

Nádory žaludku- přehled

David Vrána

17.6.2023

Adjuvantní a perioperační léčba

FLOT4 Study Design



Randomized, multicenter, investigator-initiated, phase II/III study

- Gastric cancer or adenocarcinoma of the gastro-esophageal junction type I-III
- Medically and technically operable
- cT2-4/cN-any/cM0 or cT-any/cN+/cM0

S
T
R
A
T
I
F
I
C
A
T
I
O
N

R

n=716

FLOT x4 - RESECTION - FLOT x4

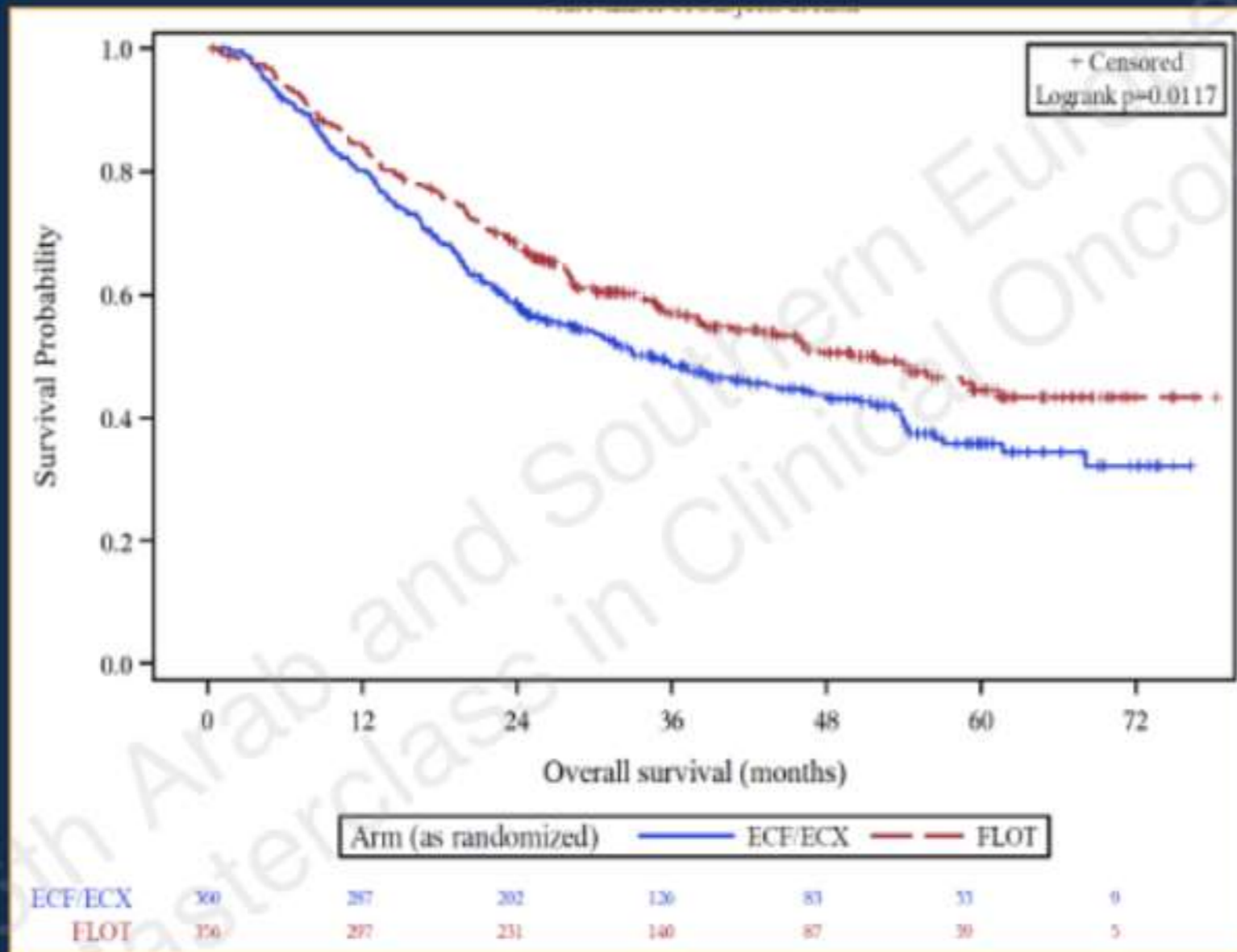
FLOT: docetaxel 50mg/m², d1; 5-FU 2600 mg/m², d1; leucovorin 200 mg/m², d1; oxaliplatin 85 mg/m², d1, every two weeks

ECF/ECX x3 - RESECTION - ECF/ECX x3

ECF/ECX: Epirubicin 50 mg/m², d1; cisplatin 60 mg/m², d1; 5-FU 200 mg/m² (or capecitabine 1250 mg/m² p.o. divided into two doses d1-d21), every three weeks

Stratification: **ECOG** (0 or 1 vs. 2), **location of primary** (GEJ type I vs. type II/III vs. stomach), **age** (< 60 vs. 60-69 vs. ≥70 years) and **nodal status** (cN+ vs. cN-).

FLOT4: Overall Survival



	ECF/ECX	FLOT
mOS	35 months [27-46]	50 months [38-na]

HR 0.77 [0.63 - 0.94]
p=0.012 (log rank)

