

Maciej Krzakowski

Narodowy Instytut Onkologii — Państwowy Instytut Badawczy im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie

Światowy Kongres Nowotworów Układu Pokarmowego

Światowy Kongres Nowotworów Układu Pokarmowego (WCGIC, *World Congress on Gastrointestinal Cancer*) odbył się w dniach 1–4 lipca 2020 roku. Spośród bardzo wielu wartościowych doniesień kilka prezentacji może wkrótce znaleźć zastosowanie

w praktyce klinicznej. Przedstawione w niniejszym opracowaniu wyniki badań o potencjalnym znaczeniu praktycznym dotyczą raka żołądka, raka wątrobowokomórkowego oraz przewodowego raka trzustki i raka jelita grubego.

RAK ŻOŁĄDKA

Badanie DESTINY-Gastric01 (O-11)

Okolo 20% raków umiejscowionych w przełyku i żołądka wykazuje nadekspresję receptora ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu (HER2, *human epidermal growth factor receptor 2*), a standardem leczenia pierwszej linii chorych w stadium zaawansowanym jest wówczas stosowanie trastuzumabu w skojarzeniu z chemioterapią. W przypadku progresji choroby podczas leczenia pierwszej linii z zastosowaniem trastuzumabu podejmowane były próby kliniczne z wykorzystaniem innych leków anti-HER2 (np. lapatynib, pertuzumab i adotrastuzumab), ale wyniki wspomnianych badań były negatywne. Badanie II fazy z randomizacją DESTINY-Gastric01 oceniało wartość trastuzumabu derukstekanu (koniugat przeciwciała monoklonalnego z inhibitorem topoizomerazy I) wobec irynotekanu lub paklitakselu u chorych z progresją po wcześniejszym leczeniu z użyciem chemioterapii i trastuzumabu. Odpowiedź na leczenie odnotowano u 51% chorych otrzymujących trastuzumab derukstekan i 14% chorych poddawanych chemioterapii, a mediany czasu przeżycia całkowitego wyniosły — odpowiednio

— 12,5 i 8,4 miesiąca (różnica znamionna). U chorych w eksperymentalnym ramieniu badania częściej występowały niedokrwistość i neutropenia w stopniu 3., a u 10% chorych stwierdzono śródmiąższową chorobę płuc (u większości w stopniach 2.–3.).

Komentarz

Trastuzumab derukstekan jest wartościowym leczeniem kolejnej linii w przypadku chorych, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię i trastuzumab. Należy pamiętać o ryzyku śródmiąższowej choroby płuc, ale staranne monitorowanie przebiegu leczenia i rozpoznanie objawów we wczesnym stadium oraz zastosowanie kortykosteroidów powinny ograniczyć zagrożenie związane z pneumotoksycznością. Wartość trastuzumabu derukstekanu będzie oceniana w badaniu prowadzonym u chorych rasy białej (badanie DESTINY-Gastric01 prowadzono w populacji azjatyckiej), ale bardziej wskazane wydaje się określenie wartości leku we wcześniejszym etapie postępowania.

RAK WĄTROBOWOKOMÓRKOWY

Badanie CheckMate 459 (LBA-3)

