

NOVINKY Z LETOŠNÍHO NEJVÝZNAMNĚJŠÍHO SETKÁNÍ ONKOLOGŮ

Shrnutí ze sekce nádorů GIT

Eugen Kubala

Onkologická klinika 1. LF UK a Thomayerovy nemocnice, Praha

Nádory tlustého střeva a konečnicku

Atomizace léčby metastatického kolorektálního karcinomu

Doporučená vyšetření podle NCCN doporučení verze 3.2020

Doporučená vyšetření	Výskyt	Doporučená léčba	
<i>KRAS/NRAS/BRAF WT</i> <i>KRAS a NRAS exony 2, 3 a 4</i>	40 %	Cetuximab Panitumumab	
<i>BRAF V600E mutace</i>	8 %	Enkorafenib Enkorafenib	Cetuximab Panitumumab
HER2+ IHC 3+, 2+ a ISH+ nebo NGS panel	3 %	Trastuzumab Trastuzumab	Lapatinib Pertuzumab
MSI-High Deficientní Mismatch Repair geny	8 %	Pembrolizumab Nivolumab Nivolumab	Ipilimumab
<i>NTRK gene fusion</i>	> 0,5 %	Larotrektnib Entrektnib	

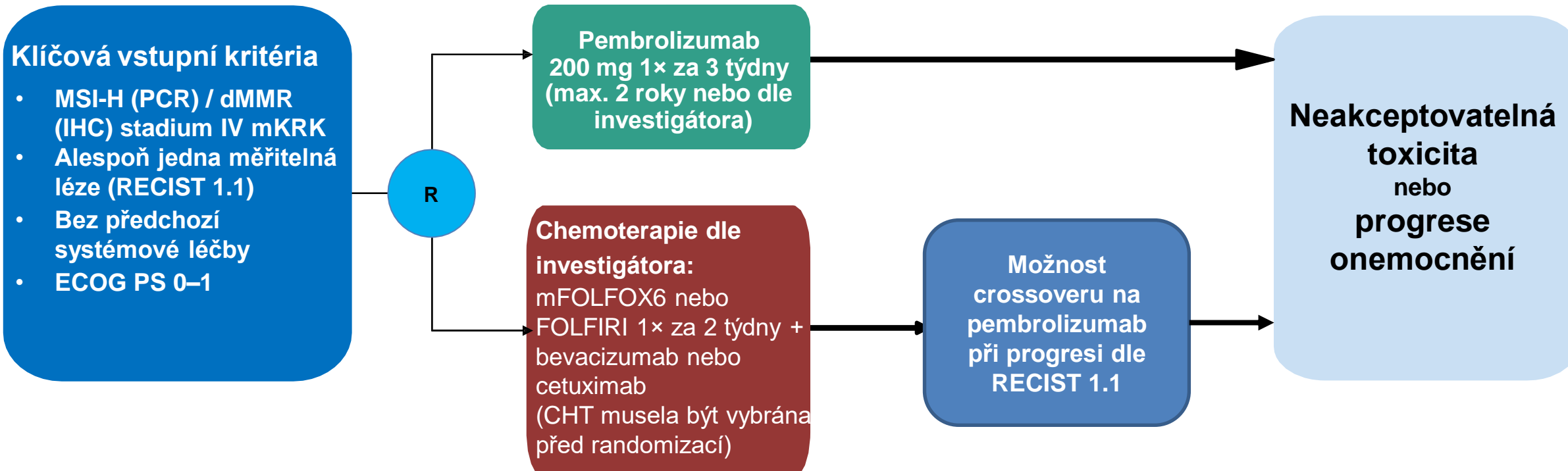
Cílem je identifikovat vhodného pacienta pro biologickou léčbu a imunoterapii a maximalizovat její účinnost

Podle doporučení NCCN verze 3.2020

Studie KEYNOTE-177: design studie

Pembrolizumab versus chemotherapy for microsatellite instability-high/mismatch repair deficient metastatic colorectal cancer: The phase 3 KEYNOTE-177 study