OS rate*	ECF/ECX	FLOT
2y	59%	68%
3y	48%	57%
5y	36%	45%

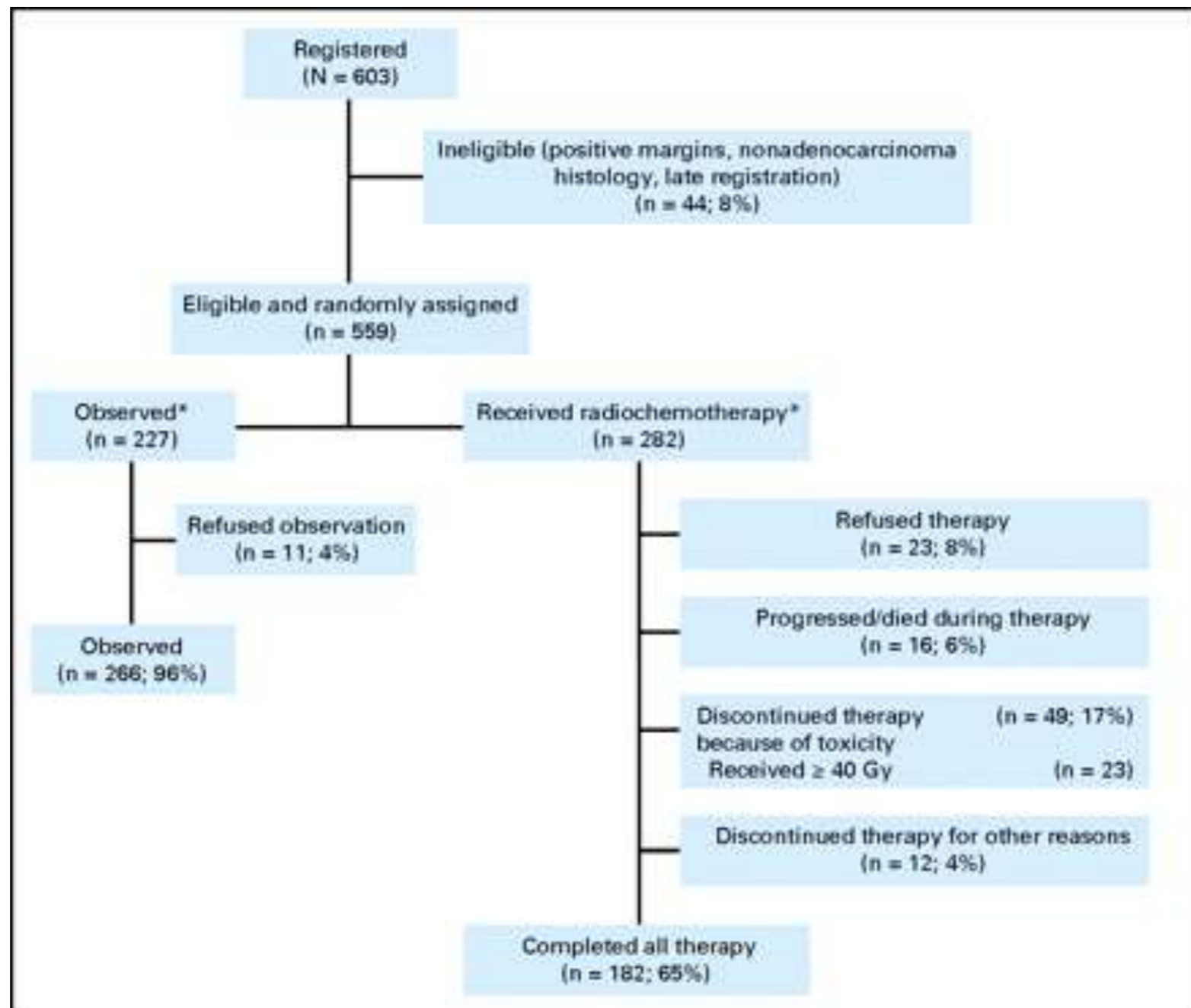
*projected OS rates

PRESENTED AT: ASCO ANNUAL MEETING '17 | #ASCO17

Presented by: Salah-Eddin Al-Batran

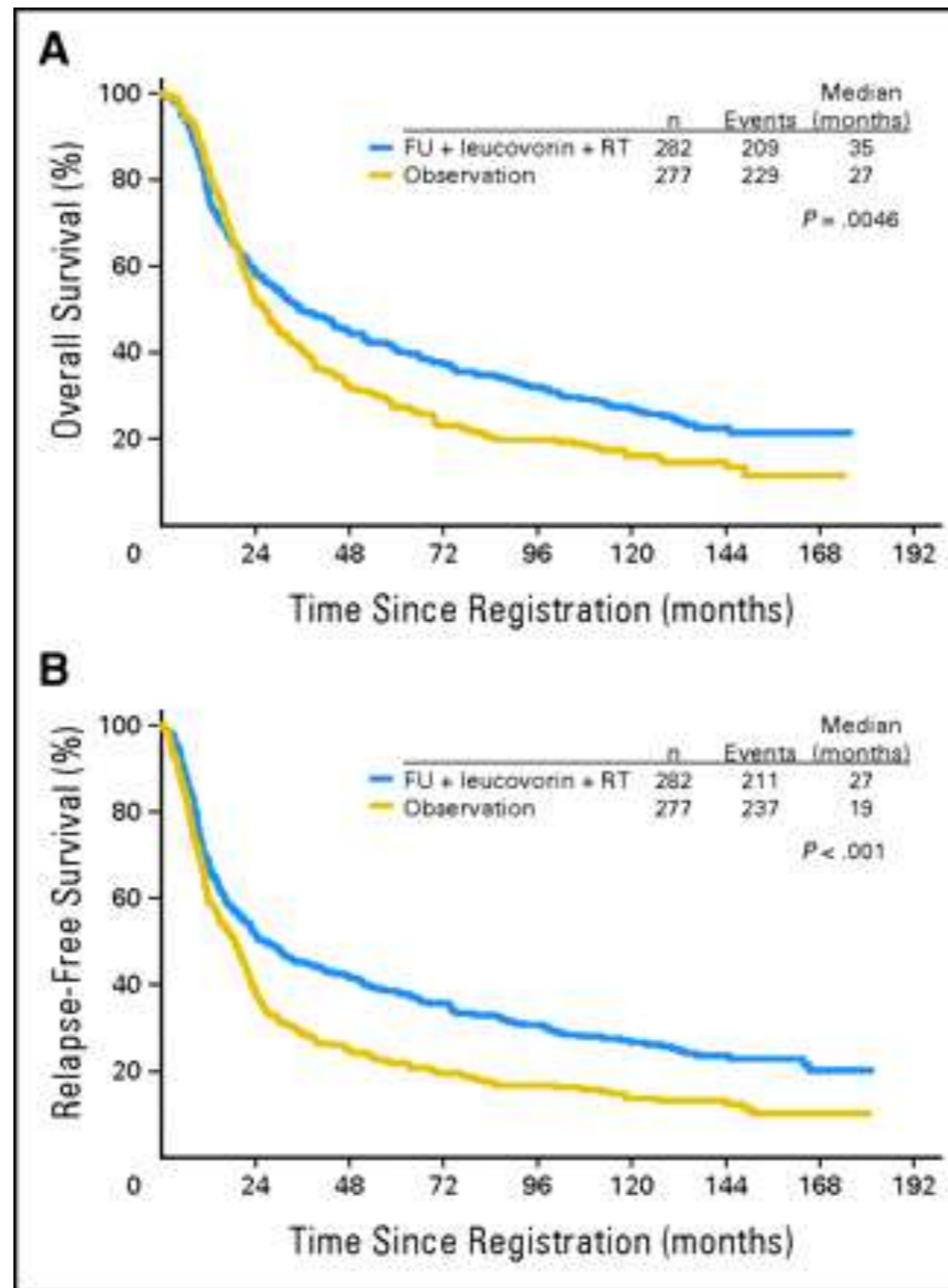
Sides are the property of the author. Permission required for reuse.