Leczenie chorych na zaawansowanego raka wątrobowokomórkowego z niekorzystnymi czynnikami (przerzuty w węzłach chłonnych, naciekanie naczyń i przerzuty w narządach odległych) zależy od stanu sprawności ogólnej oraz wydolności wątroby. Możliwości leczenia systemowego wymienionych chorych uległy istotnemu poszerzeniu w porównaniu z okresem wprowadzenia sorafenibu — wykazano aktywność przeciwnowotworową kilku leków antyangiogennych (np. regorafenib lub kabozantynib) i immunoterapii (np. niwolumab i pembrolizumab). Badanie III fazy CheckMate 459, którego jednym ze współautorów jest prof. Lucjan Wyrwicz z Narodowego Instytutu Onkologii w Warszawie, porównywało wartość sorafenibu i niwolumabu w pierwszej linii leczenia chorych na zaawansowanego raka wątrobowokomórkowego. Głównym celem było wykazanie możliwości wydłużenia czasu przeżycia całkowitego. Przedstawione podczas WCGIC wyniki potwierdziły wcześniejsze obserwacje dotyczące korzystnego wpływu niwolumabu na czas przeżycia całkowitego (mediany — odpowiednio — 16,4 i 14,8 miesiąca), aczkolwiek różnica nie była znamienne. Większa wartość niwolumabu — w porównaniu z sorafenibem — dotyczyła chorych z ekspresją liganda receptora programowanej śmierci 1 (PD-L1, *programmed death-ligand 1*) $\geq 1\%$ (mediany — odpowiednio — 16,1 i 8,6 miesiąca); w przypadku ekspresji PD-L1 $< 1\%$ różnica nie była znamienne. Większe korzyści uzyskane w następstwie zastosowania niwolumabu nie zależały od rodzaju etiologii wirusowej. Leczenie niwolumabem było związane z mniejszą częstością działań niepożądanych w stopniach 3. i 4. (niwolumab i sorafenib — odpowiednio — 22% i 50% chorych).

Badanie IMbrave 150 (O-8)

Badanie III fazy IMbrave 150 jest pierwszym od wielu lat doświadczeniem klinicznym, które wykazało znamienne większe korzyści w zakresie czasu przeżycia całkowitego (zmniejszenie ryzyka zgonu o 42%) po zastosowaniu leczenia skojarzonego z wykorzystaniem inhibitorów PD-L1 (atezolizumab) i czynnika wzrostu śródbłonna naczyniowego (VEGF, *vascular endothelial growth factor*) (bewacyzumab) w odniesieniu do sorafenibu u chorych na raka wątrobowokomórkowego w stadium zaawansowanym. W przedstawionych wcześniej wynikach leczenie skojarzone wykazywało znamienne korzystniejsze działanie pod względem wskaźników jakości życia chorych, niezależnie od częstszego występowania działań niepożądanych. Wyniki badania zostały potwierdzone podczas WCGIC, a dodatkowo przedstawiono analizę wartości immunoterapii

stosowanej w skojarzeniu z leczeniem antyangiogennym u chorych w starszym wieku. Zmniejszenie ryzyka zgonu u chorych w wieku $< i \geq 65$. roku życia wyniosło — odpowiednio — 41% i 42%. Nie zaobserwowano znamienne częstszego występowania działań niepożądanych u chorych starszych, a korzyści dotyczące wydłużenia czasu do pogorszenia wskaźników jakości życia były podobne do odnotowanych u osób młodszych.

Badanie CELESTIAL (SO-9)

Badanie III fazy CELESTIAL, w którym porównywano wyniki leczenia drugiej linii chorych na zaawansowanego raka wątrobowokomórkowego, wykazało większą skuteczność kabozantynibu w porównaniu z placebo (mediany czasu przeżycia całkowitego — odpowiednio — 10 i 8 miesięcy). Kryterium kwalifikacji do leczenia w badaniu CELESTIAL był między innymi bardzo dobry stan czynnościowy wątroby (kategoria A według klasyfikacji Childa–Pugha). Podczas WCGIC przedstawiono wyniki retrospektywnej analizy dotyczącej leczenia kabozantynibem chorych, u których po 8-tygodniowym okresie stosowania leku stwierdzono kategorię B według klasyfikacji Childa–Pugha. Mediany czasu przeżycia wymienionych chorych wyniosły — odpowiednio dla kabozantynibu i placebo — 8,5 i 3,8 miesiąca (w całej grupie — 10,2 i 8,0 miesiąca). U chorych, u których nastąpiło pogorszenie stanu czynnościowego według klasyfikacji Childa–Pugha, długość okresu leczenia kabozantynibem była bardzo podobna do odnotowanej u chorych z czynnościową kategorią A, nie stwierdzono też konieczności redukcji dawek leku i większej częstości poważnych działań niepożądanych.

