



# XXIV SPOTKANIE Po ASCO



UNIWERSYTET  
MEDYCZNY  
W ŁODZI

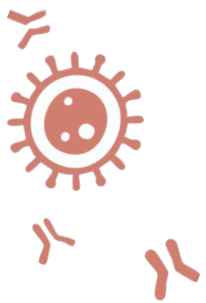


## Nowotwory układu pokarmowego. Omówienie

Piotr Potemski

Uniwersytet Medyczny w Łodzi





# Podziękowanie

- Dziękuję dr. n. med. Rafałowi Czyżykowskiemu za udostępnienie materiałów z kongresu ASCO





4000: Adjuvant nivolumab in resected esophageal or GEJ cancer following neoadjuvant chemoradiotherapy:

First results of overall survival from CheckMate 577.  
Komentarz (1)

- Lek jest stosowany w praktyce (B.58) (rok terapii) u chorych na raka przełyku/GEJ na podstawie wyników dotyczących DFS; HR DFS = 0,69, **↑ mediany o 11 mies.** (Kelly R i wsp. N Engl J Med 2021; 384: 1191)
- To nie pierwsze tylko ostateczne wyniki dotyczące OS
- OS był kluczowym drugorzędowym punktem końcowym





4000: Adjuvant nivolumab in resected esophageal or GEJ cancer following neoadjuvant chemoradiotherapy:

First results of overall survival from CheckMate 577.  
Komentarz (2)

- Cała grupa (n=794): HR OS = 0,85 (95%CI 0,70-1,03)
- Analiza podgrup:
  - przełyk (n=467): HR = 0,69 (95%CI 0,54-0,88)
  - **GEJ (n=327): HR = 1,14 (95%CI 0,83-1,56)**
  - **AC (n=563): HR = 0,92 (95%CI 0,73-1,15)**
  - SCC (n=230): HR = 0,72 (95%CI 0,51-1,03)
  - PD-L1 CPS  $\geq$  1 (n=585): HR = 0,79 (95%CI 0,64-0,99)
  - PD-L1 CPS <1 (n=81): HR = 1,40 (95%CI 0,77-2,56)





4000: Adjuvant nivolumab in resected esophageal or GEJ cancer following neoadjuvant chemoradiotherapy: First results of overall survival from CheckMate 577.

### Komentarz (3)

- Badanie III fazy ESOPEC (Hoepfner J i wsp. N Engl J Med 2025; 392: 323)
- 438 chorych na raka gruczołowego przełyku
- FLOT (okołooperacyjnie) vs. CHRTH przedoperacyjna (CROSS)
- Pierwszorzędowy punkt końcowy: OS
- Mediana czasu obserwacji: 55 mies.
- OS HR = 0,70 (95% CI 0,53-0,92); **↑ mediany o 29 mies.**; **↑ 5-letnich przeżyć o 12 pkt %**
- PFS HR = 0,66 (95% CI 0,51-0,85); **↑ mediany o 22 mies.**; **↑ 5-letnich przeżyć o 14 pkt %**



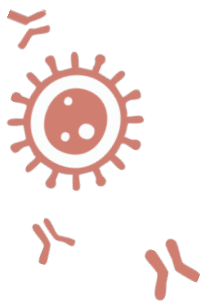


4000: Adjuvant nivolumab in resected esophageal or GEJ cancer following neoadjuvant chemoradiotherapy: First results of overall survival from CheckMate 577.

Komentarz (4)

- Rak **gruczołowy** przełyku lub GEJ:  
4 x FLOT → zabieg → 4 x FLOT
- Rak **płaskonabłonkowy** przełyku:  
CHRTH → zabieg → niwolumab (jeśli nie ma pCR)





## LBA5: Event-free survival in MATTERHORN: A randomized, phase 3 study of durvalumab plus FLOT in resectable gastric/GEJ cancer. Komentarz

- 948 pacjentów, a OS jest drugorzędowym punktem końcowym
- Mediana FU tylko 35 miesięcy
- Zwiększenie 2-letnich EFS o 8 pkt %
- Niepokojący wynik analizy podgrup w zależności od typu histologicznego
- Dane dotyczące OS niedojrzałe – na razie NS
- Aby durwalumab + FLOT stał się standardem powinien być wpływ na ↑OS





# 4001: Lenvatinib plus pembrolizumab and chemotherapy versus chemotherapy in advanced, metastatic gastroesophageal adenocarcinoma: The phase 3, randomized LEAP-015 study. Komentarz

- Badanie zaplanowano w 2020 roku, część drugą (z randomizacją) rozpoczęto w maju 2021
- Kwiecień 2021 - FDA rejestruje niwolumab w skojarzeniu z chemioterapią niezależnie od ekspresji PD-L1
- Wrzesień 2021 – EMA rejestruje niwolumab w skojarzeniu z chemioterapią u pacjentów z guzami PD-L1 CPS  $\geq 5$
- Ramie kontrolne to chemioterapia; brak wpływu na OS