Intergroup 0116



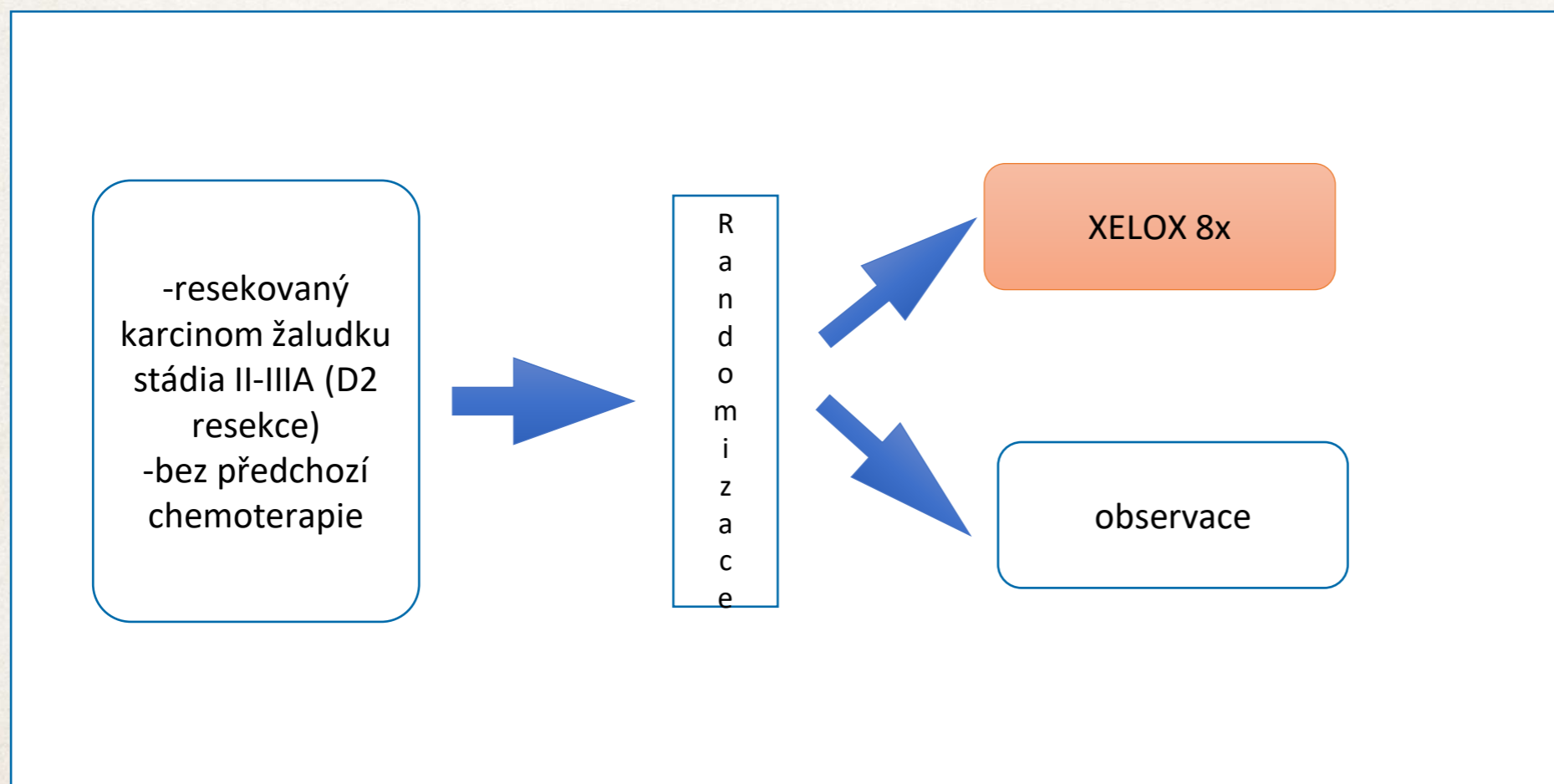
Ref: Smalley SROV. et al. Updated Analysis of SWOG-Directed Intergroup Study 0116: A Phase III Trial of Adjuvant Radiochemotherapy Versus Observation After Curative Gastric Cancer Resection. JCO July 1, 2012 vol. 30 no. 19 2327-2333

