

ON TARGED 10 MAKALE

YIL: 3 Sayı: 26

Ekim Ayı Bülteni

Makaleler

- Kasa İnvazive Mesane Kanseri Olan ve Neoadjuvan Sisplatin Temelli Kemoterapiye Uygun Olmayan veya Bu Tedaviyi Reddeden Hastalarda, Neoadjuvan TAR-200 Artı Cetrelimab İle Cetrelimab Monoterapisinin Karşılaştırılması (SunRISe-4): Randomize, Açık Etiketli Faz 2 Çalışmanın Ara Analizi*
- Yeni Tanı Konmuş İleri Evre Over Kanseri için Rucaparib Tedavisi: Faz III ATHENA-MONO/GOG-3020/ENGOT-ov45 Çalışmasının 5 Yıllık Takipte Genel Sağ Kalım, Progresyonsuz Sağ Kalım ve Güvenlik Verileri*
- İleri Evre HER2 Mutasyonlu Küçük Hücreli Olmayan Akciğer Kanseri Sevaertinib*
- Rezektabl ve Borderline Rezektabl Pankreas Kanseri Neoadjuvan FOLFIRINOX İle Gemsitabin Bazlı Kemoradyoterapinin Karşılaştırıldığı Çok Merkezli Açık Etiketli Faz 3 Randomize Çalışma: PREOPANC-2 Çalışması*
- Rezektabl dMMR/MSI-H Gastroözofageal Adenokarsinomda Tedavi Seçimi: Bireysel Hasta Verileri (IPD) Havuzlanmış Analizi*
- Kas İnvaziv Mesane Kanseri ctDNA Tabanlı Adjuvan Atezolizumab Tedavisi (IMvigor011 Çalışması)*
- Rezeke Edilemeyen Evre III Küçük Hücreli Olmayan Akciğer Kanseri Eş Zamanlı Durvalumab ve Platin Bazlı Kemoradyoterapi: Faz III PACIFIC-2 Çalışması*
- PTEN Eksikliği Olan Metastatik Hormona Duyarlı Prostat Kanseri Kapivasertib ve Abirateron: CAPItello-281 Faz III Çalışması*



Ayın Editörü: Dr. Çağatay Arslan

İçindekiler

- Kurullar 2
- Ayın Editörü 3
- Kasa İnvaze Mesane Kanseri Olan ve Neoadjuvan Sisplatin Temelli Kemoterapiye Uygun Olmayan veya Bu Tedaviyi Reddeden Hastalarda, Neoadjuvan TAR-200 Artı Cetrelimab ile Cetrelimab Monoterapisinin Karşılaştırılması (SunRISe-4): Randomize, Açık Etiketli Faz 2 Çalışmanın Ara Analizi 4
- Yeni Tanı Konmuş İleri Evre Over Kanseri için Rucaparib Tedavisi: Faz III ATHENA-MONO/GOG-3020/ENGOT-ov45 Çalışmasının 5 Yıllık Takipte Genel Sağ Kalım, Progresyonsuz Sağ Kalım ve Güvenlik Verileri 9
- İleri Evre HER2 Mutasyonlu Küçük Hücreli Olmayan Akciğer Kanseriinde Sevabertinib 17
- Rezektabl ve Borderline Rezektabl Pankreas Kanseriinde Neoadjuvan FOLFIRINOX ile Gemsitabin Bazlı Kemoradyoterapinin Karşılaştırıldığı Çok Merkezli Açık Etiketli Faz 3 Randomize Çalışma: PREOPANC-2 Çalışması 19

İçindekiler

- Rezektabl dMMR/MSI-H Gastroözofageal Adenokarsinomda Tedavi Seçimi: Bireysel Hasta Verileri (IPD) Havuzlanmış Analizi 29
- Kas İnvaziv Mesane Kanserinde ctDNA Tabanlı Adjuvan Atezolizumab Tedavisi (IMvigor011 Çalışması) 35
- Rezeke Edilemeyen Evre III Küçük Hücreli Olmayan Akciğer Kanserinde Eş Zamanlı Durvalumab ve Platin Bazlı Kemoradyoterapi: Faz III PACIFIC-2 Çalışması 37
- PTEN Eksikliği Olan Metastatik Hormona Duyarlı Prostat Kanserinde Kapivasertib ve Abirateron: CAPItello-281 Faz III Çalışması 43

Kurullar

Ayın Editörü

Dr. Çağatay Arslan

Bilimsel Kurul

Dr. Çağatay Arslan

Dr. Furkan Ceylan

Dr. İrfan Çiçin

Dr. Gürkan Güner

Dr. Mustafa Gürbüz

Dr. Nuri Karadurmuş

Dr. Saadettin Kılıçkap

Dr. Fatih Köse

Dr. Ömer Fatih Ölmez

Dr. M. Ali Nahit Şendur

Dr. Yüksel Ürün

**Sıralama Soyadı Alfabetik Olarak Yapılmıştır.*

Ayın Editörü

“ON TARGED – 10 MAKALE” Ekim 2025 sayısının tüm okuyanlara yararlı olmasını dilerim.

Bu sayıda özetle;

- Kasa invaze mesane kanserinin neoadjuvan tedavisinde, sisplatine uygun olmayan veya sisplatin tedavisini kabul etmeyen hastalarda cetrelimab veya cetrelimab ve intravezikal TAR-200 tedavilerinin faz 2 sunRISE-4 çalışması ara analizinin,
 - Yeni tanı konmuş ileri evre over kanserinde idame rucaparib tedavisi: Faz III ATHENA-MONO çalışmasının 5 yıllık takipte genel sağ kalım, progresyonsuz sağ kalım ve güvenlik verilerinin,
 - İleri evre HER2 Mutasyonlu küçük hücreli olmayan akciğer kanserinde sevabertinib, Faz 1-2, çok merkezli, açık etiketli (open-label) SOHO-01 çalışması değerlendirmesinin,
 - Rezektabl ve borderline rezektabl pankreas kanserinde neoadjuvan FOLFIRINOX ile gemsitabin bazlı kemoradyoterapinin karşılaştırıldığı çok merkezli açık etiketli faz 3 randomize çalışma: PREOPANC-2 sonuçlarının,
 - Rezektabl dMMR/MSI-H gastroözofageal adenokarsinomda tedavi seçiminde yapılan çalışmalardan bireysel hasta verilerinin (IPD) havuzlanmış analizi sonuçlarının,
 - Kasa invaze mesane kanserinde ctDNA sonucuna göre adjuvan atezolizumab tedavisi (IMvigor011 Çalışması) sonuçlarının,
 - Rezeke edilemeyen evre III küçük hücreli olmayan akciğer kanserinde eş zamanlı durvalumab ve platin bazlı kemoradyoterapi: faz III PACIFIC-2 çalışması sonuçlarının,
 - PTEN eksikliği olan metastatik hormona duyarlı prostat kanserinde kapivasertib ve abirateron: CAPitello-281 faz III çalışması sonuçlarının
- özetlerini paylaşacağız.

Saygı ve sevgilerimle;

Dr. Çağatay Arslan

Ayın Editörü

Kasa İnvaze Mesane Kanseri Olan ve Neoadjuvan Sisplatin Temelli Kemoterapiye Uygun Olmayan veya Bu Tedaviyi Reddeden Hastalarda, Neoadjuvan TAR-200 Artı Cetrelimab ile Cetrelimab Monoterapisinin Karşılaştırılması (SunRISe-4): Randomize, Açık Etiketli Faz 2 Çalışmanın Ara Analizi

Derleyenler: Dr. Gürkan Güner, Dr. Çağatay Arslan

Makale Künyesi: TAR-200 plus cetrelimab versus cetrelimab monotherapy as neoadjuvant therapy in patients with muscle-invasive bladder cancer who are ineligible for or decline neoadjuvant cisplatin-based chemotherapy (SunRISe-4): interim analysis of a randomised, open-label phase 2 trial
Lancet Oncol. 2025 Oct;26(10):1312-1322. doi: 10.1016/S1470-2045(25)00358-4.

ÖZET

Kasa invaze mesane kanserinde (evre cT2–cT4a N0M0) standart tedavi, neoadjuvan sisplatin temelli kemoterapi ile birlikte radikal sistektomidir. Tedavi sonrası nükslerin yarısından fazlası, radikal sistektomi uygulandıktan sonraki 2 yıl içinde ortaya çıkar ve radikal sistektomi sonrası 5 yıllık genel sağkalım oranı yaklaşık %46–59'dur. Yalnızca transüretal mesane tümörü rezeksiyonu (TURBT) ile, radikal sistektomi sonrasında patolojik tam yanıt (ypT0N0) oranı %12,3–15'tir. Ayrıca başlangıçta cT2 evre hastalığı bulunan vakalarda, TURBT sonrasında %11,5 oranında patolojik tam yanıt bildirilmiştir.