Počet pacientů = 307



Cíle studie

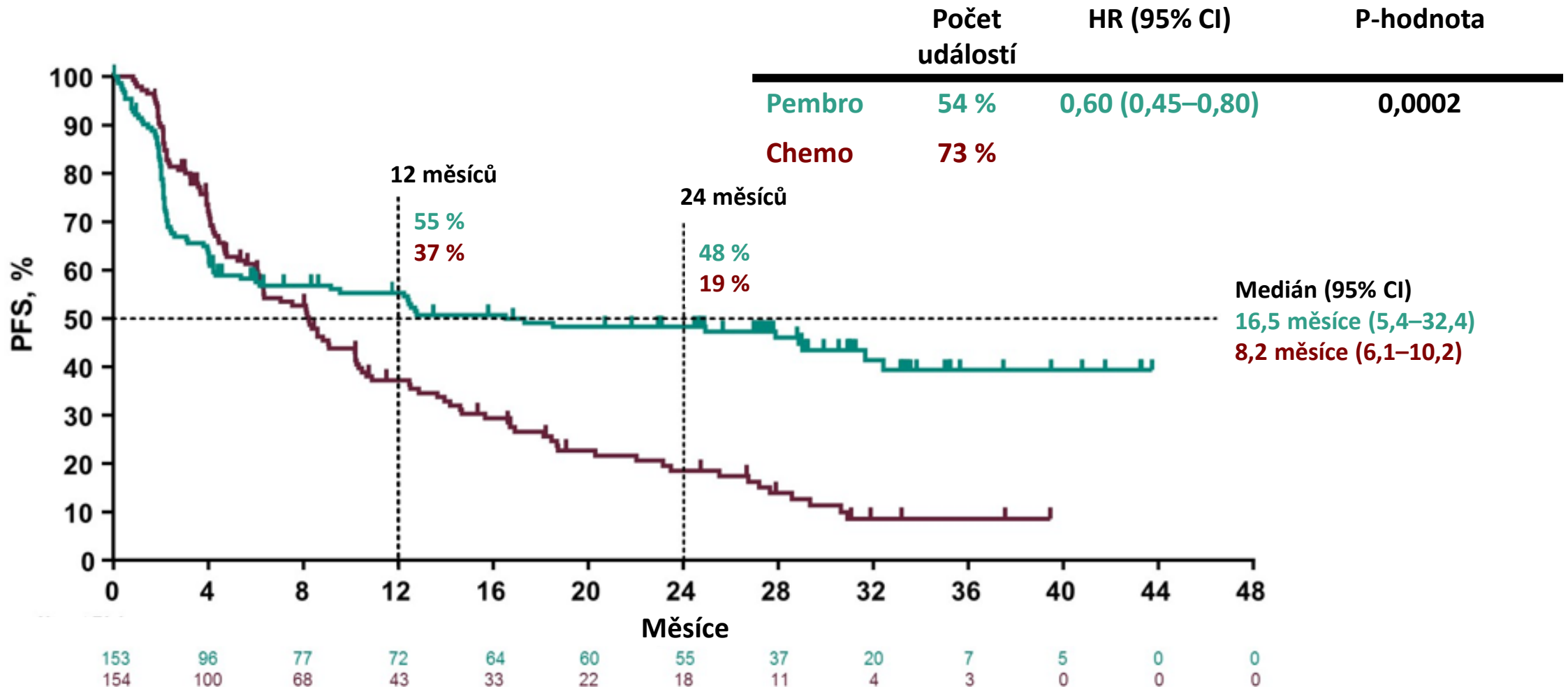
Primární

- PFS
- OS

Sekundární

- ORR
- DOR
- Doba do zhoršení symptomů

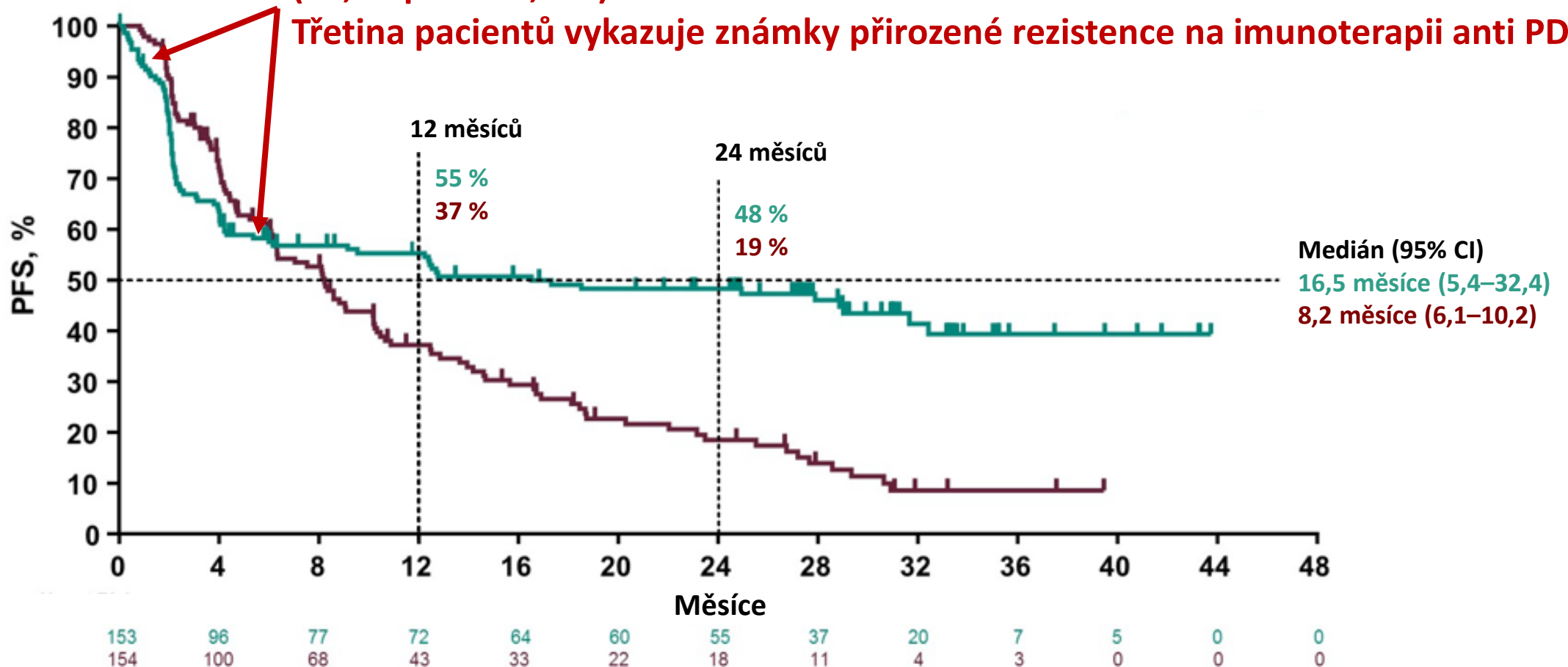
Výsledky studie KEYNOTE-177: finální analýza PFS



Výsledky studie KEYNOTE-177: finální analýza PFS (co ukazuje průběh Kaplanovy-Meierovy křivky)

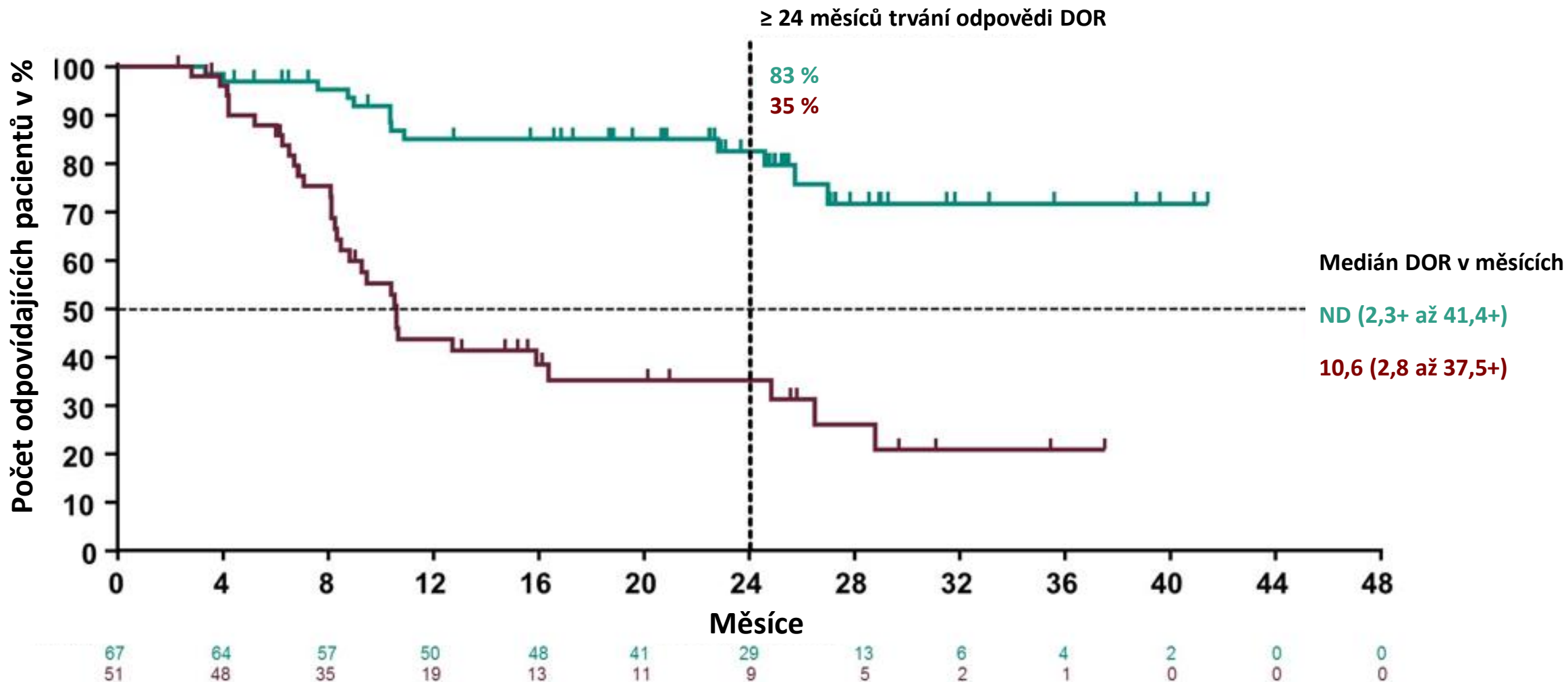
Výrazně vyšší rychlost progresse onemocnění ve srovnání s chemoterapií
(29,4 oproti 12,3 %).

Třetina pacientů vykazuje známky přirozené rezistence na imunoterapii anti PD-1.



Počet celkových odpovědí (ORR) a délka trvání odpovědi DOR

Počet objektivních odpovědí ORR: pembrolizumab 43,8 % vs. chemoterapie 33,1 %



Studie KEYNOTE-177: vedlejší účinky léčby

Nežádoucí účinky souvisejí s léčbou		
	pembrolizumab	chemoterapie
Počet pacientů	153	143
Nežádoucí účinky (AE)		
Všechny AE	97 %	99 %
Související s léčbou	80 %	99 %
Stupeň G ≥ 3	22 %	66 %
Úmrtí	0	1 %
Přerušeni léčby	10 %	6 %

Nežádoucí účinky související s imunoterapií		
	pembrolizumab	chemoterapie
Počet pacientů	153	143
Všechny AE související s imunoterapií	31 %	13 %
Stupeň G ≥ 3	9 %	2 %
Úmrtí	0	0
Přerušeni léčby	7 %	0