Komentarz

Wyniki badań CheckMate 459 i IMbrave 150 potwierdzają wartość immunoterapii w pierwszej linii leczenia chorych na zaawansowanego raka wątrobowokomórkowego. Udowodnioną wartość w leczeniu pierwszej linii chorych na zaawansowanego raka wątrobowokomórkowego ma również lenwatynib (badanie III fazy wykazało porównywalną skuteczność lenwatynibu i sorafenibu przy lepszej tolerancji pierwszego z wymienionych leków). Uzasadnione jest ustalenie optymalnej sekwencji stosowania poszczególnych metod (immunoterapia z leczeniem antyangiogennym lub bez niego oraz sorafenib albo lenwatynib). Sekwencja leczenia może być uzależniona od współwystępowania marskości wątroby i rodzaju czynnika etiologicznego. Wartościowe mogą się okazać wyniki analiz skuteczności postępowania, jakie było podejmowane w cytowanych badaniach podczas wystąpienia progresji nowotworu.

Wyniki analizy retrospektywnej w badaniu CELESTIAL potwierdziły wartość kabozantynibu w drugiej linii leczenia chorych na zaawansowanego raka wątrobowokomórkowego. Uzyskanie korzyści

jest możliwe również u chorych z kategorią B według klasyfikacji Childa–Pugha, u których uzasadnione jest jednak dalsze poszukiwanie nowych metod leczenia.

RAK TRZUSTKI

Badanie NAPOLEON (SO-1)

Systemowe leczenie pierwszej linii chorych na zaawansowanego raka trzustki może polegać na stosowaniu chemioterapii wielolekowej z zastosowaniem nab-paklitakselu i gemcytabiny, czterolekowego schematu FOLFIRINOX (fluorouracyl, folinian, irynotekan i oksaliplatyna) lub — w przypadku gorszego stanu sprawności — monoterapii gemcytabiną. Oba schematy wielolekowe są skuteczniejsze od monoterapii gemcytabiną, ale nie zostały porównane bezpośrednio (pośrednie porównanie wskazuje na nieco większą skuteczność schematu FOLFIRINOX przy większej częstości działań niepożądanych, co uzasadnia stosowanie schematu FOLFIRINOX u chorych w lepszym stanie sprawności). Istotne jest stworzenie algorytmu, który byłby pomocny w wiarygodnym określeniu wskazań do stosowania nab-paklitakselu i gemcytabiny oraz schematu FOLFIRINOX. Retrospektywną analizę NAPOLEON przeprowadzono w celu opracowania nomogramu prognostycznego, który byłby przydatny w ustalaniu wskazań dla obu schematów chemioterapii — przeanalizowano wyniki leczenia chorych na zaawansowanego raka trzustki poddawanych chemioterapii z użyciem nab-paklitakselu i gemcytabiny oraz schematu FOLFIRINOX pod względem zależności od zaawansowania zmian nowotworowych [stopień według klasyfikacji TNM (*tumor, node, metastasis*), obecność i liczba przerzutów w wątrobie, płyn w jamie otrzewnej], stopnia sprawności i wybranych wskaźników laboratoryjnych [aktywność dehydrogenazy mleczanowej (LDH, *lactate dehydrogenase*) oraz stężenia albuminy, białka C-reaktywnego (CRP, *C-reactive protein*) i CA19-9]. W analizie wieloczynnikowej negatywne znaczenie rokownicze zostało zidentyfikowane w odniesieniu do stopnia sprawności 1.–2., obecności 2 lub większej liczby przerzutów w wątrobie i płynu w jamie otrzewnej, stężenia albuminy poniżej 3 g/dl, aktywności LDH powyżej 240 j./l, stężenia CRP powyżej 0,3 mg/dl oraz stężenia CA19-9 powyżej 370 j./ml. Na podstawie wartości wymienionych czynników wyróżniono 3 grupy o różnym rokowaniu (ryzyko małe, pośrednie i duże). Prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego chorych z grup pośredniego i dużego

ryzyka różniło się znamienne w porównaniu z grupą małego ryzyka.