Kemoimmünoterapinin kullanıldığı, özellikle gemsitabin ve sisplatine dayalı rejimlerle yapılan çalışmalarda da dikkat çekici oranda patolojik tam yanıt oranları (%33–41) bildirilmiştir.

PURE-01 çalışmasında ise, kasa invaze mesane kanseri olan ve büyük çoğunluğu sisplatine uygun hastalarda, preoperatif pembrolizumab ile %37 oranında patolojik tam yanıt izlenmiştir.

Neoadjuvan sisplatin temelli kemoterapiye uygun olmayan ya da bu tedaviyi reddeden hastalar için mevcut tedavi seçenekleri sınırlıdır ve radikal sistektomi, trimodal tedavi veya klinik araştırmalara katılım gibi seçenekleri içermektedir. Okült metastatik hastalığı olan bu hastalarda sonuçları iyileştirmek amacıyla neoadjuvan tedaviler giderek daha fazla araştırılmaktadır. Sisplatine uygun olmayan hastalarda, kontrol noktası inhibitörü atezolizumab gibi ajanları da içeren faz 1-2 çalışmalarda, farklı monoterapi veya kombine immünoterapi rejimleriyle %7 ila %46 arasında değişen patolojik tam yanıt oranları bildirilmiştir.

TAR-200, mesane içinde gemsitabinin sürekli intravezikal salınımını sağlamak üzere tasarlanmış, yeni bir hedefe yönelik ilaç salım sistemidir. Faz 1 çalışmaları, TAR-200'ün kasa invaze mesane kanseri hastalarında klinik etkinlik gösterdiğini ortaya koymuştur.

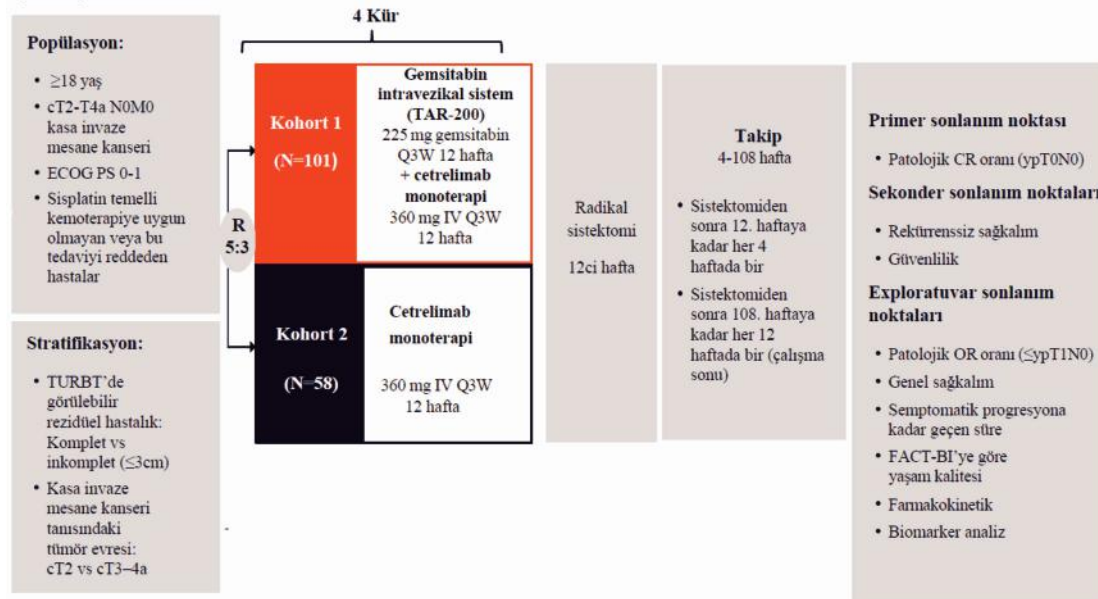
Ayrıca, Faz 2b verilerinde, Bacillus Calmette–Guérin (BCG) tedavisine yanıtızsız, yüksek riskli, kasa invaze olmayan mesane kanseri hastalarında TAR-200 monoterapisi ile yüksek oranda tam yanıt elde edilmiştir. Cetrelimab, anti-PD-1 sınıfında bir monoklonal antikordur. Kasa invaze mesane kanseri hastalarında, neoadjuvan tedavide TAR-200 ile cetrelimabın birlikte kullanılması ve sonrasında mesanedeki primer tümörün lokal ablasyonu hem patolojik tam yanıt oranlarını hem de uzun dönem onkolojik sonuçları iyileştirebilir. Bu çalışmada, radikal sistektomi planlanan ve neoadjuvan sisplatin temelli kemoterapiye uygun olmayan veya bu tedaviyi reddeden kasa invaze mesane kanseri hastalarında, neoadjuvan TAR-200 artı cetrelimab kombinasyonu veya cetrelimab monoterapisinin etkinliği ve güvenliliği değerlendirilmiştir. Bu makalede, söz konusu çalışmanın önceden belirlenmiş ara analiz sonuçları sunulmuştur.

İÇERİK

SunRISe-4, 10 ülkede yer alan 109 araştırma merkezinde yürütülen, randomize, açık etiketli faz 2 bir çalışmadır. Çalışmaya uygun hastalar; 18 yaş ve üzeri, histolojik olarak doğrulanmış kasa invaze mesane kanseri (evre cT2–cT4 N0M0) tanısı yeni konmuş, ECOG PS 0–1 olan, radikal sistektomi planlanan ve platin temelli neoadjuvan kemoterapiye uygun olmayan veya bu tedaviyi reddeden bireylerden oluşmaktadır. Varyant histolojik alt tipler de (küçük hücreli veya nöroendokrin varyantlar hariç), tümör eğer ürotelyal predominans gösteriyorsa çalışmaya dahil edilmeye uygun kabul edilmiştir.

TAR-200 (225 mg gemsitabin), transüretal kateter aracılığıyla intravezikal olarak her 21 günde bir, art arda dört tedavi döngüsü boyunca yerleştirilmiş ve ardından sistoskopi ile çıkarılmıştır. TAR-200'ün yerleştirilmesi ve çıkarılması işlemleri ayaktan gerçekleştirilmiştir. Cetrelimab (360 mg) ise, intravenöz olarak her 21 günde bir, TAR-200 ile kombine veya tek başına art arda dört tedavi döngüsü boyunca uygulanmıştır. Primer sonlanım noktası patolojik komplet yanıtıdır. Sekonder sonlanım noktaları ise rekürrensiz sağkalım ve güvenliliktir.

Çalışma Tasarımı



SONUÇLAR

7 Temmuz 2022 ile 31 Mayıs 2024 tarihleri arasında toplam 196 hasta çalışmaya katılım açısından değerlendirilmiştir ve 122 hasta randomize edilmiştir. Bunların 80'i TAR-200 ile cetrelimab kombinasyonuna, 42'si ise cetrelimab monoterapisine atanmıştır. İki hasta herhangi bir tedavi almadığı için analiz dışında bırakılmıştır. 31 Mayıs 2024 tarihli klinik veri kesiminde, toplam 120 hastadan oluşan güvenilirlik analiz popülasyonu belirlenmiştir; bu hastalardan 79'u TAR-200 artı cetrelimab, 41'i ise cetrelimab almıştır. TAR-200 artı cetrelimab grubundaki hastaların 20'si (%25) ve cetrelimab grubundaki hastaların 9'u (%22) hâlâ tedavi görmektedir ve radikal sistektomi zamanına henüz ulaşmamıştır. Etkinlik açısından değerlendirilenler ise TAR-200 artı cetrelimab alan 79 hastanın 53'ü (%67) ve cetrelimab alan 41 hastanın 31'inden (%76) oluşmaktadır. Bu hastalar, radikal sistektomi sırasında yeterli hastalık değerlendirmesi yapılan veya radikal sistektomi öncesinde hastalık progresyonu ya da ölüm gerçekleşen olgulardan oluşmaktadır.