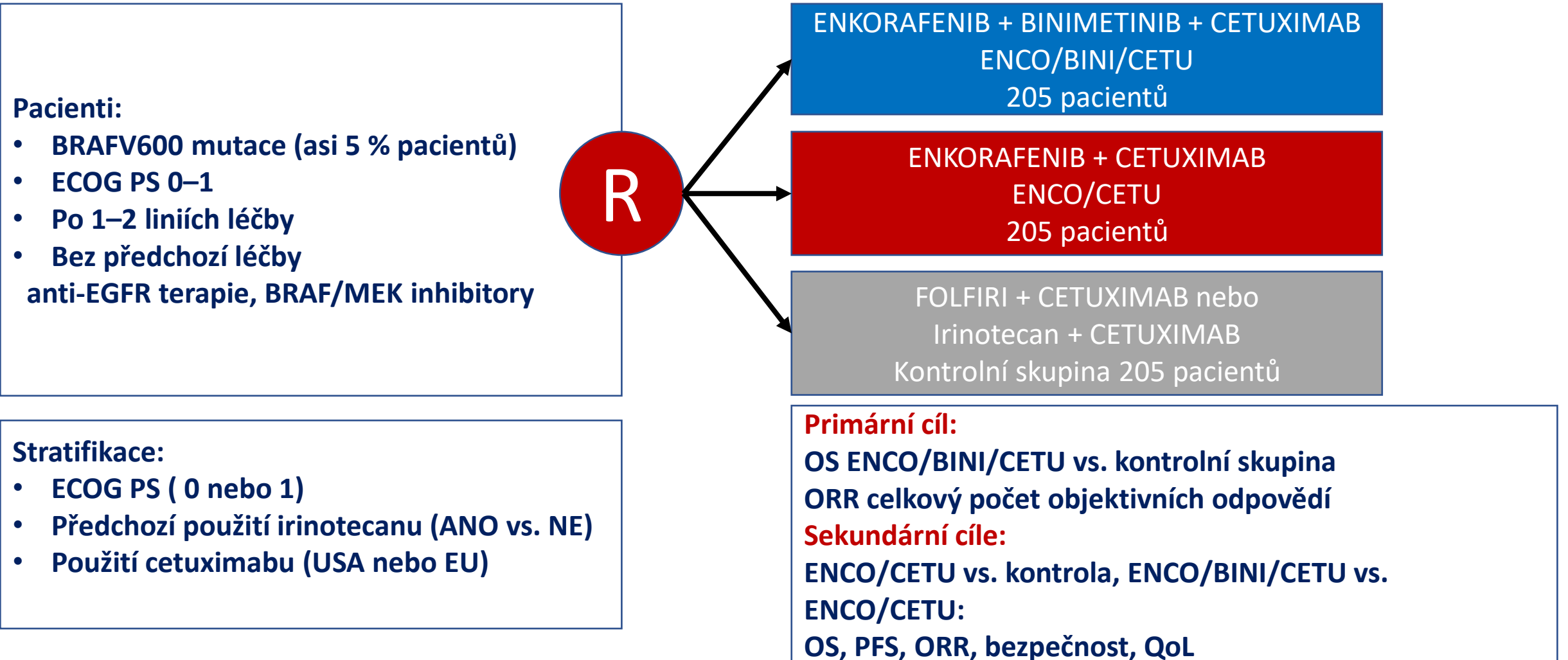
Překvapením je nízký počet vedlejších účinků pembrolizumabu (22 %) proti chemoterapii (66 %)

Závěry první analýzy studie KEYNOTE-177

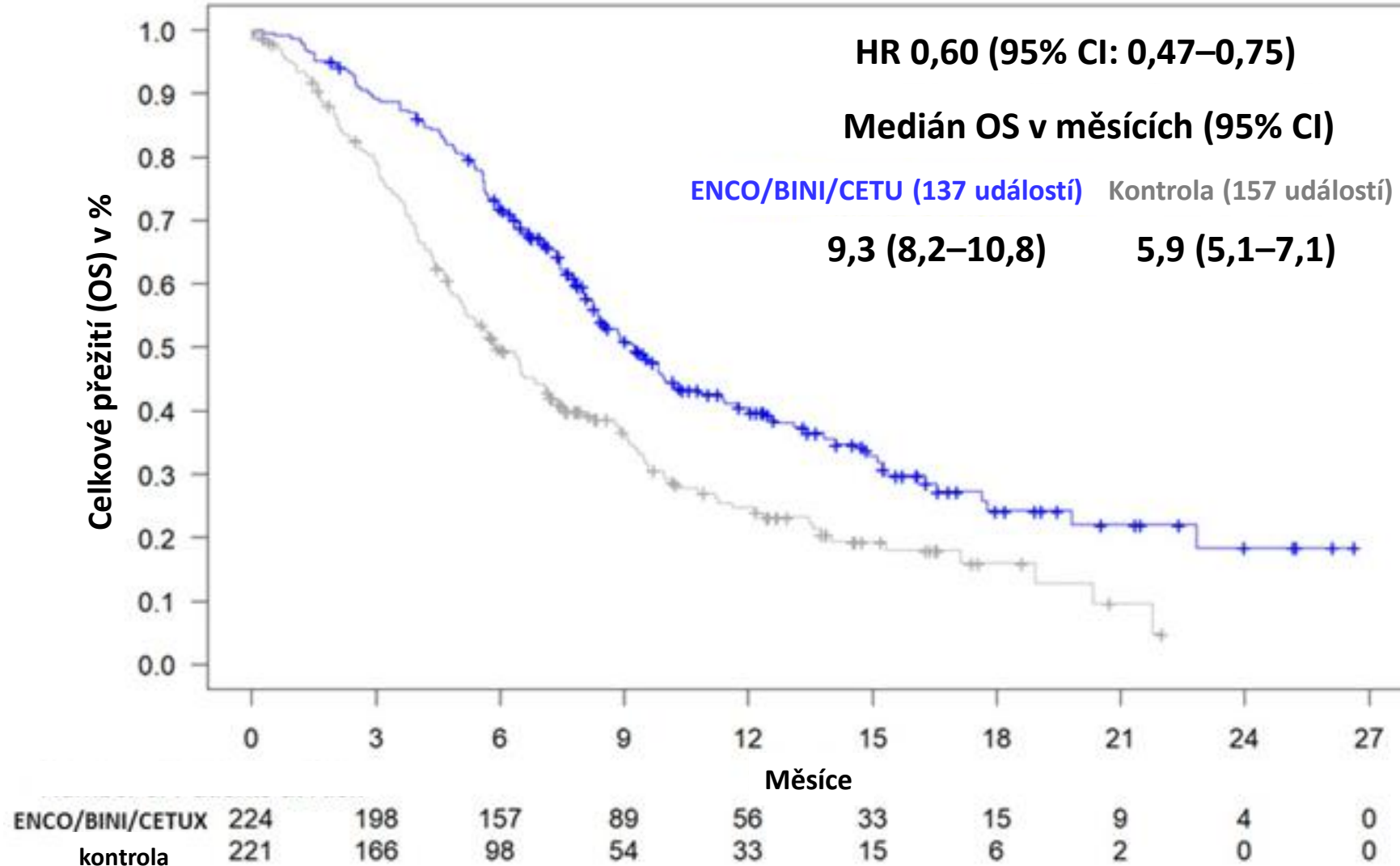
- Pembrolizumab prokázal klinicky významné, statisticky potvrzené výsledky doby bez progresu (PFS) v léčbě pacientů s MSI-H mKRRK proti standardní chemoterapii:
 - Medián PFS 16,5 vs. 8,2 měsíce (HR 0,60 [95% CI: 0,45–0,80]; p = 0,0002)
 - Dvouletého přežití bez progresu dosáhlo 48 % pacientů s pembrolizumabem proti 19 % pacientů s chemoterapií
- Celková odpověď na pembrolizumab vs. chemoterapii byla významnější a trvanlivější:
 - ORR 43,7 proti 33,1 %; p = 0,0275
 - Délky trvání u pembrolizumabu nebylo dosaženo; u chemoterapie 10,6 měsíce
- Zásadní je toxicita léčby:
 - Počet nežádoucích účinků ≥ 3 stupně 22 % u pembrolizumabu proti 66 % u chemoterapie

Pembrolizumab je vhodnou léčbou pro pacienty s metastatickým kolorektálním karcinomem s prokázanou MSI-H.