# 4003: Claudin18.2-specific CAR T cells versus treatment of physician's choice for previously treated advanced gastric or GEJ cancer: Primary results from a randomized, open-label, phase II trial (CT041-ST-01). Komentarz

- CAR-T działają też w guzach narządowych!

ale

- To tylko badanie II fazy
- Leczenie paliatywne
- Trudności techniczne
- Koszt
- Toksyczność





# LBA4002: Trastuzumab deruxtecan vs ramucirumab + paclitaxel in second-line treatment of patients with HER2-positive unresectable/metastatic gastric or GEJ adenocarcinoma: Primary analysis of the randomized, phase 3 DESTINY-Gastric04 study. Komentarz

- Racjonalny projekt i racjonalny pierwszorzędowy punkt końcowy (OS)
- Znana i wcale nie nadmierna toksyczność (podobna częstość SAE)
- Adekwatne leczenie kolejnej linii po progresji
- Zysk zgodny z oczekiwaniami i istotny klinicznie
- Trastuzumab deruxtecan – przyszły standard terapii 2. linii chorych z guzami HER2(+)





# 4007: A phase III randomized clinical trial evaluating perioperative therapy (neoadjuvant chemotherapy versus chemoradiotherapy) in locally advanced gallbladder cancers (POLCA-GB). Komentarz

- Badanie generuje hipotezę, a nie dowodzi czegokolwiek
- Zaplanowane w grupie 314 pacjentów, włączono 124
- Różnica w OS jest tylko liczbowa a wartość p nominalna
- Kryterium włączenia to stopień III według 7. ed. AJCC a byli pacjenci z guzami T4 (stopień IV)
- Co to znaczy granicznie resekcyjny? (czy guzy cT3N0-1 są nieresekcyjne?)
- Aż 43% CR po chemioradioterapii i 10% po chemioterapii?
- Nie udowodniono wartości chemioterapii uzupełniającej, zwłaszcza GC, a tu stosowano jako standard
- Mam poczucie pewnej dowolności w kwalifikowaniu chorych... ilu z nich straciło szansę na resekcję przez leczenie wstępne, a różnica w OS wynika chyba z różnicy w częstości operacji (66% vs. 46%)





# 4008: Neoadjuvant chemotherapy with gemcitabine plus cisplatin followed by radical liver resection versus immediate radical liver resection alone followed adjuvant therapy in biliary tract cancer: Final results from the phase III AIO/CALGP/ACO-GAIN-Trial. Komentarz

- Badanie niczego nie udowadnia – generuje hipotezę (co przyznali Autorzy)
- Pacjenci z operacyjnym rakiem - cT3/T4 29%; cN+ 31%, cNx ok. 50%, rak pęcherzyka 32% ale też po cholecystektomii (rak incydentalny)
- Planowano włączenie 333 osób, a włączono tylko 68 osób i oceniono 62 (32 vs. 30)
- Mediana czasu obserwacji tylko rok
- Różnica dotycząca OS jest liczbowa a wartość p nominalna
- **Resekcje R0: 63% vs. 33%**





# LBA4004: Results of a randomized phase III trial of pre-operative chemotherapy with mFOLFIRINOX or PAXG regimen for stage I-III pancreatic ductal adenocarcinoma. Komentarz

- Nie ma ramienia kontrolnego!!! mFOLFIRINOX jest standardem w leczeniu uzupełniającym, a nie neoadiuwantowym
- 4-6 miesięcy leczenia przedoperacyjnego w stopniu I-II (90% chorych)???
- Czy możemy przenosić dane z leczenia uzupełniającego na przedoperacyjne (i odwrotnie) tak jak w raku piersi????





# LBA4005: PANOVA-3: Phase 3 study of tumor treating fields (TTFields) with gemcitabine and nab-paclitaxel for locally advanced pancreatic ductal adenocarcinoma (LA-PAC). Komentarz

- Dlaczego nie FOLFIRINOX w ramieniu kontrolnym?
- Brak wpływu na PFS i odsetek resekcyjności, niewielki wpływ na OS (2 mies.), poprawa jakości życia
- Wymaga urządzenia
- Ciekawostka, która nie stanie się nowym standardem...