120 hastanın 102'si (%85) erkek, 18'i (%23) kadındır. Ortalama yaş 70.7'dir. Her iki kohortta da hastaların yaklaşık üçte biri neoadjuvan sisplatin temelli kemoterapiye uygun değildir, geri kalan üçte ikisi ise bu tedaviyi reddetmiştir. Toplamda 97 hasta (%81) cT2'dir. Tarama esnasında 98 hastada (%82) komplet transüretal mesane tümörü rezeksiyonu vardır. Medyan 23,5 haftalık takip sonunda, patolojik tam yanıt oranı TAR-200 artı cetrelimab kombinasyon grubunda %42 (53 hastanın 22'si) ve cetrelimab grubunda %23'tür (31 hastanın 7'si). Önceden tanımlanmış exploratuvar analizde, patolojik genel yanıt oranı, TAR-200 artı cetrelimab grubunda %60 (53 hastanın 32'si) ve cetrelimab grubunda ise %35'tir (31 hastanın 11'i).

Tedaviyle ilişkili advers olaylar, TAR-200 artı cetrelimab grubunda 79 hastanın 57'sinde (%72) ve cetrelimab grubunda 41 hastanın 18'inde (%44) görülmüştür. TAR-200 artı cetrelimab grubunda 48 hasta (%61), grad 1 veya 2 tedaviyle ilişkili advers olay yaşamıştır. En sık bildirilen üriner sistem yan etkileridir; bunların başında pollaküri (21 hasta, %27) ve dizüri (22 hasta, %28) gelmektedir. Grad \geq 3 tedaviyle ilişkili advers olaylar, TAR-200 artı cetrelimab grubunda dokuz hastada (%11) ve cetrelimab grubunda iki hastada (%5) ortaya çıkmıştır. Birden fazla hastada görülen en yaygın grad 3–4 tedaviyle ilişkili advers olay hematüri olup, TAR-200 artı cetrelimab grubunda iki hastada (%3) gözlenmiştir. Ciddi tedaviyle ilişkili advers olaylar, TAR-200 artı cetrelimab grubunda dokuz hastada (%11) ve cetrelimab grubunda bir hastada (%2) görülmüştür. İmmun ilişkili advers olaylar, TAR-200 artı cetrelimab alan hastaların 29'unda (%37) ve cetrelimab alan hastaların 18'inde (%44) görülmüştür. Grad \geq 3 immün ilişkili advers olaylar, TAR-200 artı cetrelimab grubunda beş hastada (%6) ve cetrelimab grubunda iki hastada (%5) bildirilmiştir.

YORUM

SunRISe-4 çalışmasının önceden belirlenmiş ara analizinin sonuçları, kasa invaze mesane kanseri olup standart tedavi olan neoadjuvan sisplatin temelli kemoterapiye uygun olmayan veya bu tedaviyi reddeden hastalarda, TAR-200 artı cetrelimab kombinasyonunun patolojik tam yanıt açısından fayda sağladığını ilk kez ortaya koymaktadır.

TAR-200 artı cetrelimab alan hastalarda görülen patolojik tam yanıt oranları ve patolojik genel yanıt oranları, yalnızca neoadjuvan cetrelimab alan hastaların neredeyse iki katıdır. Bu ara analizde bildirilen patolojik tam yanıt ve genel yanıt oranları, tümör evresi ve TURBT tamlığına göre alt grup analizlerinde de TAR-200 artı cetrelimab lehine tutarlı bir fayda göstermektedir. Ayrıca, ön sonuçlar doz maruziyeti ile tedavi etkinliği arasında bir ilişki olabileceğini düşündürmektedir; TAR-200'ü cetrelimab ile birlikte dört doz alan hastalarda, bir ila üç doz alanlara kıyasla daha yüksek patolojik tam yanıt ve patolojik genel yanıt oranları gözlenmiştir.

Kasa invaziv mesane kanseri hastalarında, çeşitli neoadjuvan tek ajan kontrol noktası inhibitörleri incelenmiş olup, bu çalışmalarda bildirilen patolojik tam yanıt oranları %31-37 arasında değişmektedir. SunRISe-4 çalışmasında cetrelimab monoterapisi alan hastalarda patolojik tam yanıt oranı %23 olarak bulunmuştur. Çalışmalar arasında doğrudan karşılaştırma yapmak mümkün olmamakla birlikte, SunRISe-4'teki cetrelimab grubunun örneklem büyüklüğünün küçük olması (n=31), bu bulguların diğer kontrol noktası inhibitörleriyle yapılan çalışmalarla karşılaştırılmasını güçleştirmektedir. Ayrıca, çalışmalar arasında hasta popülasyonları ve patolojik tam yanıt tanımlarındaki farklılıklar da sonuçların doğrudan kıyaslanabilirliğini sınırlamaktadır.

Alt grup analizleri, patolojik evre ve TURBT tamlığına göre yapılan değerlendirmelerde, patolojik tam yanıt ve patolojik genel yanıt açısından TAR-200 artı cetrelimab kombinasyonu lehine bir fayda olduğunu göstermiştir. Etkinlik açısından bakıldığında, cT2 evresinde olan 40 hastadan (TAR-200 artı cetrelimab kohortu) 19'unda (%48) hiç tümör kalmadığı, 27'sinde (%68) ise invaziv mesane kanserinden non-invaziv evreye gerileme olduğu görülmüştür.

NIAGARA çalışmasında neoadjuvan kemoterapiye durvalumab eklenmiştir, ABACUS çalışmasında neoadjuvan atezolizumab, PURE-01 çalışmasında neoadjuvan pembrolizumab verilmiştir. SunRISe-4 çalışmasının ara analizinde ise, hem genel TAR-200 artı cetrelimab kohortunda hem de cT2 alt popülasyonunda dikkat çekici düzeyde patolojik tam yanıt oranları saptanmıştır ve bu sonuçlar, yakın zamanda yayımlanan verilerle karşılaştırıldığında olumlu görünmektedir. SunRISe-4 çalışmasındaki tüm hastaları içeren tam etkinlik analizi yapıldığı zaman bu hastalardaki patolojik yanıtın sağkalım sonuçlarına etkisi daha net biçimde ortaya konabilecektir.

TAR-200 artı cetrelimab kombinasyonunun ve cetrelimab monoterapisinin güvenlilik profili, neoadjuvan kasa invaziv mesane kanseri tedavisinde yönetilebilir düzeyde bulunmuştur.

SunRISe-4 çalışmasında, cetrelimab alan 41 hastanın 18'inde (%44) ve kombinasyon tedavisi alan 79 hastanın 29'unda (%37) immün ilişkili yan etkiler görülmüş olup, bu yan etkilerin çoğu grad 1 veya 2 düzeyindedir. TAR-200 artı cetrelimab grubunda, tedaviyle ilişkili yan etkilerin çoğu düşük gradlı üriner yan etkilerdir ve tedaviyle ilişkili yan etkiler nedeniyle tedavinin bırakılma oranı %13 gibi düşük bir düzeyde kalmıştır. Bu bulgular, radikal sistektomi öncesinde iki kür TAR-200 tedavisi alan kasa invaziv mesane kanseri hastalarında yürütülen faz 1 çalışmada gözlenen güvenlilik profiliyle tutarlılık göstermektedir.

Sonuç olarak SunRISe-4 çalışması, kasa invaze mesane kanseri olup sisplatine uygun olmayan veya bu tedaviyi reddeden hastalarda, neoadjuvan tedavi olarak lokal TAR-200 gemitabin intravezikal sisteminin, sistemik kontrol noktası inhibitörü tedavisine eklenmesinin faydasını ilk kez ortaya koymaktadır. Sağkalım verileri daha matür değildir; ilerleyen analizlerde neoadjuvan TAR-200 artı cetrelimab tedavisinin kasa invaze mesane kanseri hastalarında genel sağkalım üzerindeki etkisi değerlendirilecektir. Bu sonuçlar, TAR-200'ün lokalize mesane kanseri hastalarında araştırılmaya devam edilmesini desteklemektedir.