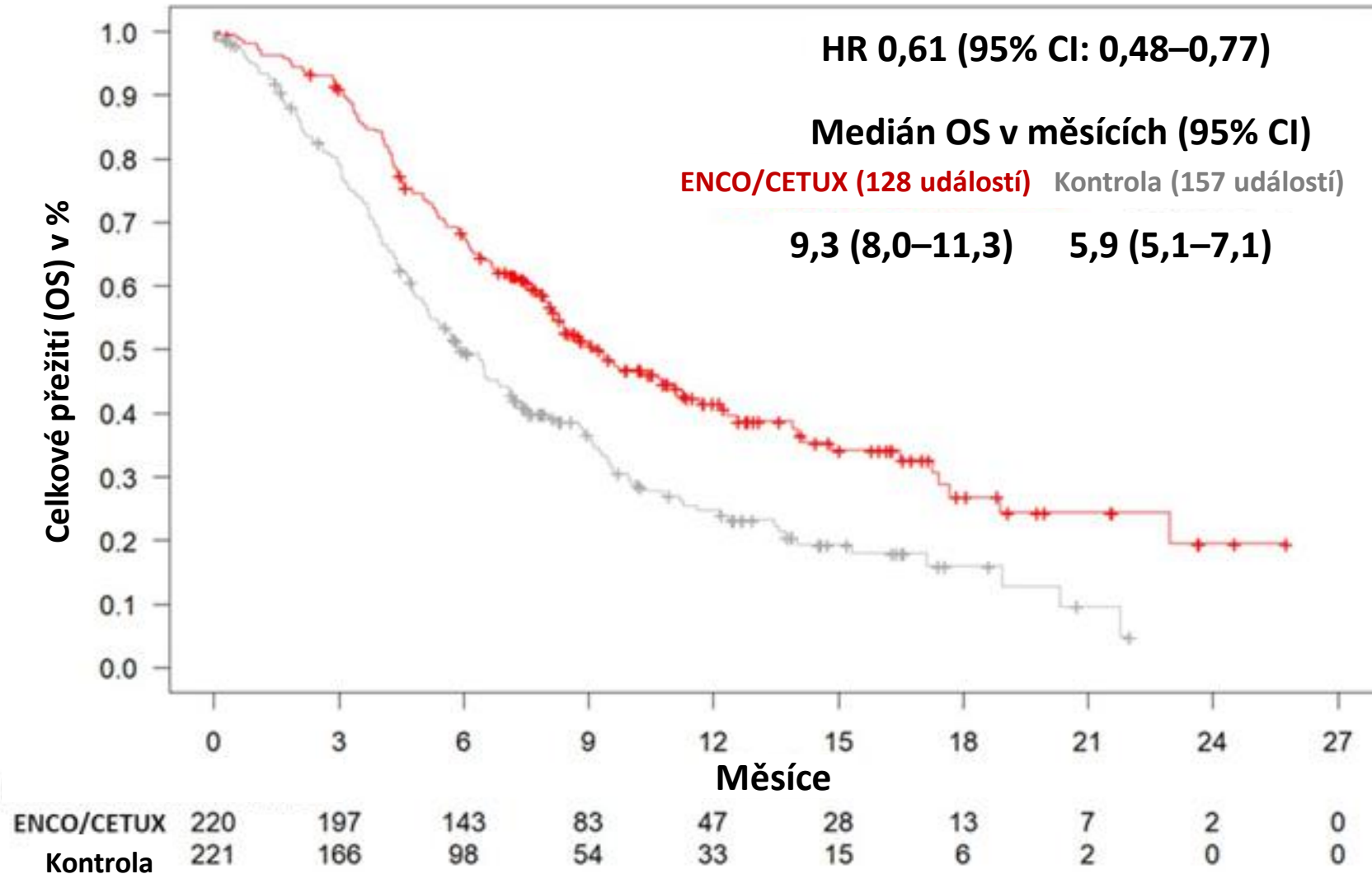
Studie BEACON: design studie



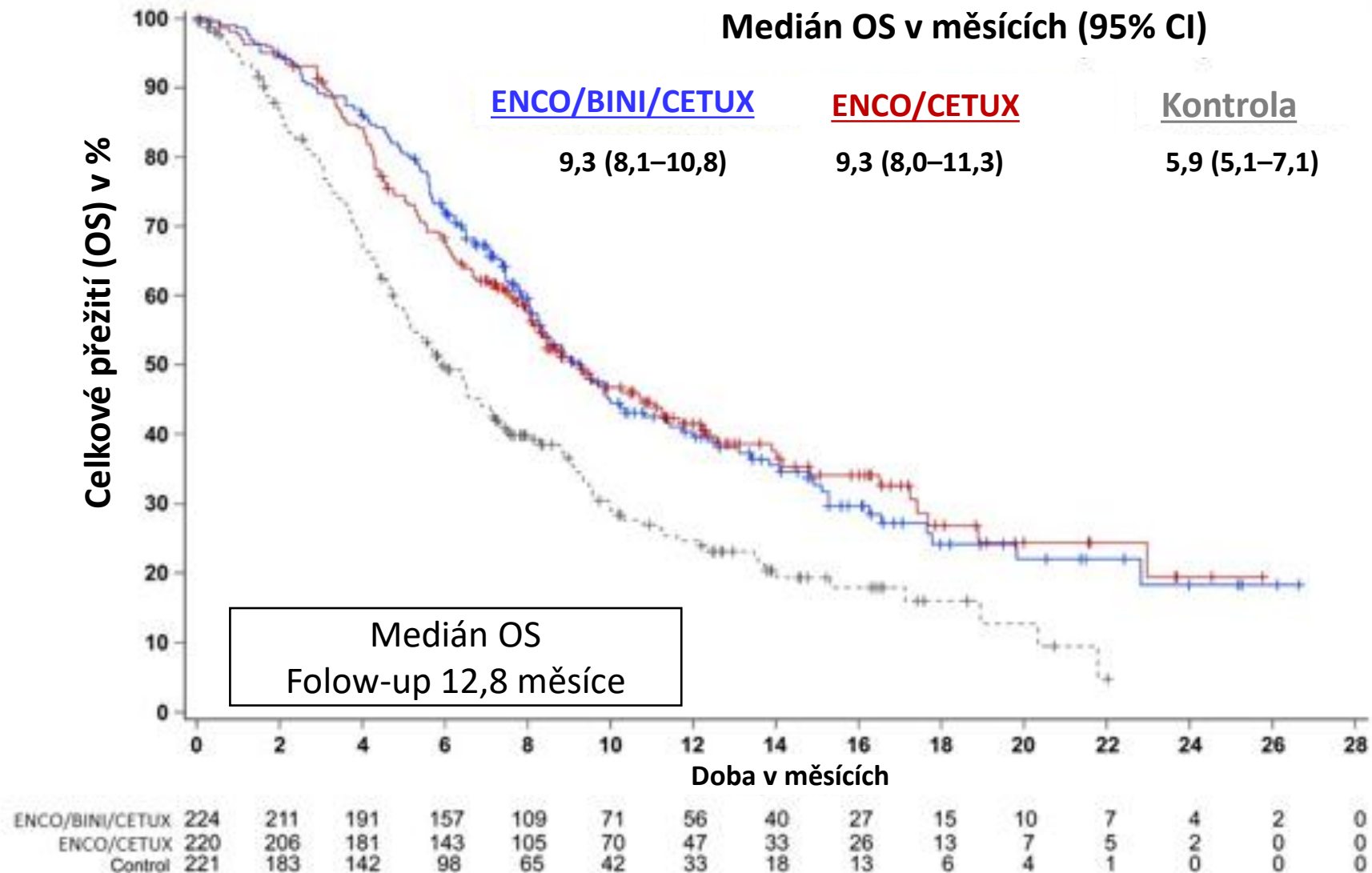
Výsledky studie BEACON: celkové přežití (OS)



Výsledky studie BEACON: celkové přežití (OS)



Výsledky studie BEACON: celkové přežití (OS)



Porovnání OS u tripletu ENCO/BINI/CETUX vs. dubletu ENCO/CETUX

		Počet událostí / pacienti	Měsíce	HR (95% CI)
Všichni pacienti		265/444	9,3 vs. 9,3	0,95 (0,74–1,21)
CRP	Vysoké	139/174	6,5 vs. 5,1	0,76 (0,54–1,06)
	V normě	120/261	13,8 vs. 14,0	1,09 (0,76–1,56)
ECOG PS	0	112/228	10,4 vs. 13,9	1,28 (0,88–1,86)
	1	153/216	8,1 vs. 6,1	0,81 (0,59–1,11)
Postižení orgánů	> 3	141/214	8,5 vs. 6,7	0,69 (0,49–0,96)
	≥ 2	124/230	10,0 vs. 12,3	1,34 (0,94–1,91)
Stav nádoru	Částečně resekován nebo Neresekován	123/188	8,5 vs. 8,3	0,80 (0,56–1,14)
	Resekován	142/256	9,5 vs. 12,3	1,20 (0,86–1,68)