Intergroup 0116



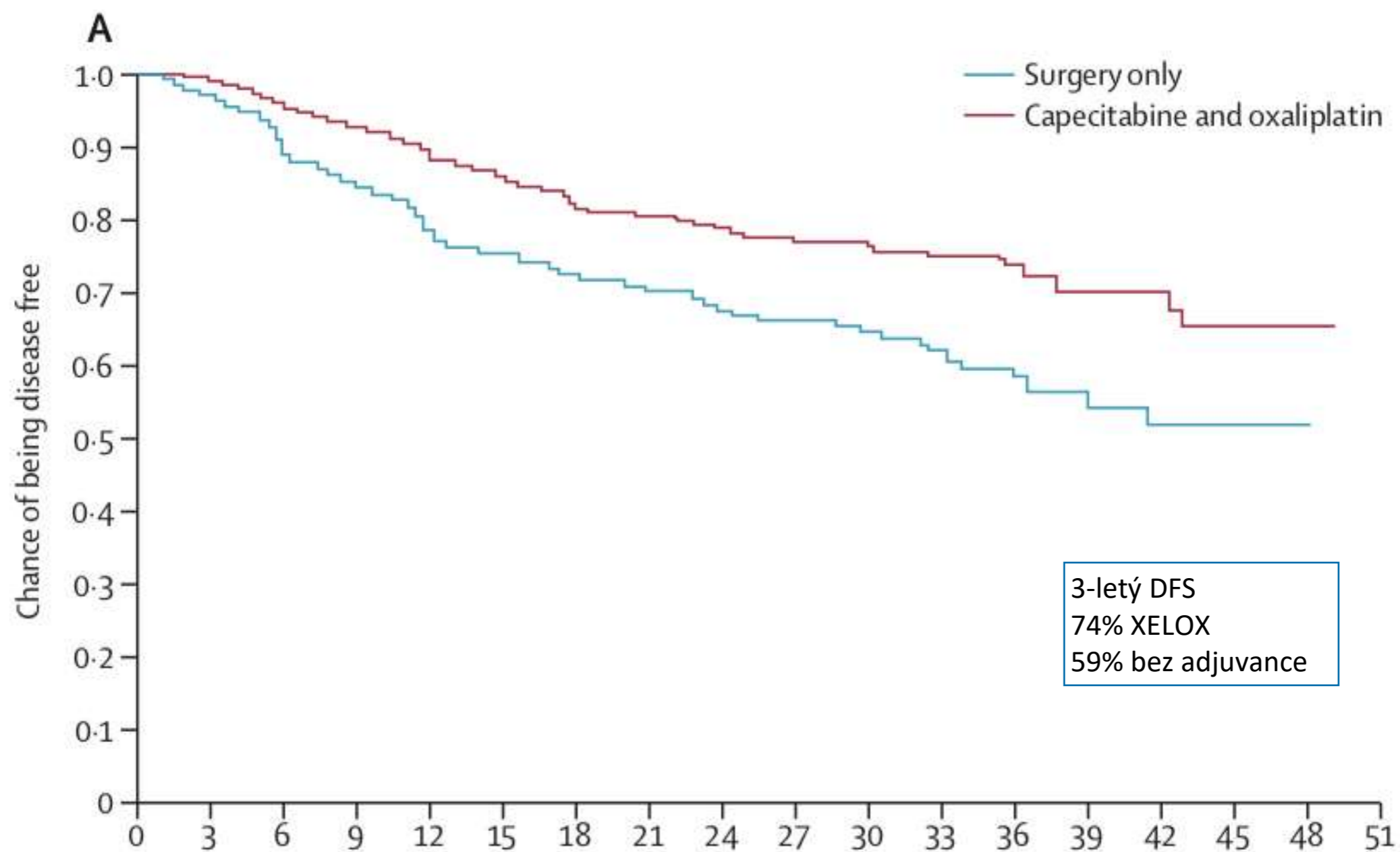
Ref: Smalley SROV. et al. Updated Analysis of SWOG-Directed Intergroup Study 0116: A Phase III Trial of Adjuvant Radiochemotherapy Versus Observation After Curative Gastric Cancer Resection. JCO July 1, 2012 vol. 30 no. 19 2327-2333