Yeni Tanı Konmuş İleri Evre Over Kanseri için Rucaparib Tedavisi: Faz III ATHENA-MONO/GOG-3020/ENGOT-ov45 Çalışmasının 5 Yıllık Takipte Genel Sağ Kalım, Progresyonsuz Sağ Kalım ve Güvenlik Verileri

Derleyenler: Dr. Mustafa Gürbüz, Dr. Fatih Köse

Makale Künyesi: Rucaparib maintenance for newly diagnosed advanced ovarian cancer: interim overall survival, progression-free survival, and safety at 5 years of follow-up from the phase III ATHENA-MONO/GOG-3020/ENGOT-ov45

DOI: 10.1016/j.annonc.2025.10.007

GİRİŞ

İleri evre over kanserinde birinci basamak platin bazlı kemoterapi ve cerrahiye yanıt alınmasına rağmen, hastaların yaklaşık %70'inde tedaviden sonraki ilk 3 yıl içinde hastalık nüksü gelişmektedir. Poli (ADP-riboz) polimeraz inhibitörü (PARPi) idame tedavileri, birinci basamak kemoterapiye yanıt alındıktan sonra over kanserinin nüksünü önemli ölçüde geciktirebilir. Üç PARPi (olaparib, niraparib ve rucaparib), şu anda birinci basamak platin bazlı kemoterapiye yanıt veren ileri evre over kanseri hastalarında birinci basamak idame tedavisi olarak kullanılmak üzere onaylanmıştır. Birinci basamakta, olaparib monoterapisi BRCA mutant hastalar için onaylanmıştır. Olaparib ve bevacizumab kombinasyonu HRD pozitif hastalık için onaylanmıştır. Niraparib monoterapisi Avrupa'daki tüm hastalar için onaylanmıştır ancak Amerika Birleşik Devletleri'nde HRD pozitif hastalıkla sınırlıdır. Niraparib'in onaylanmasını sağlayan temel çalışma, çoğunlukla nüks riski daha yüksek olan hastaları dahil etmiştir. Bunlara evre IV hastalığı olan veya ameliyat sonrası rezidüel hastalığı olan evre III hastalar, neoadjuvan kemoterapi almış olanlar ve debulking ameliyatı geçirmemiş olanlar dahildir.

Faz III ATHENA çalışması, rucaparib monoterapisini plasebo ile (ATHENA-MONO) ve rucaparib ile nivolumab kombinasyonunu rucaparib monoterapisiyle (ATHENA-COMBO) bağımsız olarak karşılaştırmalı değerlendirmektedir. ATHENA için dört kol şunlardır: rucaparib + nivolumab kombinasyon tedavisi, rucaparib monoterapisi, nivolumab monoterapisi ve plasebo; rucaparib monoterapi kolu ATHENA-MONO ve ATHENA-COMBO'da aynıdır. ATHENA-MONO'dan elde edilen birincil analiz sonuçları, rucaparib'in yeni tanı konmuş ileri evre over kanseri olan tüm hastalar için birinci basamak idame tedavisi olarak etkili olduğunu göstermiştir. Rucaparib monoterapisi, ITT popülasyonda plaseboya kıyasla medyan PFS'de 2 kattan fazla fayda sağlamıştır (20,2'ye karşı 9,2 ay; $P < 0,0001$). Bu sonuçlara dayanarak, rucaparib monoterapisi, EMA ve Birleşik Krallık'taki İlaç ve Sağlık Ürünleri Düzenleme Ajansı tarafından ileri evre yumurtalık kanseri olan tüm hastalarda birinci basamak veya daha sonraki idame tedavisi olarak onaylanmıştır.

Burada, ileri evre over kanseri olan tüm hastalarda birinci basamak idame tedavisi olarak rucaparib monoterapisinin uzun vadeli etkililiği ve güvenliğine ilişkin ATHENA-MONO'nun 5 yıllık takip sonuçlarını bildiriyoruz.

METOT

ATHENA, uluslararası, çok merkezli, randomize, çift kör, plasebo kontrollü, faz III bir çalışmadır. Uygun yetişkin hastalar; yeni tanı almış, FIGO evre III-IV yüksek dereceli epitel over, fallop tüpü veya primer periton kanseri olan ve platin dublet kemoterapisine yanıt veren hastalardı (kemoterapi aşamasında bevacizumaba izin verildi). Hastaların ayrıca bilinen bir BRCA mutasyon durumu, ECOG 0-1 ve yeterli organ fonksiyonu vardı ve ameliyat olmuşlardı.

ATHENA-MONO'daki hastalar, kemoterapi tamamlandıktan sonra her 4 haftada bir günde iki kez 600 mg oral rucaparib + intravenöz (IV) plasebo (rucaparib grubu) veya oral plasebo + IV plasebo (plasebo grubu) almak üzere 4:1 oranında randomize edildi. Tedavi 24 ay devam edildi.

Hastalar, HRD sınıflandırmasına (BRCA mutant, BRCA wild/heterozigotluk kaybı [LOH] yüksek [LOH \geq %16], BRCA wild/LOH düşük [LOH $<$ %16] ve BRCA wild/LOH belirsiz karsinom), kemoterapi sonrası hastalık durumuna (rezidü hastalık yok veya var) ve cerrahi zamanlamasına (primer cerrahi veya interval debulking) göre sınıflandırıldı.

ATHENA-MONO'nun birincil sonlanım noktası, daha önce bildirildiği gibi araştırmacı tarafından değerlendirilen PFS'ydi (HRD popülasyonunda ve ardından tüm randomize hastalarda (ITT) kademeli hiyerarşik testlerle invPFS). OS ve güvenlik temel ikincil sonlanım noktalarıydı. Araştırmacı tarafından değerlendirilen ikinci ilerleme veya ölüm olayı (PFS2) ve ilk sonraki tedaviye kadar geçen süre (TFST) keşifsel sonlanım noktalarıydı.

SONUÇLAR

1 Ekim 2018 ile 30 Eylül 2020 tarihleri arasında, 427 hasta rucaparib grubuna, 111 hasta ise plasebo grubuna (ITT) rastgele dağıtıldı. Rucaparib grubunda hastaların %34,6'sı tedavi sınırına ulaşırken, plasebo grubunda bu oran %17,3 oldu. ITT popülasyonundan, rucaparib grubundaki 427 hastanın 185'i ve plasebo grubundaki 111 hastanın 49'u sırasıyla HRD popülasyonuna dahil edildi. Hasta demografik özellikleri ve başlangıç hastalık özellikleri, HRD ve ITT tedavi grupları arasında dengelendi. Rucaparib ile plasebo gruplarındaki hastaların çoğu $<$ 65 yaşta, yüksek riskli hastalığa sahipti ve BRCA wild idi.

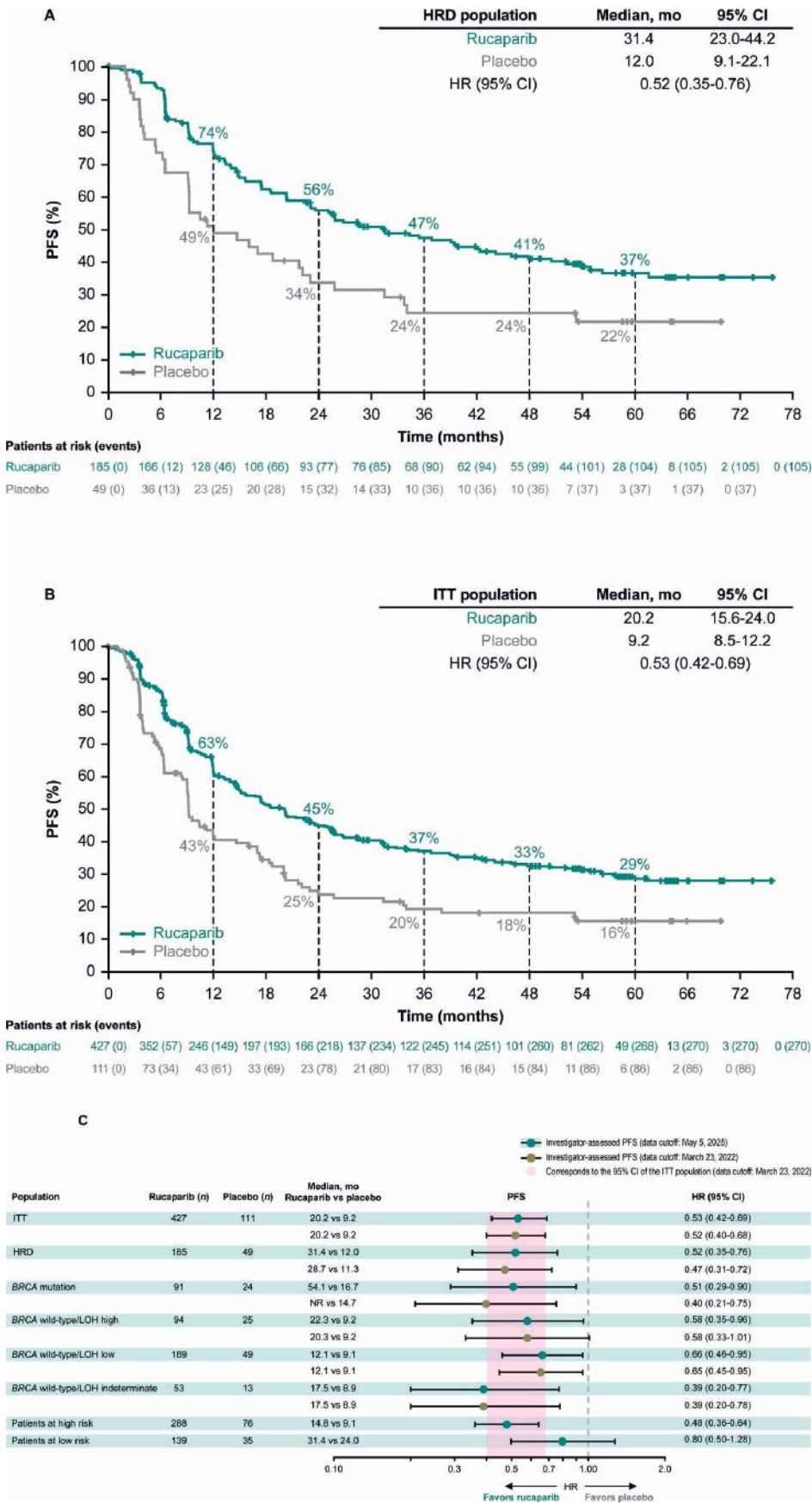
InvPFS için medyan takip süresi 59 aydı. Toplamda, rucaparib grubuna randomize edilen 425 (%99,5) hasta tedavi gördü ve plasebo grubuna randomize edilen 110 (%99,1) hasta plasebo aldı. 24 aylık tedavi sınırından önce oral çalışma ilacının kesilmesinin en yaygın nedeni, hem rucaparib (%65,5, 182/278) hem de plasebo (%81,3, 74/91) gruplarında hastalığın ilerlemesiydi. 5 Mayıs 2025 veri kesintisi tarihinde, rucaparib grubundaki hastaların %40,0'i ve plasebo grubundaki hastaların %34,5'i hala çalışmadaydı.