HR < 1 favorizuje triplet; HR > 1 favorizuje dublet

Závěry analýzy studie BEACON

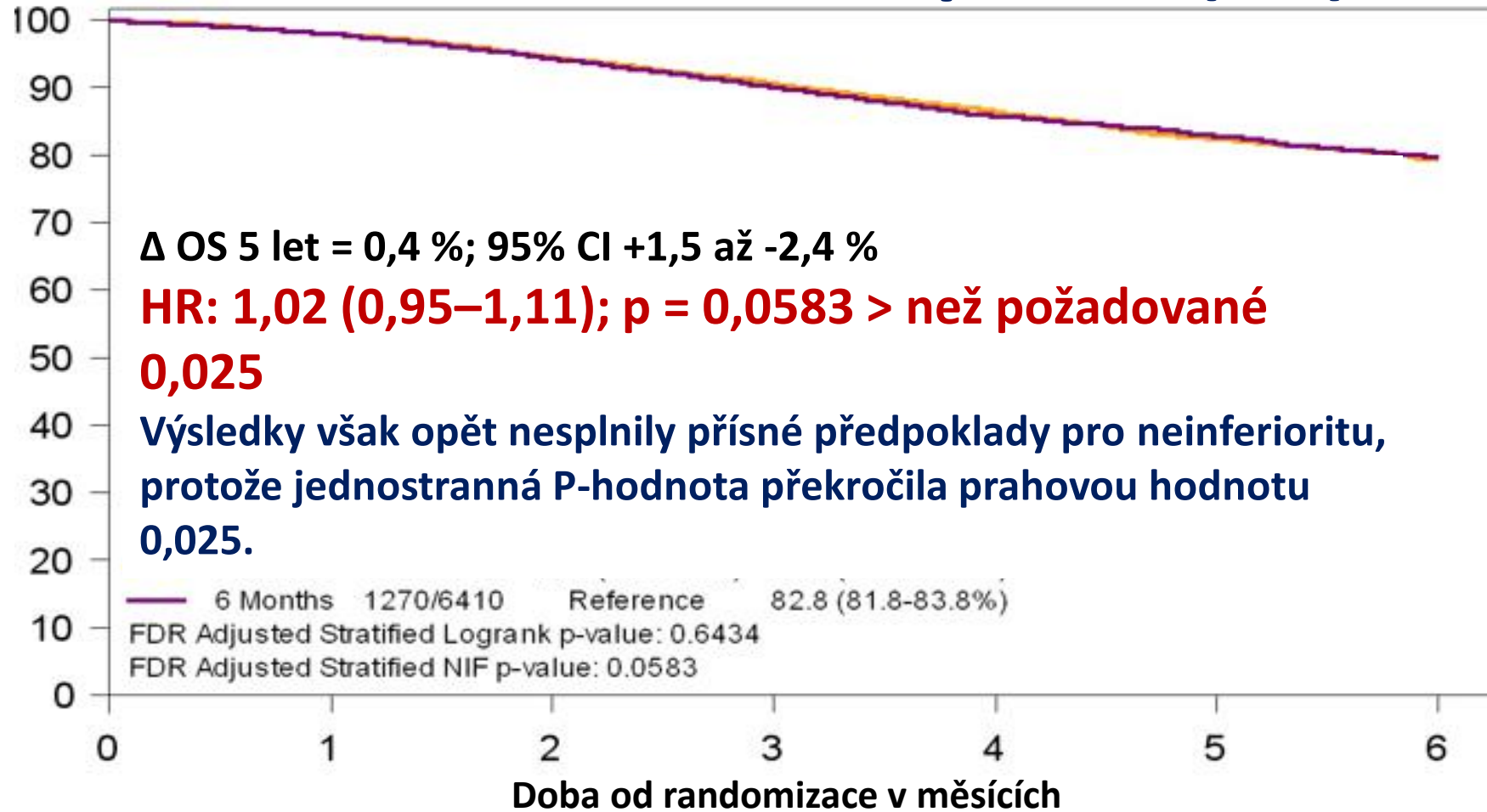
- Medián OS u tripletu ENCO/BINI/CETUX dosáhl 9,3 měsíce a 5,9 měsíce u kontrolní skupiny (HR 0,60 [95% CI: 0,47– 0,75])
- Medián OS u dubletu ENCO/CETUX dosáhl 9,3 měsíce HR vs. kontrola: 0,61 (0,48–0,77)
- Celkový počet odpovědí ORR u tripletu 26,8 %, u dubletu 19,5 % a 1,8 % u kontrolní skupiny
- Retrospektivní analýzy podskupin naznačují, že někteří pacienti mohou mít prospěch z léčby tripletem a někteří z léčby dubletem
- Nežádoucí účinky byly konzistentní s předchozí analýzou, s nežádoucími účinky stupně > 3 u 65,8 %, 57,4 % a 64,2 % u tripletu, dubletu a kontroly
- Studie BEACON prokázala, že kombinace enkorafenib + cetuximab může být stejně účinná u OS, PFS, ORR jako trojkombinace s binimetinibem
- Na základě těchto údajů byla kombinace enkorafenib + cetuximab schválena FDA do léčby BRAFV600E-mutovaného metastatického kolorektálního karcinomu

Adjuvantní léčba: výsledky prospektivní studie IDEA

International Duration Evaluation of Adjuvant Chemotherapy (IDEA)

- Podávání oxaliplatinu a fluoropyrimidinu po dobu šesti měsíců po operaci je běžnou praxí u pacientů s karcinomem tlustého střeva ve stadiu III od roku 2004, a to díky zlepšenému přežití bez onemocnění (DFS) a celkovému přežití (OS)
- Šestiměsíční podání oxaliplatinu přináší vyšší neurotoxicitu (třikrát nižší, stupně 2, 14 vs. 46 %) než tříměsíční podání
- Studie IDEA vycházela z myšlenky, že kratší doba trvání adjuvantní chemoterapie založené na oxaliplatině by se mohla ukázat stejně účinná, ale méně toxická než u běžného šestiměsíčního cyklu
- Pro testování této hypotézy v neinferiorní studii se investigátoři IDEA rozhodli pro prospektivní shromažďování údajů ze šesti klinických studií – TOSCA, SCOT, IDEA FRANCE, ACHIEVE, HORG a CALGB SWOG 80702 (12 835 pacientů s resekovaným mKŘK stadia III)
- Z klinické praxe bylo zjištěno že 60 % pacientů s karcinomem tlustého střeva ve stadiu III má nízké riziko a měla by jim být podána léčba trvající tři měsíce ve složení CAPOX; dalších 40 % pacientů je vysoce rizikových, vhodných pro šestiměsíční léčbu

Výsledek sekundárního cíle studie IDEA : celkové přežití (OS)



6425
6410

6177
6120

5870
5790

5413
5302

4863
4729

4023
3966

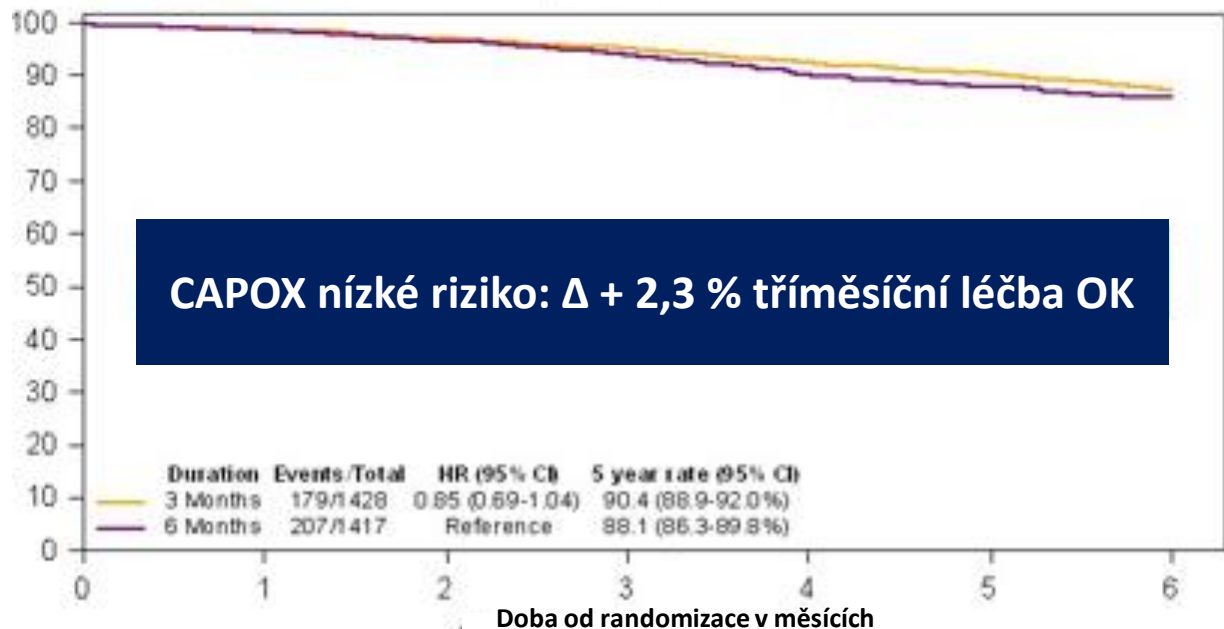
2676
2686

Závěry studie IDEA (OS): doporučení, která z ní vzešla

- Již výsledky primární analýzy, prezentované před dvěma lety, ukázaly mezní pokles o 0,9 % ve tříletém DFS u tří- vs. šestiměsíčního podání CAPOX nebo FOLFOX (HR 1,07 [95% CI: 1,00–1,15]) (1). Výsledky překročily horní hranici intervalu spolehlivosti HR 1,12, čímž nebyly splněny předdefinované statistické podmínky pro neinferioritu.
- Statistická analýza odhalila u tříměsíční adjuvantní léčby 0,4% pokles v pětiletém OS oproti šestiměsíčnímu podání (HR 1,02 [95% CI: 0,95–1,11]; $p = 0,0583$). Výsledky však opět nesplnily přísné předpoklady pro neinferioritu, protože jednostranná P-hodnota překročila prahovou hodnotu 0,025.
- U většiny se ukazuje tříměsíční podání CAPOX dostatečně účinné a dochází k pouhému 1–2% snížení účinnosti léčby proti šestiměsíčnímu podání obdobné léčby. Pacientům, kteří nechtějí tuto účinnost ztratit, bychom měli doporučit šestiměsíční léčbu.