Badanie POLO (SO-3)

Podtrzymujące leczenie olaparybem chorych na zaawansowanego raka trzustki z mutacją germinálną w genie *BRCA*, którzy po chemioterapii uzyskali odpowiedź lub stabilizację choroby, wydłuża czas przeżycia wolnego od progresji w porównaniu ze stosowaniem placebo (mediana — odpowiednio — 7,4 i 3,8 miesiąca). Wymienione obserwacje pochodzą z badania III fazy POLO. Przeprowadzono dodatkową analizę w celu określenia wartości podtrzymującego leczenia olaparybem u chorych w wieku ≥ 65 . roku życia, której wyniki przedstawiono podczas WCGIC 2020 — stwierdzono podobny zakres korzyści klinicznych u osób w wieku ≥ 65 . roku życia, a także nie obserwowano większego ryzyka w związku z działaniami niepożądanymi.

Komentarz

Wyniki analizy NAPOLEON poszerzają wiedzę na temat czynników, które mają wpływ na rokowanie chorych na zaawansowanego raka trzustki. Wartość nomogramu rokowniczego powinna zostać zweryfikowana w badaniu prospektywnym, w którym chorzy będą otrzymywać różne schematy chemioterapii. Nomogram może być również przydatny podczas planowania badań nowych metod leczenia (w tym leków ukierunkowanych molekularnie). Rak trzustki jest jednak nowotworem, w którym niezbędne jest określenie biomarkerów o znaczeniu predykcyjnym i prognostycznym.

Retrospektywna analiza wyników badania POLO jest istotna, ponieważ raka trzustki stwierdza się w większości przypadków u osób > 65 . roku życia. Starsi chorzy na raka trzustki z mutacją germinálną genu *BRCA* mogą także odnosić obiektywne korzyści z podtrzymującego leczenia olaparybem po uzyskaniu remisji lub stabilizacji w następstwie przynajmniej 16-tygodniowej chemioterapii pierwszej linii z użyciem cisplatyny. Podtrzymujące leczenie olaparybem powinno być rozważane u chorych na raka trzustki niezależnie od wieku.

RAK JELITA GRUBEGO

Badania ACHIEVE i ACHIEVE-2 (O-16)

Łączna analiza wyników badań, które były poświęcone ocenie długości trwania pooperacyjnej chemioterapii uzupełniającej chorych na raka okrężnicy (IDEA — 6 analizowanych badań), wykazała podobną wartość 3-miesięcznego i 6-miesięcznego stosowania schematu CAPOX w przypadku występowania cech T1–3 i N1 pod względem czasu przeżycia wolnego od choroby. Dłuższe leczenie (6 miesięcy) jest natomiast wskazane w przypadku cechy T4 lub N2. Analiza badań ACHIEVE i ACHIEVE-2 została przeprowadzona w celu określenia rzeczywistego wpływu cech T4 i N2 u chorych otrzymujących chemioterapię według schematu CAPOX przez 3 miesiące. Analiza wykazała, że w grupie chorych otrzymujących pooperacyjną chemioterapię przez 3 miesiące zdecydowanie negatywny wpływ prognostyczny wykazuje cecha T4 niezależnie od stanu cechy N, natomiast rokowanie chorych z cechą N2 jest zdecydowanie gorsze w przypadku 3-miesięcznego leczenia jedynie u osób ze współwystępowaniem cechy T4. Analiza wskazuje też, że umiejscowienie przerzutów może być różne u chorych z cechą T4 i nie-T4 — obserwację należy traktować wstępnie i zweryfikować prospektywnie.