Genel olarak, medyan invPFS, birincil analizde rucaparib ile plaseboya kıyasla önemli ölçüde daha uzundu ve plaseboya kıyasla 5 yıllık takip süresi boyunca daha uzun kaldı (Şekil 1). HRD popülasyonunda, medyan invPFS, rucaparib grubunda 31,4 (23,0-44,2) ay iken plasebo grubunda 12,0 (9,1-22,1) ay idi (HR 0,52, %95 CI 0,35-0,76; Şekil 1A). ITT popülasyonunda, medyan invPFS, rucaparib için 20,2 (15,6-24,0) ay iken plasebo için 9,2 (8,5-12,2) ay idi (HR 0,53, %95 CI 0,42-0,69; Şekil 1B). Ayrıca, ortanca invPFS, HRD alt grupları ve yüksek riskli klinik özelliklere sahip hastalar için (Şekil 1C), HRD'si olmayanlar (HRD negatif) dahil olmak üzere, rucaparib ile plaseboya kıyasla sürekli olarak daha uzundu: BRCA wild/LOH düşük (12,1'e karşı 9,1 ay; HR 0,66; 95 CI 0,46-0,95) veya belirsiz (17,5'e karşı 8,9 ay; HR 0,39; %95 CI 0,20-0,77).

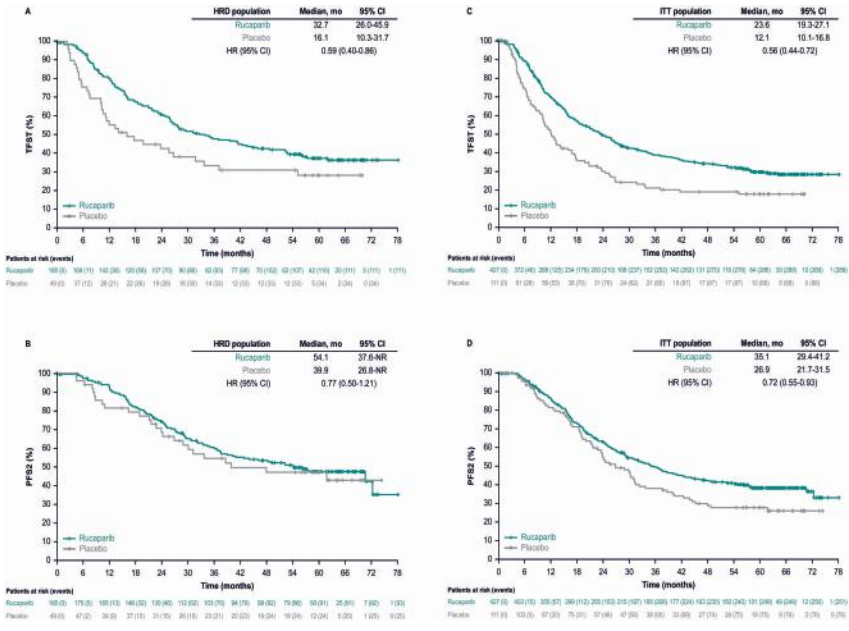
Yüksek riskli alt grupta, rucaparib grubundaki hastaların %24,2'sinin, plasebo grubundaki hastaların ise %6,4'ünün 5 yılda progresyon göstermezken, düşük riskli alt gruptaki hastaların %40,3'e karşı %33,8'inin progresyon göstermedi. Başlangıçta önceki kemoterapiye tam yanıt (CR) veren hastalar arasında, medyan invPFS, rucaparib ile 15,6 (10,2-23,0) ay iken plasebo ile 6,4 (2,7-23,0) ay idi (HR 0,50, %95 CI 0,25-1,01).

HRD popülasyonunda, rucaparib tedavisi plaseboya kıyasla daha uzun medyan TFST (32,7'ye kıyasla 16,1 ay; HR 0,59, %95 CI 0,40-0,86; Şekil 2A) ve medyan PFS2 (54,1'e kıyasla 39,9 ay; HR 0,77, %95 CI 0,50-1,21; Şekil 2B) ile ilişkilendirilmiştir. ITT popülasyonunda, rucaparib tedavisi plaseboya kıyasla daha uzun medyan TFST (23,6'ya kıyasla 12,1 ay; HR 0,56, %95 CI 0,44-0,72; Şekil 2C) ve medyan PFS2 (35,1'e kıyasla 26,9 ay; HR 0,72, %95 CI 0,55-0,93; Şekil 2D) ile ilişkilendirilmiştir.

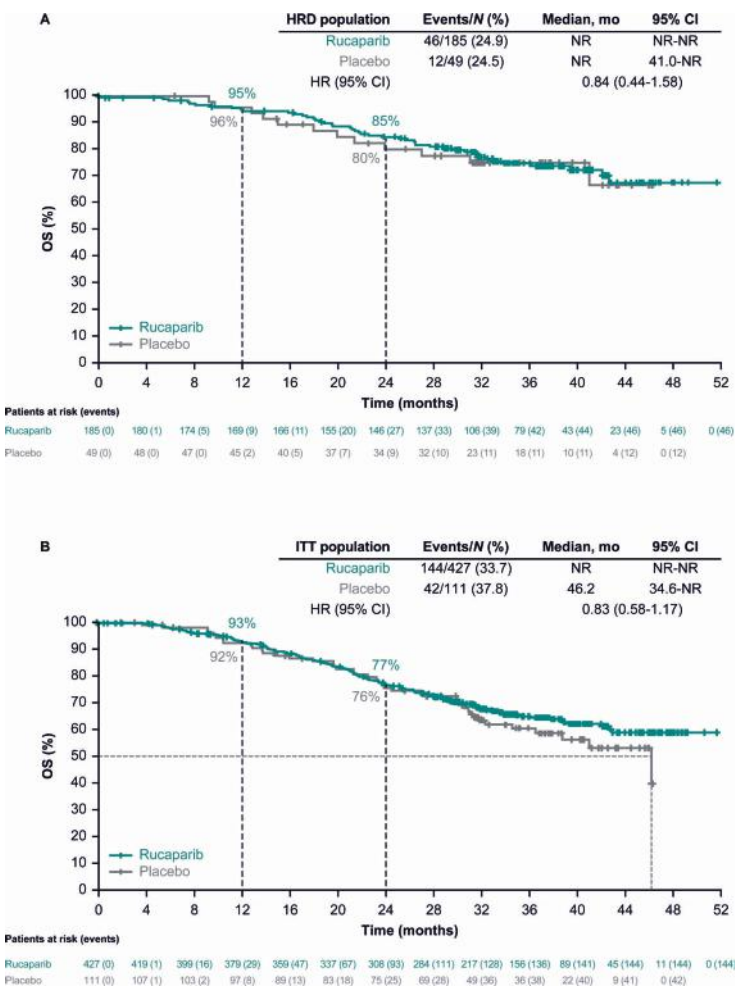
Ara analizde, OS HRD popülasyonunda %25 olgunluğa, ITT popülasyonunda ise %35 olgunluğa ulaştı. HRD popülasyonunda, her iki tedavi grubunda da medyan OS'ye ulaşamadı (NR) (HR 0,84, %95 CI 0,44-1,58; Şekil 3A). ITT popülasyonunda, medyan (95% CI) OS rucaparib ile NR ve plasebo ile 46,2 (34,6-NR) ay idi (HR 0,83, %95 CI 0,58-1,17; Şekil 3B). BRCA wild tip/LOH düşük kohortunda, medyan OS rucaparib ile plaseboya kıyasla 42,9 aya kıyasla 32,4 ay idi (HR 0,75, %95 CI 0,48-1,17). BRCA wild tip/LOH yüksek kohortunda, ortanca OS, rucaparib ile plaseboya kıyasla 41,0 ay (HR 0,61, %95 CI 0,29-1,30) ile NR idi. Ortanca OS, BRCA mutant ve BRCA wild tip/LOH belirsiz kohortları için NR idi.