CLASSIC trial

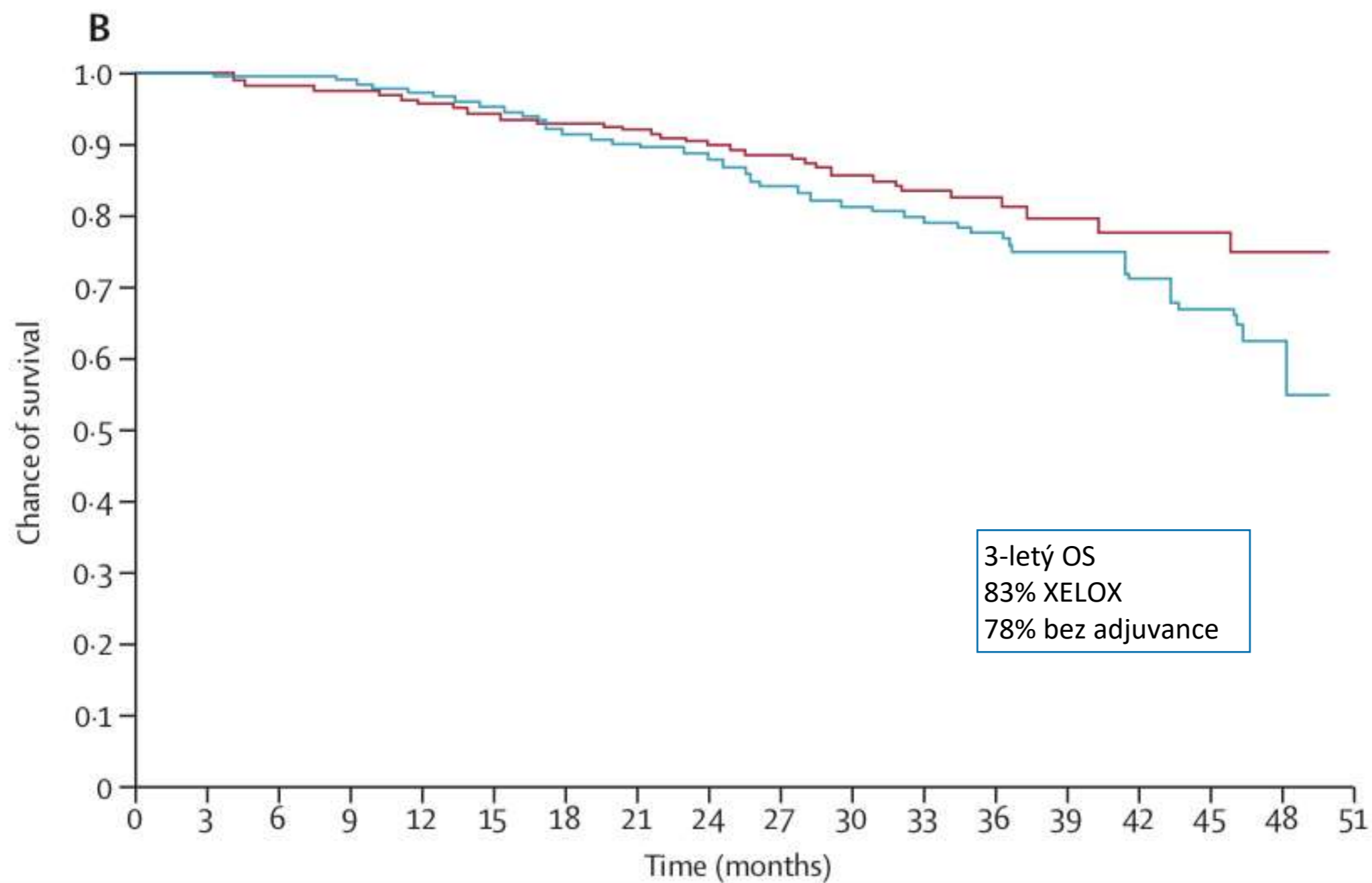


XELOX
kapecitabin
1000mg/m² (D1-14), oxaliplatina
130mg/m²

CLASSIC trial



CLASSIC trial



Adenokarcinom žaludku a GEJ

Perioperační chemoterapie

~~Neoadjuvantní radioterapie~~

Neoadjuvantní chemoradioterapie

~~Adjuvantní radioterapie~~

Adjuvantní chemoterapie

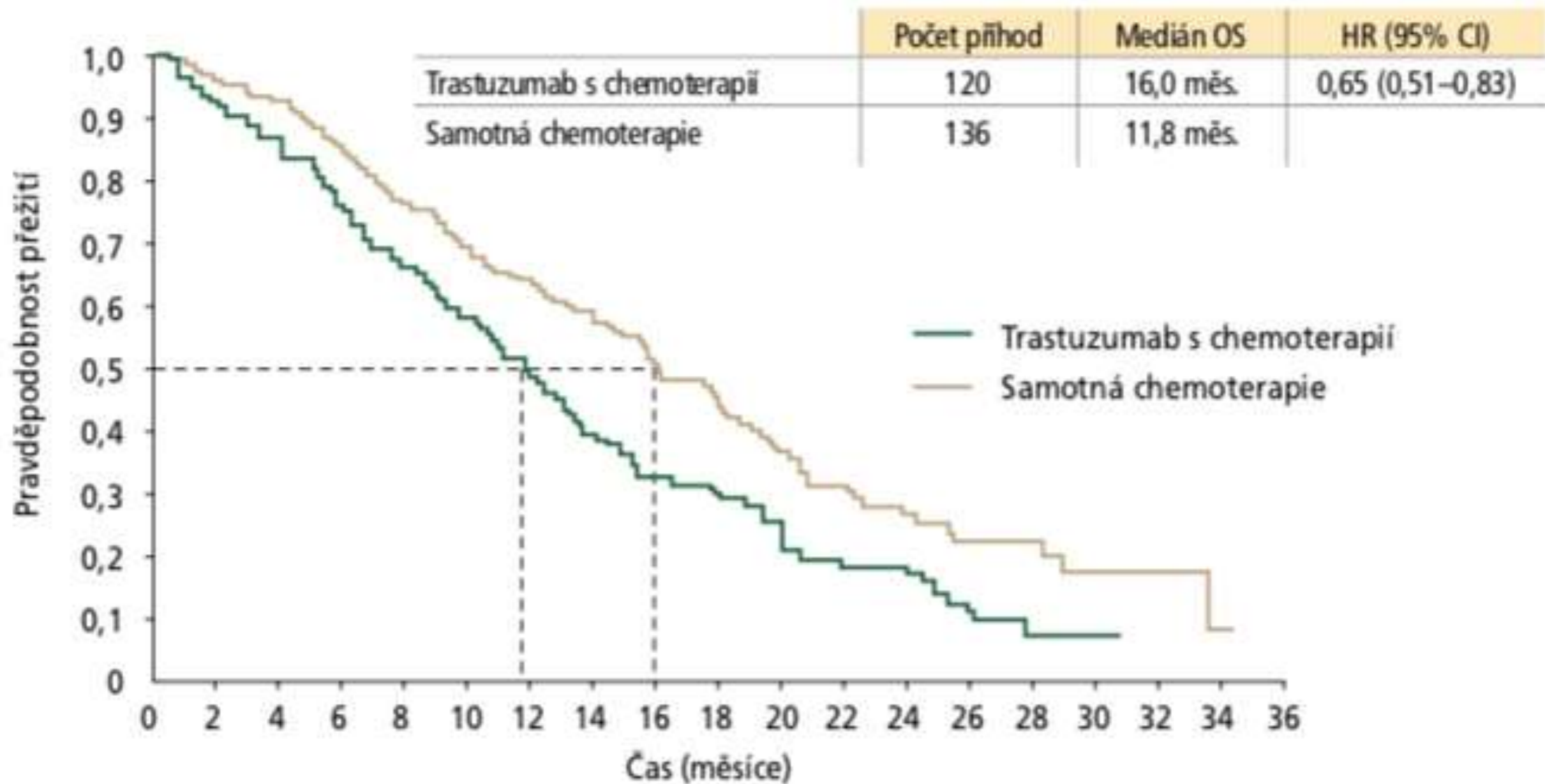
Adjuvantní chemoradioterapie

Paliativní léčba

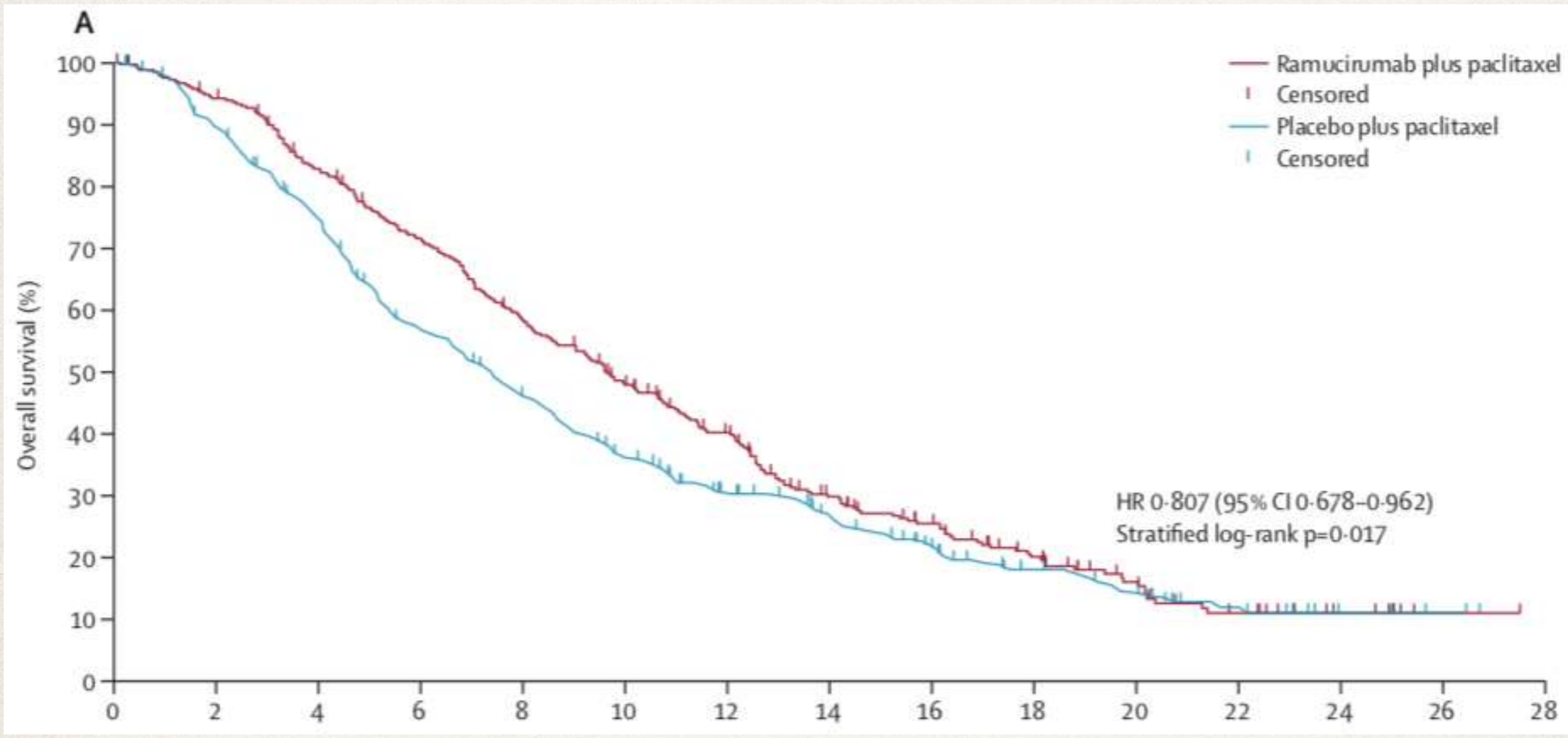
Paliativní systémová léčba

Režim	Složení	Komparátor	Citace
ECF	epirubicin, cisplatina, 5-FU	FAMTX, MCF	Webb A et al., Ross P et al.
DCF	docetaxel, cisplatina, 5-FU	cDDP+5-FU	Van Cutsem E et al.
FLOT	docetaxel, oxaliplatina, leukovorin, 5-FU	FLO	Al-Batran SE et al.
PCF	paklitaxel, cisplatina, 5-FU		Ilson DH et al.
FOLFOX	oxaliplatina, 5-FU		Keam B et al.
CF	cisplatina, 5-FU	ciplatina	Bleiberg H et al.
FOLFIRI	irinotekan, 5-FU	ECX	Guimbaud R et al.
CS1	cisplatina, S-1	S-1	Koizumi W et al.

ToGA trial



RAINBOW trial



...y treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (RAINBOW): a double-blind, randomised phase 3 trial. Lancet Oncol.

KEYNOTE-158 study

Tumor Type	No.	CR, No.	PR, No.	ORR, % (95% CI)	Median PFS, Months (95% CI)	Median OS, Months (95% CI)	Median DOR, Months (range)
Endometrial	49	8	20	57.1 (42.2 to 71.2)	25.7 (4.9 to NR)	NR (27.2 to NR)	NR (2.9 to 27.0+)