4006: Preliminary results from the randomized phase 2 study of elraglusib in combination with gemcitabine/nab-paclitaxel versus GnP alone in patients with previously untreated metastatic pancreatic ductal adenocarcinoma.  
Komentarz

- Dlaczego nie FOLFIRINOX w ramieniu kontrolnym?
- Mediana w ramieniu eksperymentalnym nie imponuje w porównaniu do osiągniętej w ramieniu z FOLFIRINOX w badaniu PRODIGE 4 (10,1 mies. i 11,1 mies.)
- Brak wpływu na PFS
- To tylko badanie II fazy





# LBA1: Randomized trial of standard chemotherapy alone or combined with atezolizumab as adjuvant therapy for patients with stage III deficient DNA mismatch repair colon cancer (Alliance A021502; ATOMIC). Komentarz

- A gdzie ramię eksperymentalne z wyłączną immunoterapią???
- Dlaczego atezolizumab? Dlaczego przez rok?
- Toksyczność (1,7% vs. 0,6% zgonów)
- Zysk ok. 10 pkt% w DFS po 3 latach (a jaki jest bezwzględny zysk u chorych z małym ryzykiem?)
- Czy uda się wykazać wpływ na OS?





# LBA3500: First-line encorafenib + cetuximab + mFOLFOX6 in BRAF V600E-mutant metastatic colorectal cancer (BREAKWATER): Progression-free survival and updated overall survival analyses. Komentarz

- Dziwny pierwszorzędowy punkt końcowy: ORR i PFS
- Klinicznie istotny wpływ na PFS i OS
- Racjonalne leczenie po progresji
- Enkorafenib z cetuksymabem i mFOLFOX6 będzie standardem leczenia chorych z mutacją *BRAF V600E*





## 3505: Perioperative systemic therapy for resectable colorectal peritoneal metastases: A multicenter randomized phase 3 trial (CAIRO6). Komentarz (1)

- W świetle obecnej wiedzy źle postawiono pytanie badawcze (planowano w 2016 r.)
- Od dawna wiedzieliśmy, że leczenie miejscowe (CRS + HIPEC) u chorych z przerzutami ograniczonymi do otrzewnej jest skuteczniejsze niż wyłączone leczenie systemowe
- Od 4 lat wiemy już, że standardem leczenia chorych na raka jelita grubego z resekcyjnymi przerzutami ograniczonymi do otrzewnej są:
  - terapia systemowa
  - CRSale **NIE** jest nim HIPEC!





## 3505: Perioperative systemic therapy for resectable colorectal peritoneal metastases: A multicenter randomized phase 3 trial (CAIRO6). Komentarz (2)

- Badanie PRODIGE 7 (Quenet F i wsp. Lancet Oncol 2021;22:256)
- 265 pacjentów poddawanych leczeniu systemowemu z potencjalnie resekcyjnymi przerzutami do otrzewnej
- CRS + HIPEC vs. CRS
- Pierwszorzędowy punkt końcowy: OS
- Mediana FU 64 mies.
- Mediana OS 41,7 vs. 41,2 mies.; HR = 1,00 (95,37% CI 0,63-1,58]; p=0,99
- Wniosek: HIPEC dodana do CRS **NIE** poprawia rokowania u chorych leczonych systemowo!





## 3505: Perioperative systemic therapy for resectable colorectal peritoneal metastases: A multicenter randomized phase 3 trial (CAIRO6). Komentarz (3)

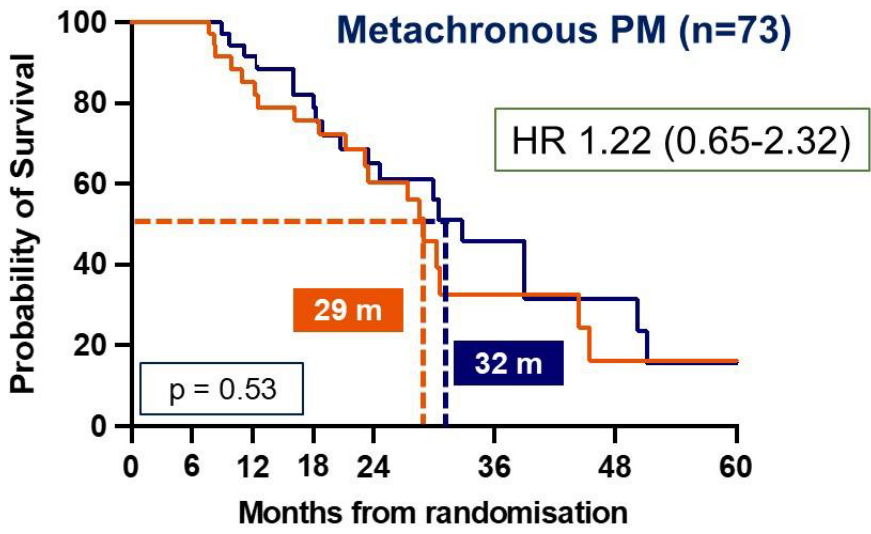
- Czy umiemy przewidzieć wyniki badania CAIRO6?
- U kogo leczenie systemowe dodane do metastazektomii np. z wątroby wpływa na poprawę rokowania?
- U chorych z przerzutami synchronicznymi tak, u chorych z przerzutami metachronicznymi niekoniecznie