Şekil-1



Şekil-2



Şekil-3

Güvenlik popülasyonu, sırasıyla en az bir doz oral rucaparib alan 425 hasta veya plasebo alan 110 hastayı içeriyordu. Oral ilaç tedavisi süresinin medyan (aralığı) rucaparib grubunda 14,7 (0-38) ay iken, plasebo grubunda 9,9 (1-26) ay idi. Medyan (aralığı) oral ilaç doz yoğunluğu rucaparib ve plasebo gruplarında %89 (%30-110) ve %100 (%10-100) idi. Rucaparib'in güvenlik profili, önceki birincil analiz raporuyla tutarlı kalmıştır. Bulantı, yorgunluk, anemi ve yüksek alanin (ALT)/aspartat aminotransferaz (AST), rucaparib kolunda en sık görülen tedaviyle ortaya çıkan AE'leri (TEAE'ler). Son analizde, doz ara verilmeleri ve azaltmaları birincil analizdekiyle hemen hemen aynıydı. TEAE'ler nedeniyle tedavi kesintileri her iki analizde de rucaparib grubunda 258 (%60,7) hastada ve plasebo grubunda 22 (%20,0) hastada meydana geldi.

Son analizde, TEAE nedeniyle doz azaltılması rucaparib grubunda 211 (%49,6) hastada ve plasebo grubunda 9 (%8,2) hastada meydana geldi. Çoğu durumda, hastaların rucaparib'de kalmasını sağlamak için doz azaltmamak veya 600 mg'dan 500 mg'a tek doz azaltma yeterli oldu ve rucaparib grubunda tedaviye devam eden hastaların çoğunluğu (yaklaşık %70) günde iki kez 500 veya 600 mg rucaparib aldı.

Birincil analizle tutarlı olarak, rucaparib ile en sık görülen ≥ 3 . derece TEAE'ler anemi, nötropeni, artmış ALT/AST ve trombositopeniydi. Ciddi TEAE'lerin veya ölüme yol açan TEAE'lerin insidansı, önceki birincil rapora göre değişmedi. MDS/AML için genel insidans oranı %1,3 idi.

YORUM

ATHENA-MONO çalışmasında, rucaparib monoterapisinin birinci basamak idame tedavisi, yeni tanı konmuş ileri evre over kanseri hastalarında 5 yıllık takipten sonra da devam eden birincil analizde invPFS'de plaseboya kıyasla klinik olarak anlamlı ve kalıcı bir iyileşme sağlamıştır. ITT popülasyonunda, rucaparib ile tedavi edilen hastalar, plasebo grubuna göre iki kattan daha uzun süre progresyonsuz kalmıştır (20,2 aya karşı 9,2 ay) ve rucaparib, plaseboya göre hastalığın tekrarlaması veya ölüm riskini %47 oranında azaltmıştır. Rucaparib, hem HRD pozitif hem de HRD negatif alt gruplarda progresyonsuz sağkalımda iyileşme ile ilişkilendirilmiştir ve HRD pozitif tümörlü hastalarda daha belirgin bir fayda gözlenmiştir.

Rucaparib ile incelenen tüm alt gruplarda, HRD veya risk durumundan bağımsız olarak uzun vadeli sürekli iyileşme gözlendi ve ITT popülasyonunun rucaparib grubundaki hastaların %29'u 5. yılda progresyonsuz kalırken, plasebo grubundaki hastaların %16'sı bu durumda kaldı. Başlangıçta CR olan hastaların rucaparib grubundaki hastaların %29'u 4. yılda henüz progresyon göstermemişti (5. yılda %25), plasebo grubundaki hastaların ise %12'si 4. yılda henüz progresyon göstermemişti (4,5 yılın ötesinde veri yoktu). Bu veriler, TFST ve PFS2 gibi diğer etkililik sonlanım noktalarında rucaparib ile görülen iyileşmeyle birlikte, rucaparib'in faydasının tedavinin tamamlanmasının ve ilk progresyonun ardından da devam edebileceğini göstermektedir. ITT popülasyonunda ara dönem OS %35 olgunlaşmış olup, %95 CI bire eşit olsa da rucaparib lehine bir HR eğilimi bulunmaktadır.

Bulgularımız, yeni teşhis konmuş ileri evre over kanseri olan ve birinci basamak kemoterapiye yanıt veren hastalarda PARPi'nin birinci basamak idame tedavisi olarak kullanılmasını destekleyen uzun vadeli kanıtlara katkıda bulunmaktadır. SOLO-1 çalışmasında BRCA mutant hastalarda 5 yıllık takibte, olaparib ile 56,0 ay, plasebo ile 13,8 ay medyan invPFS (ITT) gösterdi (HR 0,33, %95 CI 0,25-0,43). 7 yıllık takipten sonra, SOLO-1'deki medyan OS, sırasıyla olaparib ile plasebo arasında NR (%38,1 olgunluk) iken 75,2 ay oldu (HR 0,55, %95 CI 0,40-0,76). PRIMA çalışmasında 6 yıllık takipten sonra, niraparib ile plasebo arasında medyan invPFS, genel olarak 13,8 ay, plasebo arasında 8,2 ay oldu (HR 0,66, %95 CI 0,55-0,78); medyan OS ise 46,6 aya karşı 48,8 ay olarak bulundu (HR 1,01, %95 CI 0,84-1,23). Ek olarak, PAOLA-1 çalışmasında, genel popülasyondaki 5 yıllık PFS oranı olaparib artı bevacizumab ile plasebo artı bevacizumab için %29,3'e karşı %15,8 olarak bulundu. ATHENA-MONO'dan elde ettiğimiz uzun vadeli sonuçlar, genel popülasyondaki uzun vadeli PFS oranlarının (5 yıl), hasta popülasyonları ve çalışmalar arasındaki çalışma tasarımları arasındaki farklılıklar dikkate alındığında bile genel popülasyondaki birinci basamak PARPi idamesini desteklediğini bildiren bu temel çalışmalarla uyumludur.

Önemli bir şekilde, ATHENA-MONO'nun uzun vadeli sonuçları, 5 yıl sonra HRD'li veya HRD'siz hastalarda rucaparib monoterapisinin plaseboya kıyasla kalıcı bir PFS faydası gösterdiğini ortaya koymaktadır. Yeni teşhis konmuş ileri evre over kanseri (HRD negatif) hastaları, karşılanmamış ihtiyacı yüksek bir popülasyonu temsil etmektedir. Birinci basamak idame niraparib monoterapisi başlangıçta hem HRD pozitif hem de negatif alt gruplarda invPFS'yi iyileştirmiş olsa da, uzun vadeli takip sonuçları HRD negatif alt gruptaki hastaların neredeyse tamamının 3 yıl içinde hastalıkta ilerleme kaydettiğini göstermiştir. Ayrıca, PAOLA-1 çalışmasında olaparib artı bevacizumab kombinasyonu ile bevacizumab tek başına kombinasyonunun 5 yıllık takip analizinde, HRD negatif hastalığı olan hastalarda PFS veya OS açısından bir fayda görülmemiştir.

Güvenlik açısından, ATHENA-MONO sonuçları, rucaparib monoterapisiyle idame tedavisinin yeni teşhis konmuş over kanseri olan geniş bir hasta popülasyonunda tutarlı ve yönetilebilir bir güvenlik profili sağladığını göstermiştir. TEAE'ler genellikle rucaparib ile yönetilebilirdi. Rucaparib grubundaki hastaların iki katı kadarı 24 aylık tedavi sınırına ulaştı ve her iki tedavi kolunda da tedaviyi bırakma oranları düşüktü. Bu uzun takip süresinde, birincil analizle karşılaştırıldığında yeni bir güvenlik sinyali tespit edilmedi. Rucaparib ile bildirilen en yaygın TEAE'ler ve derece ≥ 3 TEAE'ler büyük ölçüde hematolojikti ve SOLO-1 ve PRIMA birincil ve uzun vadeli takip çalışmalarında bildirilenlere benzerdi. Ayrıca, ATHENA-MONO'da 5 yıllık takipten sonra MDS/AML insidansı her iki tedavi grubunda da %1,5'ten azdı; bu oran olaparib ve niraparib için bildirilene benzerdi.