Gastric	24	4	7	45.8 (25.6 to 67.2)	11.0 (2.1 to NR)	NR (7.2 to NR)	NR (6.3 to 28.4+)
Cholangiocarcinoma	22	2	7	40.9 (20.7 to 63.6)	4.2 (2.1 to NR)	24.3 (6.5 to NR)	NR (4.1+ to 24.9+)
Pancreatic	22	1	3	18.2 (5.2 to 40.3)	2.1 (1.9 to 3.4)	4.0 (2.1 to 9.8)	13.4 (8.1 to 16.0+)
Small intestine	19	3	5	42.1 (20.3 to 66.5)	9.2 (2.3 to NR)	NR (10.6 to NR)	NR (4.3+ to 31.3+)
Ovarian	15	3	2	33.3 (11.8 to 61.6)	2.3 (1.9 to 6.2)	NR (3.8 to NR)	NR (4.2 to 20.7+)
Brain	13	0	0	0.0 (0.0 to 24.7)	1.1 (0.7 to 2.1)	5.6 (1.5 to 16.2)	–

Ref:Marabelle A et al. Efficacy of Pembrolizumab in Patients With Noncolorectal High Microsatellite Instability/Mismatch Repair-Deficient Cancer: Results From the Phase II KEYNOTE-158 Study. J Clin Oncol. 2020 Jan 1;38(1):1-10.

CheckMate 649: Design studie

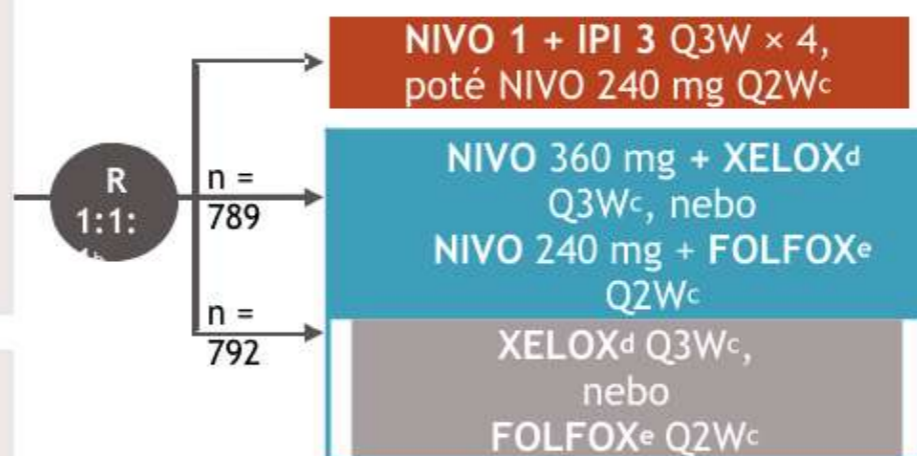
- Randomizovaná, otevřená studie fáze 3 hodnotící nivolumab + ipilimumab, nebo nivolumab + chemoterapii vs. chemoterapii u adenokarcinomu žaludku, gastroezofageální jankce nebo jícnu

Klíčová vstupní kritéria:

- Dosud neléčený, neresekovatelný, pokročilý nebo metastazující adenokarcinom žaludku, GEJC nebo jícnu
- Bez známé HER2-pozitivity
- ECOG PS 0-1

Stratifikace dle:

- Expres PD-L1 na nádorových buňkách ($\geq 1\%$ vs. $< 1\%$ ^a)
- Region (Asie vs. USA/Kanada vs. zbytek světa)
- ECOG PS (0 vs. 1)
- Chemoterapie (XELOX vs. FOLFOX)