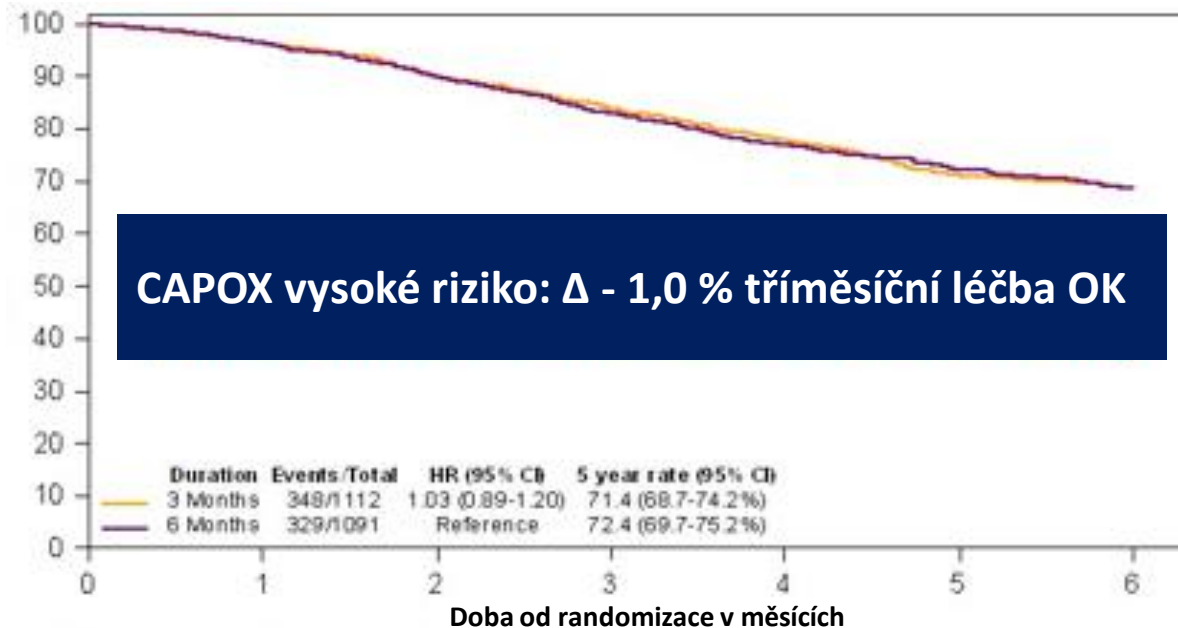
Výsledky studie IDEA: kombinace CAPOX

- U skupiny pacientů, kteří dostávali tříměsíční CAPOX, byly výsledky OS obdobné jako u šestiměsíční léčby a bylo jedno, zda mají onemocnění s nízkým, nebo vysokým rizikem



1428 1391 1358 1285 1153 990 640
1417 1327 1328 1222 1101 959 636

Nízké riziko: T1-3 N1

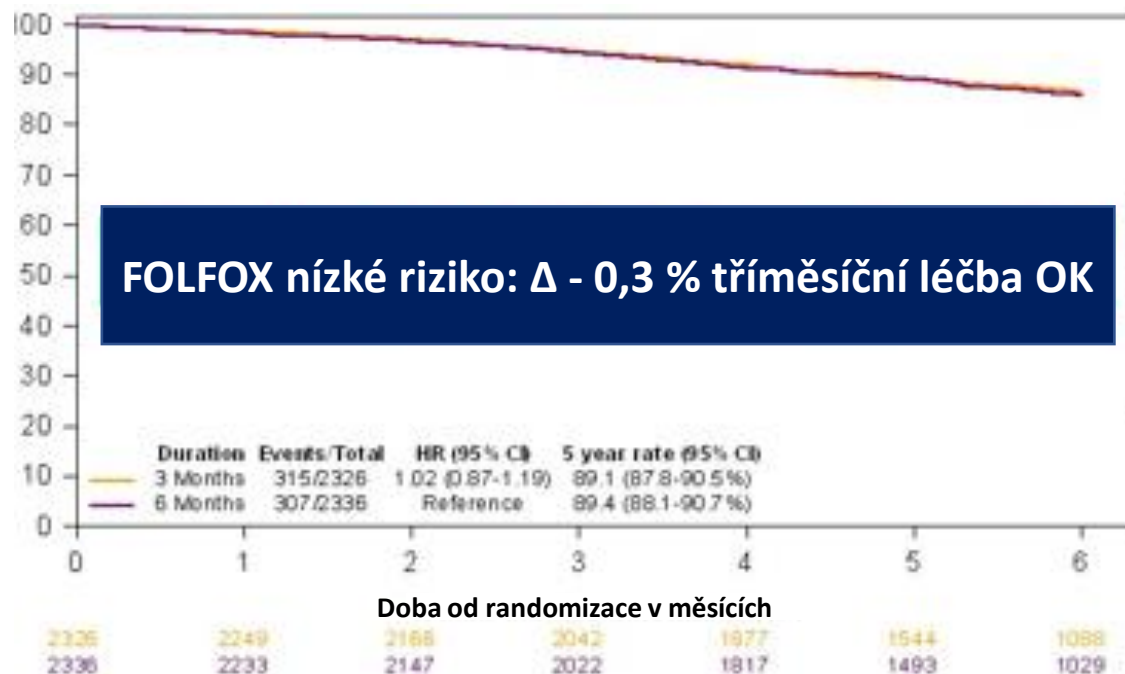


1112 1065 986 878 775 633 390
1091 1038 960 842 738 629 393

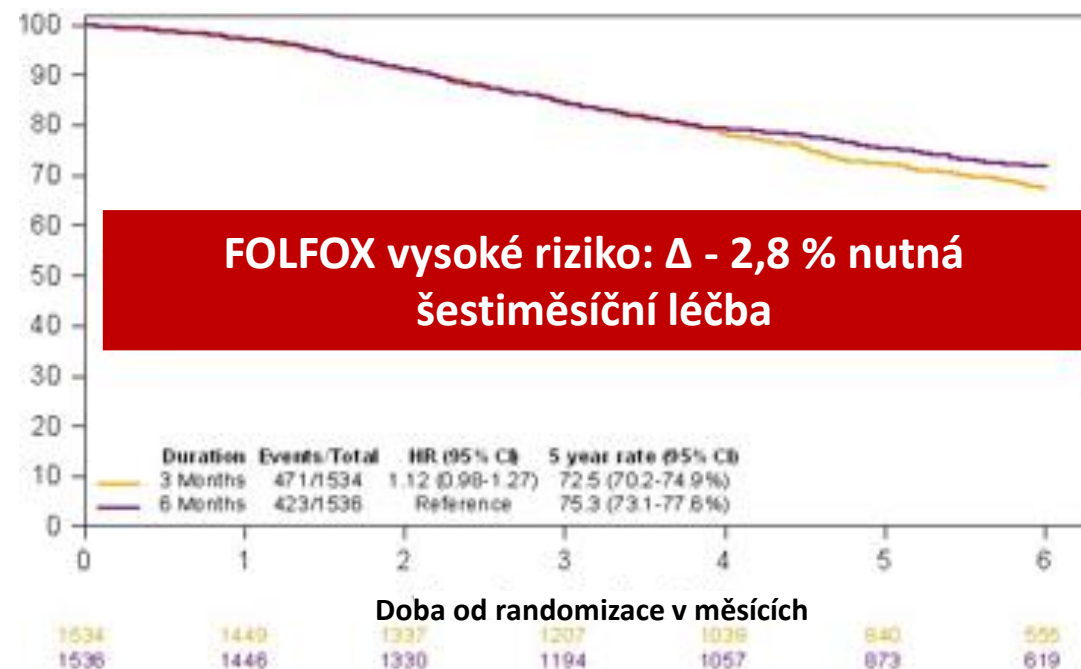
Vysoké riziko: T4 N1

Výsledky studie IDEA: kombinace FOLFOX

- U kombinace FOLFOX nebyl rozdíl u pacientů s nízkým rizikem. U pacientů s vysokým rizikem by měla být podávána kombinace FOLFOX po dobu šesti měsíců