ATHENA-MONO'dan elde edilen sonuçlar, HRD pozitif ve HRD negatif tümörleri ve yüksek veya düşük risk grubundaki hastalar da dahil olmak üzere tüm hastalarda uzun vadeli hastalık kontrolünün sağlanması için 24 aylık rucaparib tedavisinin yeterli olduğunu göstermektedir. 2 yıllık ATHENA-MONO tedavi sınırı, BRCA mutasyonlu hastalarda olaparib ile aynıdır ve genel popülasyonda niraparib'in (≥ 3 yıl) sınırlarından daha kısadır. PARPi'yi doğrudan karşılaştıran randomize, büyük ölçekli faz III çalışmaları henüz yürütülmemiş olsa da, genel olarak bu üç çalışmadan elde edilen veriler, ileri evre over kanseri olan hastalarda birinci basamak idame monoterapisi olarak PARPi'nin uzun vadeli faydasını göstermektedir.

Bu ATHENA-MONO analizinin bir sınırlaması, OS verilerinin olgunlaşmamış olmasıdır. Ayrıca, plasebo grubundaki hasta sayısının nispeten az olması, bazı alt grup analizlerinin yorumlanmasını sınırlamaktadır. Bununla birlikte, plasebo grubundaki hasta sayısının daha az olmasına rağmen, PFS analizleri, alt gruplar arasında rucaparib ile plasebo arasında belirgin bir fayda eğilimi olduğunu göstermiştir.

Sonuç olarak, ATHENA-MONO'dan elde edilen 5 yıllık takip verileri, HRD durumundan bağımsız olarak, ileri evre yumurtalık kanseri olan geniş bir hasta popülasyonunda yönetilebilir bir güvenlik profiline sahip, kalıcı ve etkili bir birinci basamak idame tedavisi olarak rucaparib monoterapisini desteklemeye devam etmektedir.

KAYNAK

1. Kristeleit, R. S., et al. "Rucaparib maintenance for newly diagnosed advanced ovarian cancer: interim overall survival, progression-free survival, and safety at 5 years of follow-up from the phase III ATHENA-MONO/GOG-3020/ENGOT-ov45." *Annals of Oncology* (2025).

İleri Evre HER2 Mutasyonlu Küçük Hücreli Olmayan Akciğer Kanserinde Sevabertinib

Derleyen: Dr. İrfan Çiçin

MakaleKünyesi: DOI: 10.1056/NEJMoa2511065, NEJM

ÖZET

- HER2'de aktive edici onkojenik mutasyonlar, KHDAK'li hastaların yaklaşık %2 ila %4'ünde görülür.
- İmmünoterapi ile birlikte veya tek başına platin bazlı kemoterapi birinci basamak standart tedavidir; ancak ileri evre HER2 mutantlı NSCLC için hassas onkoloji tedavilerine ihtiyaç vardır.
- HER2 hedefli antikor-ilaç konjugatı trastuzumab deruxtecan, daha önce tedavi görmüş HER2 mutant NSCLC hastaları için Gıda ve İlaç Dairesi'nden (FDA) hızlandırılmış onay almıştır ancak, ilaca bağlı interstisyel akciğer hastalığı önemli bir yan etkidir.
- Yeni oral, geri dönüşümsüz HER2 tirozin kinaz inhibitörü zongertinib, daha önce HER2 hedefli tedavi almamış 75 hastada umut verici bir etkinlik göstermiş, %71'inde yanıt sağlamış ve 12,4 aylık medyan progresyonsuz sağkalım sağlamıştır. Zongertinib, daha önce tedavi görmüş hastalar için FDA tarafından hızlandırılmış onayı almıştır.
- Sevabertinib (BAY 2927088, Bayer), ekzon 20 insersiyonları (ex20ins) dahil olmak üzere EGFR ve HER2 mutasyonlu tümörleri güçlü bir şekilde inhibe eden, oral, geri dönüşümlü bir tirozin kinaz inhibitörüdür. Devam eden faz 1-2 SOHO-01 çalışması, sevabertinib'i ileri EGFR veya HER2 mutant NSCLC'li hastalarda doz artırma ve doz genişletme aşamalarında değerlendirmektedir. Burada, HER2 mutant NSCLC'li hastalarda doz artırma ve doz genişletme aşamalarından elde edilen sonuçları bildirilmiştir.

Çalışma Tasarımı

- **Faz 1-2, çok merkezli, açık etiketli (open-label) SOHO-01 çalışması (NCT05099172)**
- **Sevabertinib 20 mg günde iki kez (BID) dozu ile üç hasta kohortu değerlendirildi:**

Kohort	Hasta grubu	Tanım
D	Önceden tedavi görmüş, HER2-hedefli tedavi almamış hastalar	n = 81
E	Daha önce HER2-yönelimli ADC (çoğu trastuzumab deruxtecan) almış hastalar	n = 55
F	Yeni tam veya sistemik tedavi almamış hastalar	n = 73

- **Birincil sonlanım noktası:** Objektif yanıt oranı (ORR, bağımsız kör merkez incelemesi ile).
- **İkincil sonlanım noktaları:** Yanıt süresi (DoR) ve progresyonsuz sağkalım (PFS).

Hasta Özellikleri

- Toplam 209 hasta (Ekim 2021 – Aralık 2024 arası).
- Medyan yaş \approx 60–65 yıl.
- %60–70 kadın, çoğu hiç sigara içmemiş.
- %90'dan fazlasında **HER2 tirozin kinaz bölgesi (TKD)** mutasyonu vardı; en yaygın mutasyon **Y772_A775dupYVMA** idi.
- %20–25 hastada beyin metastazı mevcuttu.

Etkinlik Bulguları

- **Tam yanıt oranı** %2–5, kısmi yanıt oranı %33–67.
- **Beyin metastazı olanlarda** da anlamlı yanıtlar gözlemlendi (ör. Kohort D'de %61).
- ADC almış hastalarda (E kohortu) bile %38 yanıt oranı, sevabertinib'in **önceden ADC almış hasta grubunda da etkili** olduğunu gösterdi.

Kohort	ORR % (95 % GA)	Medyan DoR (ay)	Medyan PFS (ay)
D	64 (53–75)	9.2 (6.3–13.5)	8.3 (6.9–12.3)
E	38 (25–52)	8.5 (5.6–16.4)	5.5 (4.3–8.3)
F	71 (59–81)	11.0 (8.1–NE)	Veri olgunlaşmamış

Güvenlik

- **İlaç ilişkili advers olaylar:** %96–100.
- **\geq Grade 3 advers olaylar:** %23–38.
- **En sık görülen toksisite:**
 - **İshal (%84–91)** → Grade 3 ishal %5–23.
 - **Döküntü (%47–51), paronişi (%22–29), stomatit ve hipokalemi** sık.
- **İnterstisyel akciğer hastalığı (ILD/pnömonit)** bildirilmedi.
- Tedavi bırakma oranı yalnızca %1–5.

YORUM VE KARŞILAŞTIRMA

- Sevabertinib, HER2–mutant NSCLC'de güçlü ve kalıcı antitümör aktivite göstermiştir.
- Yanıt oranı zongertinib gibi yeni nesil HER2 TKI'larla benzer (yaklaşık %70).
- Toksikite profili yönetilebilir düzeydedir ve ADC'lere göre akciğer daha tolerable gözükmektedir.
- HER2 YVMA mutasyonu, en yüksek yanıt ve PFS ile ilişkilidir.
- ctDNA dinamikleri, tedaviye yanıt ve prognoz öngörüsünde anlamlıdır.