- Celkem: N = 1581, včetně 955 pacientů (60 %) s PD-L1 CPS ≥ 5
- Čínská podskupina: n = 208, včetně 156 pacientů (75 %) s PD-L1 CPS ≥ 5

Duální primární cíle:

- OS a PFS^f (PD-L1 CPS ≥ 5)

Sekundární cíle:

- OS (PD-L1 CPS ≥ 1 , nebo u všech randomizovaných)
- OS (PD-L1 CPS ≥ 10)
- PFS^f (PD-L1 CPS ≥ 10 , 1, nebo u všech randomizovaných)
- ORR^f

Exploratorní cíle:

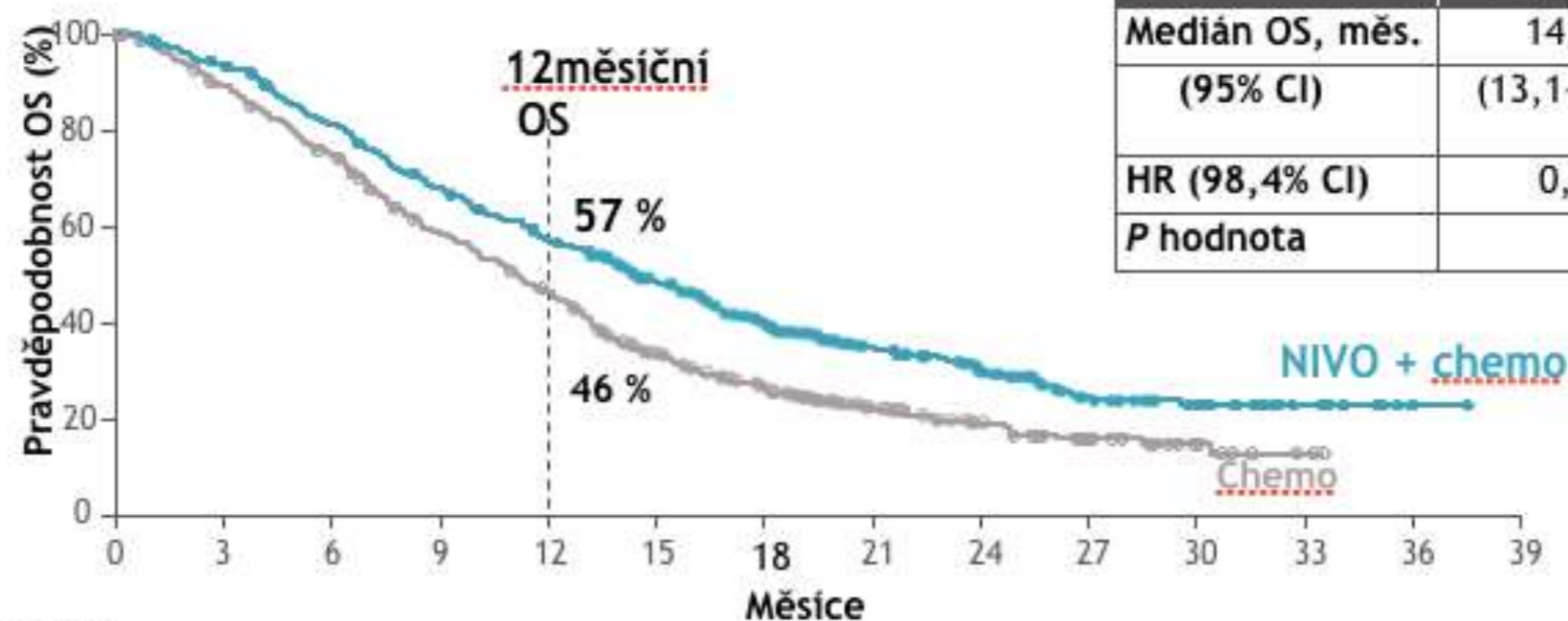
- Bezpečnost
- Kvalita života

- V době uzavření databáze (27. května 2020) byla minimální délka sledování 12,1 měsíce^g
- Podle protokolu budou výsledky ramene s NIVO + IPI vyhodnoceny v závěrečné analýze

^aSkupina $< 1\%$ zahrnuje i nevyhodnotitelnou expresi PD-L1 na nádorových buňkách; PD-L1 stanovena testem IHC 28-8 pharmDx (Dako). ^bPoté, co bylo přidáno rameno s NIVO + chemo, a před tím, než bylo uzavřeno zařazení nových pacientů do ramene s NIVO 1+IPI 3. ^cDo zdokumentované progresse onemocnění (pokud nebyla odsouhlasena léčba po progresi v rameni s NIVO + chemo), přerušení z důvodu toxicity, odvolání souhlasu, nebo ukončení studie. NIVO se podával max. 2 roky. ^dOxaliplatin 130 mg/m² IV (den 1) a kapecitabin 1000 mg/m² p.o. dvakrát denně (dny 1-14). ^eOxaliplatin 85 mg/m², leukovorin 400 mg/m² a FU 400 mg/m² IV (den 1) a FU 1200 mg/m² IV denně (dny 1-2). ^fHodnoceno BICR. ^gDoba od konkurenční randomizace posledního pacienta do ramene s NIVO + chemo vs. chemo do data uzávěrky dat („data cutoff“).

CheckMate 649: Celkové přežití

Primární cíl (PD-L1 CPS ≥ 5)



	NIVO + chemo (n = 473)	Chemo (n = 482)
Medián OS, měs.	14,4	11,1
(95% CI)	(13,1-16,2)	(10,0-12,1)
HR (98,4% CI)	0,71 (0,59-0,86)	
P hodnota	< 0,0001	

Počet v riziku

NIVO + chemo 473	438	377	313	261	198	149	96	65	33	22	9	1	0
Chemo	482	421	350	271	211	138	98	56	34	19	8	2	0

- NIVO + chemo u pacientů s PD-L1 CPS ≥ 5 : lepší OS, 29% snížení rizika úmrtí a zlepšení mediánu OS o 3,3 měsíce vs. chemoterapie**



Studie TAGS^a: Trifluridin/tipiracil v léčbě karcinomu žaludku

Pacienti s mGC

(včetně karcinomů GEJ)

- ≥ 2 předcházející léčebné režimy
 - Fluoropyrimidin
 - Platina
 - Taxan a/nebo irinotekan
 - HER2 inhibitor, byl-li dostupný, pro HER2+ onemocnění
 - Refrakterní nebo netolerující poslední předcházející léčbu
- ECOG PS 0 nebo 1
- Věk ≥ 18 r (≥ 20 r v Japonsku)