Badanie BEACON (SO-21)

Badanie III fazy BEACON wykazało, że stosowanie enkorafenibu i binimetynibu oraz cetuksymabu lub enkorafenibu i cetuksymabu w ramach drugiej linii leczenia chorych na zaawansowanego raka jelita grubego z obecnością mutacji V600 w genie *BRAF* wydłuża czas przeżycia całkowitego w odniesieniu do cetuksymabu z irynotekaniem lub FOLFIRI. Podczas WCGIC przedstawiono analizę charakterystyki działań niepożądanych związanych z leczeniem za pomocą enkorafenibu i cetuksymabu. Celem było określenie optymalnego postępowania w przypadku powikłań. Działania niepożądane po zastosowaniu enkorafenibu i cetuksymabu występowały rzadziej w porównaniu z leczeniem cetuksymabem i irynotekaniem lub FOLFIRI, niezależnie od znacznie dłuższego czasu stosowania leków w ramieniu eksperymentalnym (mediana — odpowiednio — 19 i 7 tygodni). Najczęstsze powikłania występujące podczas stosowania enkorafenibu z cetuksymabem (żołądkowo-jelitowe, skórne, mięśniowo-stawowe i nerkowe) rzadko wymagają przerwania leczenia lub modyfikowania dawekowania. Autorzy analizy opracowali zasady, jakimi należy się kierować w przypadku działań niepożądanych, polegające na właściwym postępowaniu wspomagającym (np. ograniczenie działania promieniowania słonecznego, stosowanie leków przeciwwzpalnych, przestrzeganie odpowiedniej diety i utrzymanie dostatecznego nawodnienia, unikanie leków o działaniu nefrotoksycznym).

Przestrzeganie zaleceń pozwala na kontynuowanie leczenia u większości chorych.

Badanie CATALONIAN REGISTRY (SO-31)

Leczenie chorych z zajęciem otrzewnej w przebiegu zaawansowanego raka okrężnicy wymaga kompleksowego postępowania z wykorzystaniem cytoredukcyjnego leczenia chirurgicznego i systemowego. Autorzy doniesienia przedstawili doświadczenia ośrodków w Katalonii, które wykorzystują jednolity protokół postępowania ustalonego podczas spotkań zespołów wielospecjalistycznych. U większości spośród 523 chorych stosowano wstępną chemioterapię z lekami ukierunkowanymi molekularnie lub bez nich oraz postępowanie chirurgiczne z następowym pooperacyjnym leczeniem systemowym (u części chorych również chemioterapię dootrzewnową w warunkach hipertermii). Przeżycie pięcioletnie było udziałem 37% chorych, przy czym odsetek całkowitych resekcji przekraczał 90% i nie stwierdzono znaczącego wskaźnika powikłań.

Komentarz

Wydaje się, że charakterystyka cechy T (szczególnie kategoria T4) ma większe znaczenie rokownicze niż zaawansowanie cechy N. Podczas podejmowania decyzji dotyczącej intensywności uzupełniającej chemioterapii pooperacyjnej należy uwzględnić charakterystykę stopnia zaawansowania — krótsze (3 miesiące) leczenie może być wystarczającą opcją dla chorych z niskim ryzykiem nawrotu wynikającym z charakterystyki T i N, co jest korzystne ze względu na znacznie mniejsze (różnica ponad 3-krotna) ryzyko neuropatii w przypadku stosowania chemioterapii z oksaliplatyną przez 3 miesiące. Celowe jest jednak — przed podjęciem ostatecznej decyzji dotyczącej stosowania krótszego lub dłuższego leczenia pooperacyjnego w zależności od konfiguracji cech T i N — potwierdzenie wskazanych wyżej obserwacji w analizie wszystkich badań wchodzących w skład konsorcjum IDEA.

Stosowanie leków ukierunkowanych molekularnie może zapewnić uzyskanie bardzo korzystnych wyników pod warunkiem odpowiedniego postępowania wspomagającego i wczesnego rozpoznawania powikłań. Obserwacje z badania BEACON stanowią kolejny dowód uzasadniający potrzebę kompleksowej opieki nad chorymi na nowotwory.

Postępowanie wielospecjalistyczne w ośrodkach o odpowiednim doświadczeniu (tzw. ośrodki doskonałości) jest warunkiem osiągnięcia wartościowych wyników leczenia chorych na raka jelita grubego z niekorzystnymi czynnikami prognostycznymi. Doświadczenia ośrodków hiszpańskich powinny stanowić wskazówkę podczas organizowania opieki nad chorymi w Polsce.