Nízké riziko: T1-3 N1



Vysoké riziko: T4 N1

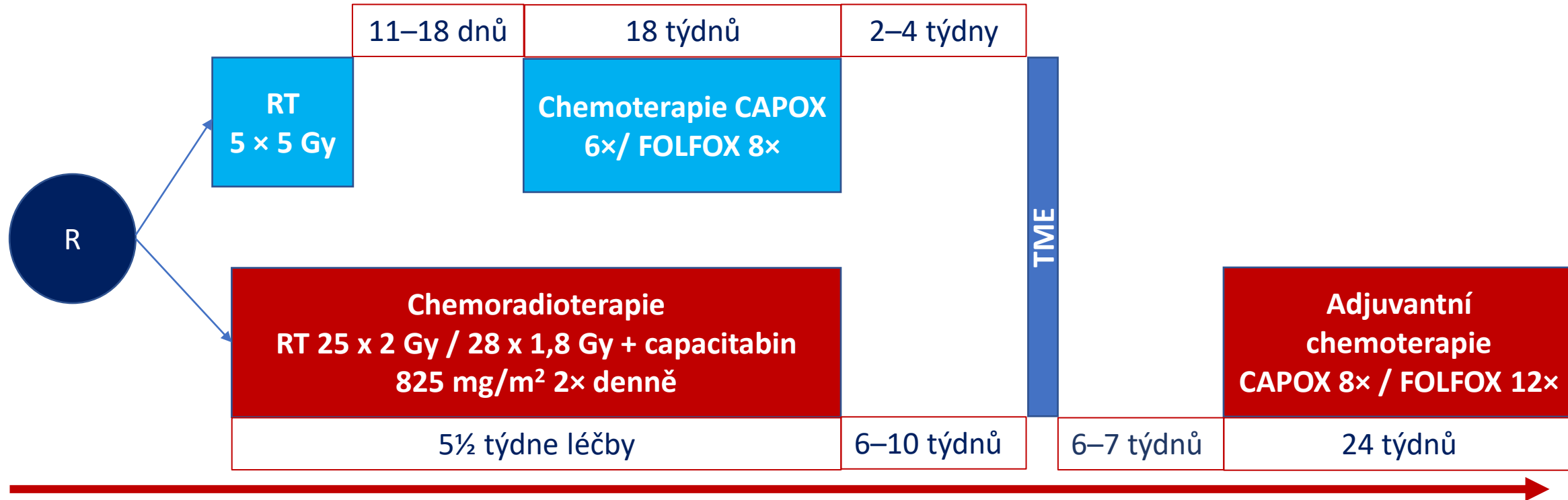
Jak bychom měli interpretovat „negativní“ výsledek studie IDEA?

- OS křivky jsou od sebe prakticky neoddělitelné a je nepravděpodobné, že trvání chemoterapie bude mít významný dopad na OS pro naše pacienty
- Výsledky DFS a OS se lišily na základě konkrétního chemoterapeutického režimu podávaného pacientům a jejich rizikové skupiny onemocnění
- Pětileté OS u stadia III bylo zaznamenáno u 83 % pacientů
- Pro 60 % pacientů s nízkým rizikem je vhodná léčba CAPOX v délce trvání tři měsíce
- Pacientům s vysokým rizikem (40 %) je možné podávat CAPOX tři měsíce; pacientům, kteří se obávají 1–2% rizika, je možné podávat šest měsíců FOLFOX
- **Ačkoliv je výsledek studie IDEA negativní, lze konstatovat, že pozitivně ovlivnil náš přístup k délce podávání adjuvantní léčby; ukazuje, že tříměsíční adjuvantní léčba bude dostatečná jen s malým rizikem o několik procent snížené účinnosti**

Výsledky studie RAPIDO: předoperační radioterapie (zkrácený režim 5 × 5 Gy) následovaná chemoterapií (CAPOX 6× / FOLFOX 8×) vs. standardní chemoradioterapie

- Perioperační lokální léčba rektálního karcinomu představovaná chemoradioterapií je považována za standardní léčbu
- Ani dosažení optimální lokální odpovědi v oblasti malé pánve nezabrání vzniku vzdálených metastáz, což znehodnocuje úspěšnou lokální léčbu
- Na tento problém odpověděla mezinárodní studie fáze III RAPIDO; předoperační radioterapie se zkráceným režimem (SCRT – short-course radiotherapy) následovaná chemoterapií a celkovou mezorektální excizí přináší nižší míru selhání léčby související s onemocněním (DrTF – disease-related treatment failure) ve srovnání s konvenční chemoradioterapií u pacientů s vysoce rizikovým lokálně pokročilým karcinomem rekta (LARC)

Studie RAPIDO: design a cíle studie



- Pacient s histologicky prokázaným karcinomem rekta
- Starší 18 let
- Bez známek vzdálených metastáz
- Dle MR: \geq z těchto vlastností:
 - stadium T4a/b
 - extramurální vaskulární invaze
 - N2
 - postižení mezorektální fascie
 - zvětšené laterální lymfatické uzliny

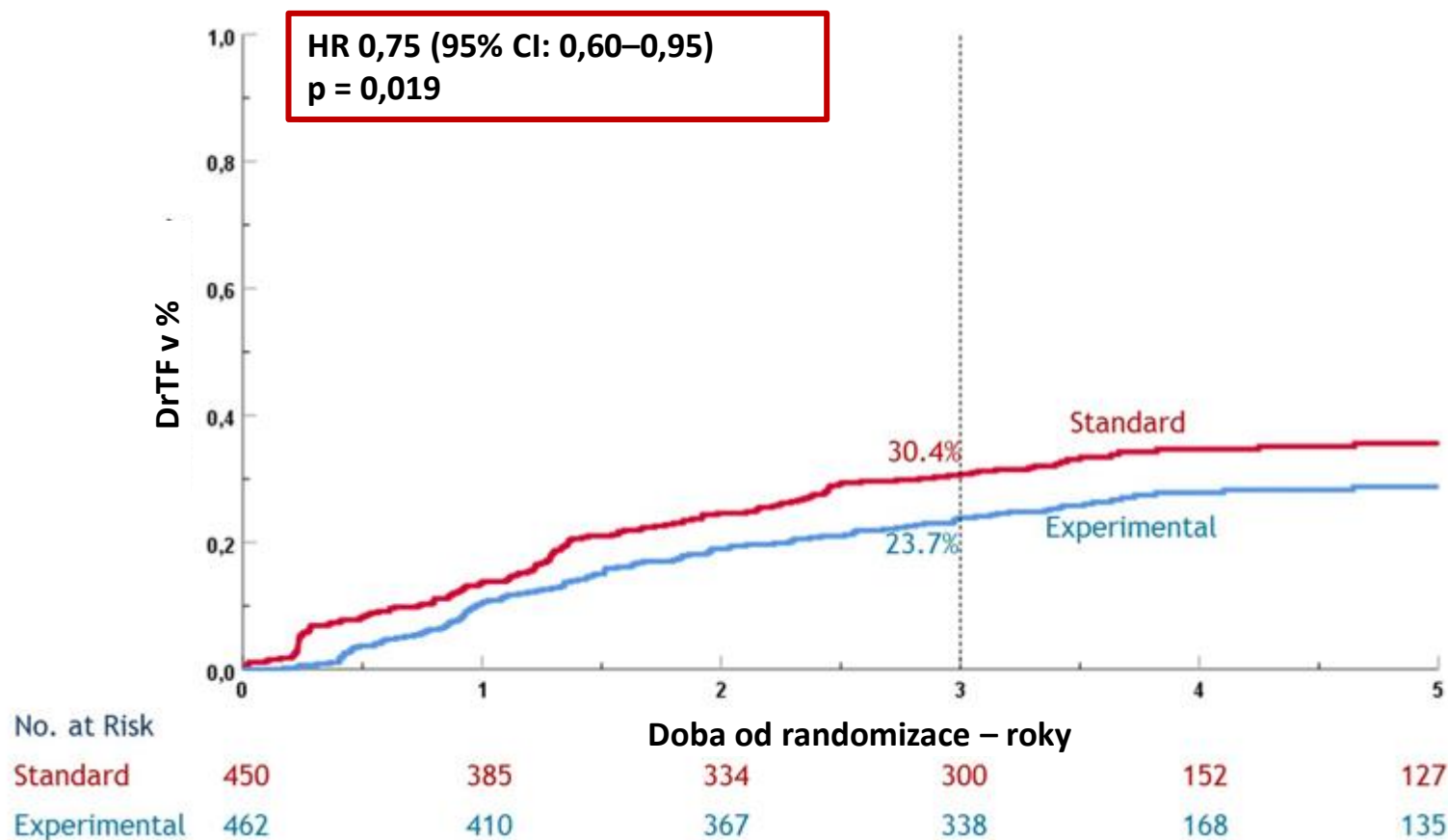
Primární cíl studie:

stanovení doby do selhání léčby související s onemocněním (DrTF)