Cílová velikost souboru: 500 pacientů

R
2:1

FTD/TPI + BSC (n = 337)

35 mg/m² 2x denně perorálně, dny 1–5
a 8–12 každého 28 denního cyklu

Placebo + BSC (n = 170)

2x denně perorálně, ve dnech 1–5
a 8–12 každého 28 denního cyklu

Cíle studie

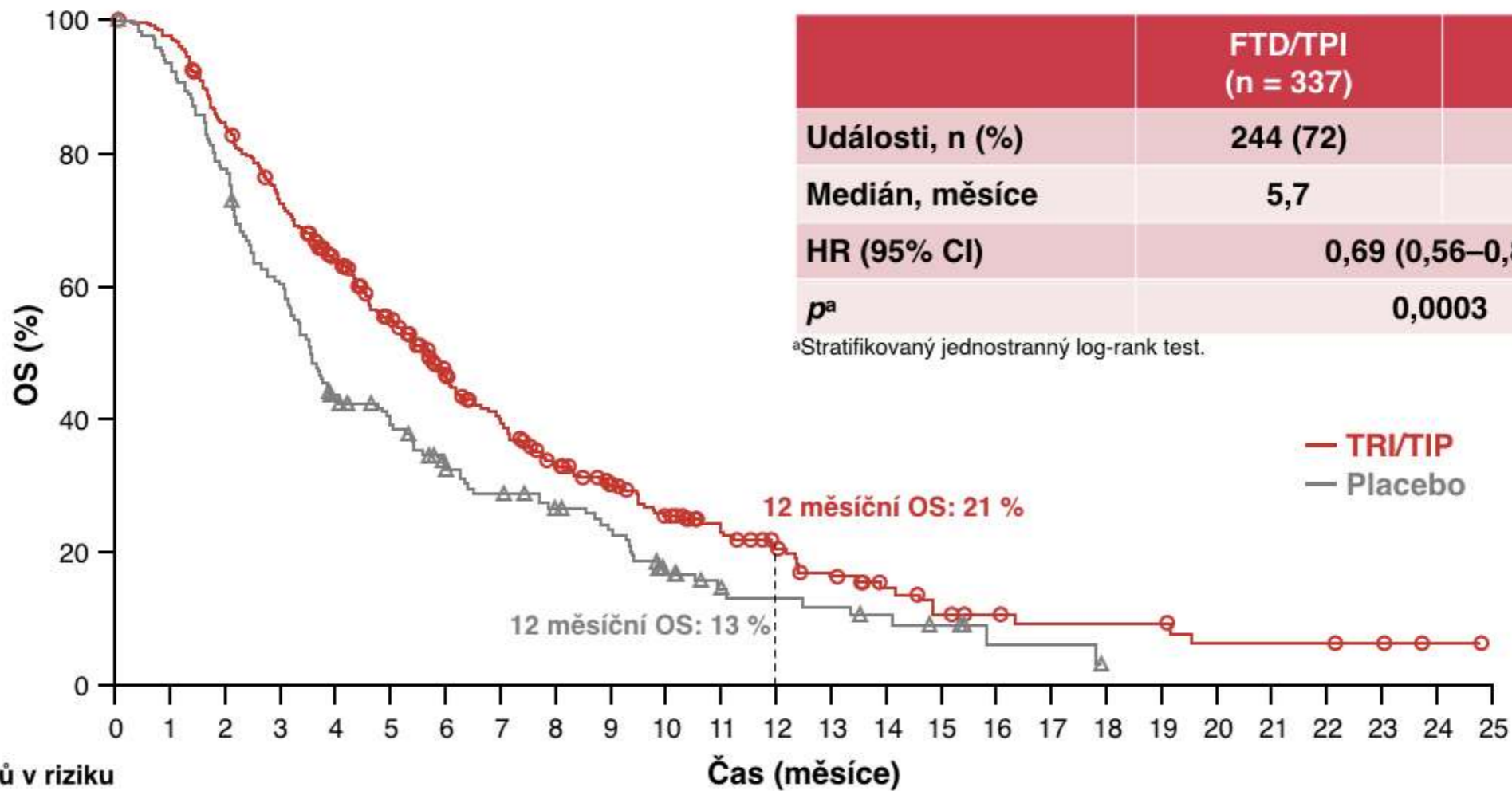
- Primární
 - OS
- Sekundární
 - PFS, bezpečnost
- Další sekundární
 - ORR
 - DCR
 - QOL
 - Doba do ECOG PS ≥ 2

- Trvání léčby: do progrese, neakceptovatelné toxicity nebo odmítnutí pacienta v léčbě pokračovat
- Multicentrická, randomizovaná, dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná studie fáze III
- Stratifikace: ECOG PS (0 vs. 1), zeměpisná oblast (Japonsko vs ROW), předcházející léčba ramucirumabem (ano vs. ne)
 - *Místa: 18 zemí, 154 center; zařazování pacientů: únor 2016 – leden 2018*
 - *Datum ukončení sběru dat: březen 31, 2018*
 - *Dosažení 384 událostí (úmrť) umožní stanovení poměru rizik (HR) úmrť na hodnotě 0,70, s 90% silou v jednostranném testu a hodnotou chyby prvního typu 0,025*

BSC, nejlepší podpůrná léčba; DCR, četnost onemocnění pod kontrolou; ECOG PS, výkonnostní stav podle kritérií Eastern Cooperative Oncology Group; GEJ, gastroezofageální junkce; HER2, humánní receptor typu 2 pro epidermální růstový faktor; mGC, metastazující karcinom žaludku; ORR, celková četnost léčebných odpovědí; OS, celková doba přežití; PFS, doba přežití bez progrese onemocnění; QOL, kvalita života; ROW, zbytek světa. ^aNCT02500043.



TAGS: Primární cíl - OS



	FTD/TPI (n = 337)	Placebo (n = 170)
Události, n (%)	244 (72)	140 (82)
Medián, měsíce	5,7	3,6
HR (95% CI)	0,69 (0,56–0,85)	
<i>p</i> ^a	0,0003	

^aStratifikovaný jednostranný log-rank test.

	Počet pacientů v riziku																									
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25
ITT populace																										
TRi/TIP	337	328	282	240	201	161	124	102	80	66	51	40	31	22	16	11	9	7	7	7	4	4	4	3	1	0
Placebo	170	158	131	101	71	60	47	40	34	29	17	12	10	9	7	5	2	2	0	0	0	0	0	0	0	0