trial (PRODIGE 35-PANOPTIMO). *J Clin Oncol.* 2018; 36(15\_suppl): 4000, doi: [10.1200/jco.2018.36.15\\_suppl.4000](https://doi.org/10.1200/jco.2018.36.15_suppl.4000).
3. Golan T, Hammel P, Reni M, et al. Maintenance olaparib for germline-mutated metastatic pancreatic cancer. *N Engl J Med.* 2019 [Epub ahead of print], doi: [10.1056/NEJMoa1903387](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1903387), indexed in Pubmed: [31157963](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31157963/).
4. Hall P, Swinson D, Waters J, et al. Optimizing chemotherapy for frail and elderly patients (pts) with advanced gastroesophageal cancer (aGOAC): The GO2 phase III trial. *J Clin Oncol.* 2019; 37(15\_suppl): 4006, doi: [10.1200/jco.2019.37.15\\_suppl.4006](https://doi.org/10.1200/jco.2019.37.15_suppl.4006).
5. Buckner J, Shaw E, Pugh S, et al. Radiation plus procarbazine, CCNU, and vincristine in low-grade glioma. *N Engl J Med.* 2016; 374(14): 1344–1355, doi: [10.1056/nejmoa1500925](https://doi.org/10.1056/nejmoa1500925).
6. Bell E, Won M, Fleming J, et al. Updated predictive analysis of the WHO-defined molecular subgroups of low-grade gliomas within the high-risk treatment arms of NRG Oncology/RTOG 9802. *J Clin Oncol.* 2019; 37(15\_suppl): 2002, doi: [10.1200/jco.2019.37.15\\_suppl.2002](https://doi.org/10.1200/jco.2019.37.15_suppl.2002).