Sekundární cíle:

celkové přežití (OS), počet R0 resekcí, počet patologických remisí (pCR), toxicita, chirurgické komplikace a kvalita života (QoL) po třech letech

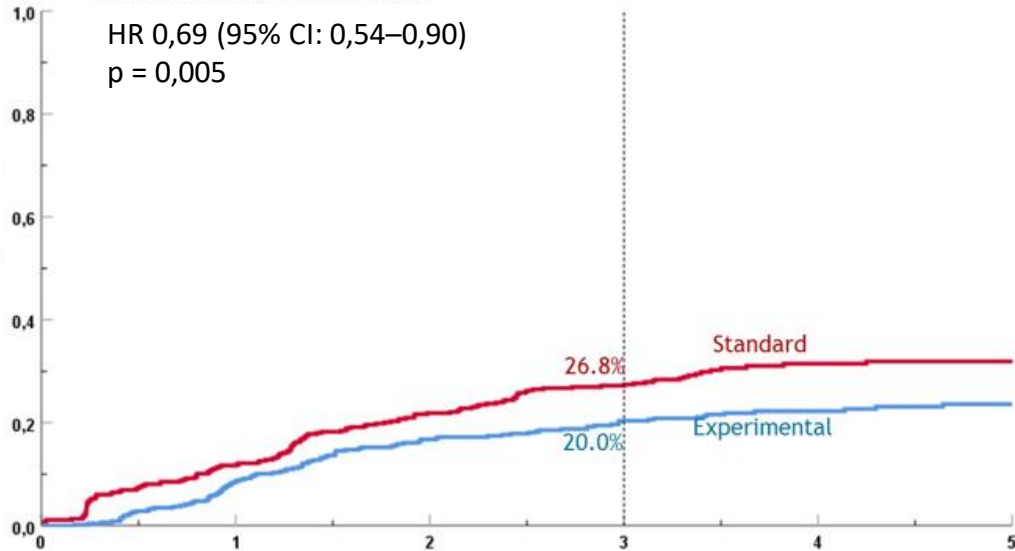
Výsledky studie RAPIDO: primární cíl – doba do selhání léčby (DTF)



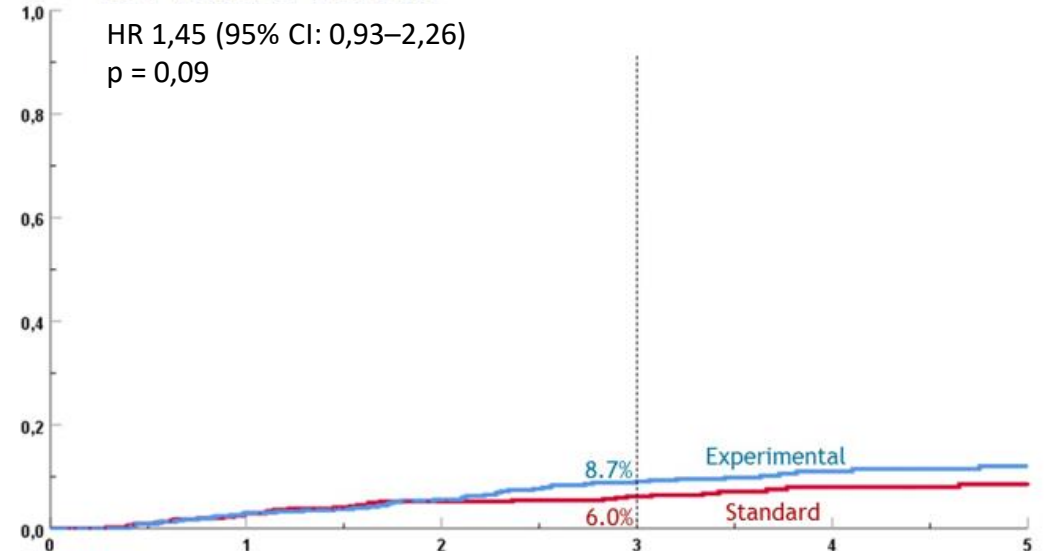
Selhání léčby v souvislosti s onemocněním (DrTF) v experimentálním rameni ve srovnání se standardním ramenem bylo nižší o 7 % (23,7 vs. 30,4 %)

Výsledky studie RAPIDO: sekundární cíle

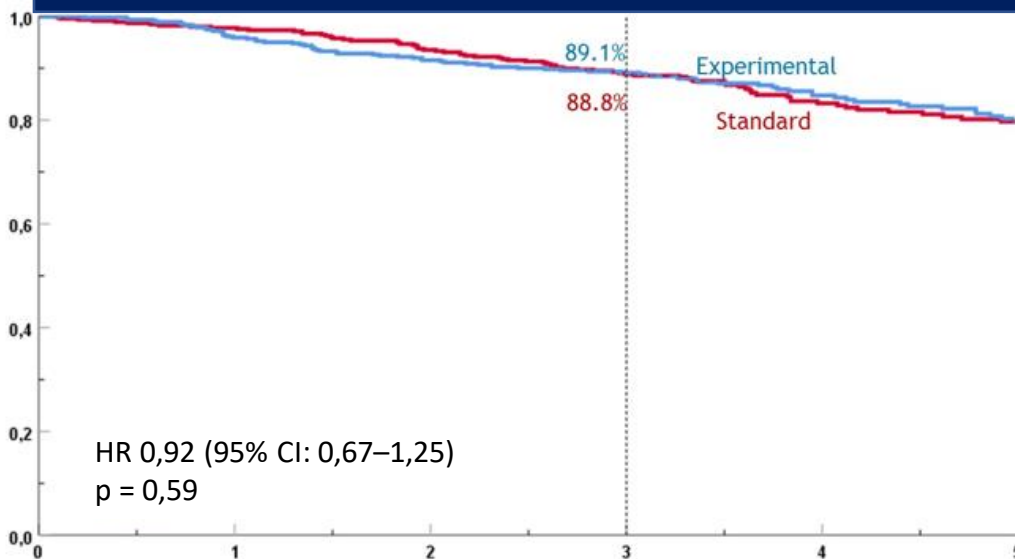
Vzdálené metastázy



Lokální recidivy



Celkové přežití



Studie RAPIDO: závěry

V experimentálním rameni se SCRT–chemoterapie–TME

- Výskyt selhání léčby v souvislosti s onemocněním (DrTF) ve srovnání se standardním ramenem byl nižší o 7 % (23,7 vs. 30,4 %)
- Došlo k 7% snížení výskytu vzdálených metastáz 20,0 vs. 26,8 % (HR 0,69 [95% CI: 0,59–0,90]; p = 0,005)
- Byl zdvojen počet pCR ze 14 na 28 %
- Tříletého celkového přežití dosáhlo 89 % pacientů v obou ramenech studie
- Nevyskytla se žádná neočekávaná toxicita
- Nebyl zaznamenán žádný negativní vliv na výsledek chirurgické léčby, zvýšený výskyt pooperačních komplikací a zhoršená kvalita života

Co bychom si měli odnést z dnešní přednášky?

- Léčba kolorektálního karcinomu se významně mění
- Potvrzuje se, že pokud nenalezneme pro jednotlivého pacienta a jednotlivý nádor prediktor pro správnou léčbu, nedosáhneme pokroku v prodloužení života nebo jeho záchrany
- Před stanovením léčebného plánu bude nutné znát vlastnosti nádoru, které určí výběr léčby
- V adjuvantní léčbě přes negativní výsledek studie IDEA je jasné, že pro většinu pacientů je vhodná tříměsíční adjuvantní léčba za použití dupletu oxaliplatinu a 5FU
- Léčba karcinomu rektu dozná v budoucnosti určité změny. Chemoterapie bude zařazena do předoperační léčby společně s radioterapií

Děkuji za pozornost!