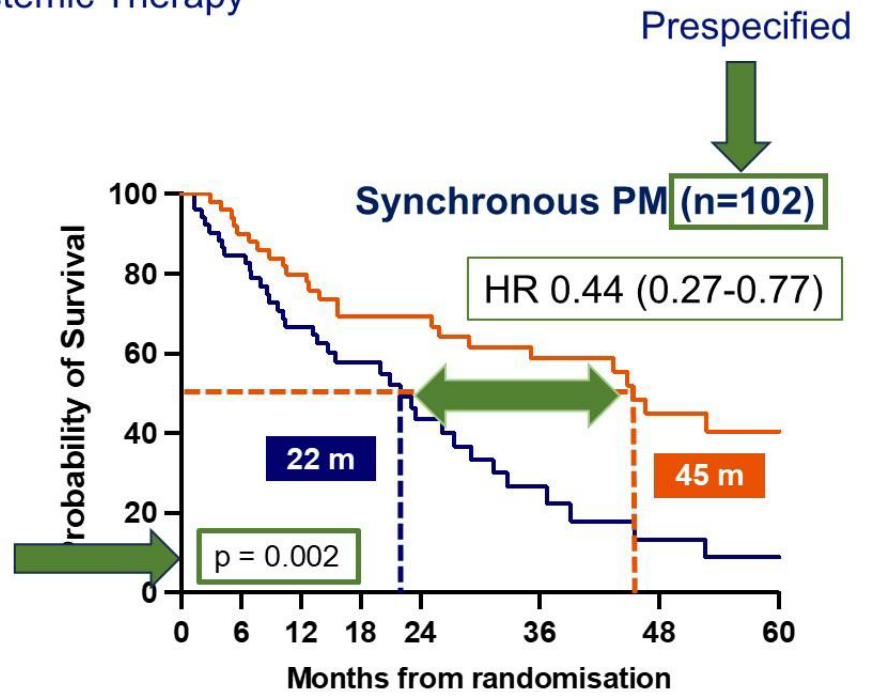


# 3505: Perioperative systemic therapy for resectable colorectal peritoneal metastases: A multicenter randomized phase 3 trial (CAIRO6). Komentarz (4)

— Perioperative Systemic Therapy  
— Surgery Alone



Number at risk					
36	27	14	4	2	2
37	32	18	8	4	2



Number at risk					
50	39	27	21	13	8
52	33	15	7	3	2





## 3505: Perioperative systemic therapy for resectable colorectal peritoneal metastases: A multicenter randomized phase 3 trial (CAIRO6). Komentarz (5)

- Jak leczyć chorych na raka jelita grubego z resekcyjnymi przerzutami ograniczonymi do otrzewnej?
- CRS ± leczenie systemowe (zwykle +)
- HIPEC to gadżet, jakieś znaczenie może mieć u pacjentów bez opcji skutecznego leczenia systemowego





# Podsumowanie. Subiektywna ocena od 0 do 3

Doniesienie	Efekt „wow”	Znaczenie praktyczne
<b>CheckMate 577 (niwolumab uzupełniająco w raku przełyku)</b>	<b>1</b>	<b>3 (też w aspekcie nie rób tego!)</b>
<b>MATTERHORN (durwalumab + FLOT w raku żołądka)</b>	<b>2</b>	<b>2 (po refundacji)</b>
LEAP-015 (lenwatynib, pembrolizumab i CHTH w raku żołądka)	0	0
CT041-ST-01 (komórki CAR-T anty-kładynie 18.2 w raku żołądka)	3	0
<b>DESTINY-Gastric04 (trastuzumab derukstekan w raku żołądka)</b>	<b>2</b>	<b>3 (po refundacji)</b>
POLCAGB (CHRTH przedoperacyjna w raku pęcherzyka)	1	1
AIO/CALGP/ACO-GAIN (CHTH przedoperacyjna w raku dróg żółciowych)	1	1
mFOLFIRINOX or PAXG w operacyjnym raku trzustki	1	1
PANOVA-3 (tumor treating fields + CHTH w raku trzustki)	2	0
Elraglusyb + CHTH w raku trzustki	1	0
<b>ATOMIC (atezolizumab + CHTH uzupełniająco w CRC dMMR)</b>	<b>1</b>	<b>3 (po refundacji)</b>
<b>BREAKWATER (enkorafenib, cetuksymab + CHTH w CRC BRAF+)</b>	<b>3</b>	<b>3 (po refundacji)</b>
<b>CAIRO6 (CHTH + HIPEC + CRS w CRC)</b>	<b>0</b>	<b>3 (ale trochę z innego względu niż uważają autorzy)</b>