SONUÇ

Sevabertinib, ileri evre HER2–mutant NSCLC'de hem önceden tedavi almış hem de tedavi almamış hastalarda anlamlı ve kalıcı yanıtlar sağlamıştır, En sık yan etki ishaldir; ciddi akciğer toksisitesi gözlenmemiştir. Çalışma sonuçları, sevabertinib'in HER2–mutant NSCLC için yeni bir hedefe yönelik tedavi seçeneği olabileceğini desteklemektedir

Rezektabl ve Borderline Rezektabl Pankreas Kanserinde Neoadjuvan FOLFIRINOX ile Gemsitabin Bazlı Kemoradyoterapinin Karşılaştırıldığı Çok Merkezli Açık Etiketli Faz 3 Randomize Çalışma: PREOPANC-2 Çalışması

Derleyenler: Dr. Furkan Ceylan, Dr. Mehmet Ali Nahit Şendur

Makale Künyesi: Neoadjuvant FOLFIRINOX versus neoadjuvant gemcitabine-based chemoradiotherapy in resectable and borderline resectable pancreatic cancer (PREOPANC-2): a multicentre, open-label, phase 3 randomised trial, P Janssen et al., Lancet oncol 2025; 26:1346-56 doi.org/10.1016/S1470-2045(25)00363-8

GİRİŞ

Pankreas duktus adenokanseri (pankreas kanseri) prognozu oldukça kötü, son yıllarda sağkalım sürelerinde önemli gelişmelerin elde edilemediği bir tümördür.

Metastaz gösterilememiş olsa dahi pankreas kanseri sistemik bir hastalıktır ve adjuvan tedavi almayanlarda 5 yıllık sağkalım oranı yalnızca %10'dur. Opere edilen rezektabl ve borderline rezektabl pankreas kanserinde altın standart tedavi adjuvan kemoterapidir. Ancak hastaların %45'i cerrahi komplikasyon ve frajilite kaynaklı adjuvan tedavi alamamaktadır.

Neoadjuvan yaklaşım, mikrometastatik hastalığın erken sistemik tedavisini mümkün kılar ve hastaların sistemik tedavi alma şansını artırır. Ayrıca neoadjuvan tedaviyle hastalığı ilerleyen hastalar, gereksiz cerrahi müdahalenin yol açtığı morbiditeden kurtulur.

PREOPANC çalışmasında, rezektabl ve borderline rezektabl pankreas kanserli hastalarda neoadjuvan yaklaşımın uzun vadeli genel sağkalım (OS) avantajını göstermiştir. Neoadjuvan gemsitabin eşliğinde kemoradyoterapinin adjuvan gemsitabin'e kıyasla daha uzun sağkalımla ilişkili olduğu gösterilmiştir (HR:0.73, p=0.025). 7 randomize kontrollü çalışmanın meta-analizinde neoadjuvan tedavinin doğrudan cerrahiye kıyasla sağkalım avantajı gösterilmiştir. (HR:0.66, p=0.001) Bu çalışmaların hepsinde gemsitabin yer alırken, beşinde gemsitabin bazlı kemoradyoterapi mevcuttu.

FOLFIRINOX, pankreas kanserli hastalarda hem metastatik hem de adjuvan dönemde gemsitabinden daha etkin bir tedavidir. Bu çalışmada rezektabl / borderline rezektabl pankreas kanserinde neoadjuvan FOLFIRINOX'un, neoadjuvan gemsitabin eşliğinde kemoradyoterapi ve devamında adjuvan gemsitabin'e kıyasla sağkalım avantajı sağlayıp sağlamadığı değerlendirilmiştir.

METOT

Hollanda Pankreas Kanseri Grubu tarafından 19 merkezde gerçekleştirilen, araştırmacı tarafından başlatılan, ülke çapında, faz 3 randomize bir alışma

Dahil Etme Kriterleri

- >18 yaş
- Histolojik ve sitolojik olarak doğrulanmış pankreas duktus adenokanser
- Rezektabl / Borderline rezektabl
- ECOG 0-1

Dışlama kriterleri

- Daha önce sistemik tedavi almış olmak
- Komorbidite
- Hamilelik

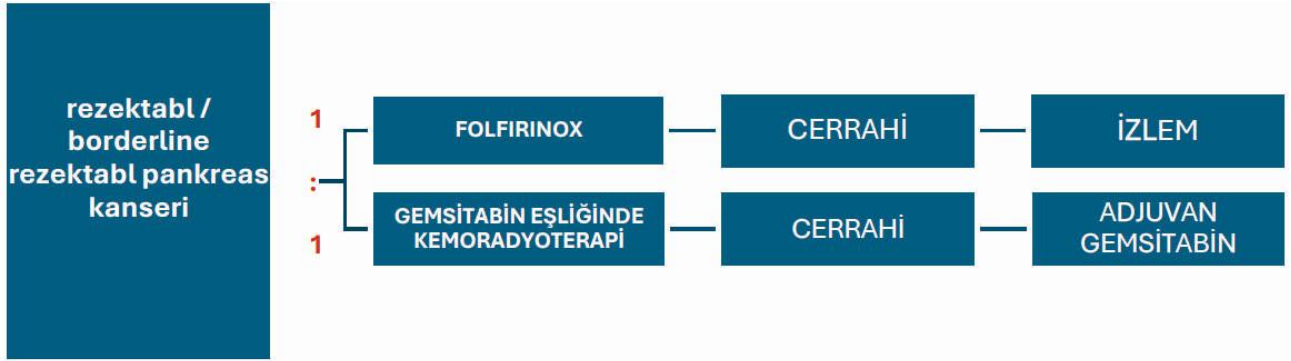
Randomizasyon ncesi 1 ay içinde çekilen BT ile sistemik görüntüleme yapılmıştır.

Rezektabl: arteryal tutulum/komşuluk olmaması ve venöz komşulukun 90 derece ve altında olması

Borderline rezektabl: Arteryal komşuluğun 90 derece ve altında olması ve venöz yapılarla komşuluğun 90-270 derece arasında olması

Arterler: Celiac trunk, Superior mesenteric artery, common hepatic artery

Venler: (superior mesenteric vein, portal vein)



Stratifikasyon kriterleri: Rezektabilite ve Merkez

Prosedür:

- Randomizasyon, katılımcı merkezlerden araştırma ekibindeki yetkili kişiler tarafından gerçekleştirildi. Hastalar, internet tabanlı randomizasyon aracı ALEA Clinical (ALEA Klinik Hizmetleri, Abcoude, Hollanda) aracılığıyla dağıtıldı ve atanan tedavi grubu, yerel araştırmacılara e-posta yoluyla hemen gönderildi. Çalışma açık etiketliydi ve herhangi bir maskeleyme kullanılmadı.

- Neoadjuvan FOLFIRINOX (FFX) grubuna ayrılan hastalara sekiz kür neoadjuvan tam doz FOLFIRINOX uygulanması planlandı. Bu grup için adjuvan kemoterapi planlanmadı. FOLFIRINOX, 14 günde bir uygulandı ve 85 mg/m² intravenöz oksaliplatin, 400 mg/m² intravenöz lökovorin, 180 mg/m² intravenöz irinotekan, ardından 400 mg/m² intravenöz florourasil bolus ve ardından 46 saat boyunca 2400 mg/m² dozunda sürekli intravenöz florourasil infüzyonundan oluşuyordu. Tedavinin başlangıcından itibaren doz değişikliğine tedaviyi uygulayan doktorun takdirine bağlı olarak izin verildi. DPYD geninin test edilmesi ve G-CSF ile (pegfilgrastim veya filgrastim) primer profilaksi, her FOLFIRINOX küründen sonra şiddetle önerildi.
- Neoadjuvan kemoradyoterapiye (KRT grubu) ayrılan hastalara, yalnızca ikinci kürün ardından hipofraksiyone radyoterapi (3 hafta boyunca 15 fraksiyonda 36 Gy) ile birlikte üç kür neoadjuvan gemsitabin ve dört adjuvan gemsitabin kürleri planlandı. Gemsitabin, her 28 günlük kürün haftalık (1., 8. ve 15. günleri) 1000 mg/m² dozunda intravenöz olarak verildi. Birinci ve üçüncü kürler 3 haftalık bir kür (1. ve 8. günler) olarak değiştirildi. Radyoterapiyle birlikte gemsitabin dozu aynı kaldı.
- Tedavi, kabul edilemez toksisite (protokole göre veya tedavi eden hekimin takdirine bağlı olarak), hastalığın ilerlemesi, ölüm veya hastanın isteği üzerine erken kesildi.
- Planlanan neoadjuvan tedavi süresi FFX grubu için 16 hafta, CRT grubu için ise 10 haftaydı. Planlanan toplam tedavi süresi FFX grubu için 22 hafta, CRT grubu için ise 40 haftaydı (adjuvan tedavinin başlangıcına kadar olan 12 hafta dahil).
- 4 siklus FOLFIRINOX sonrası ve her iki grupta da son neoadjuvan tedavi küründen sonra yeniden evreleme BT taraması yapıldı. Ameliyat, son kemoterapi küründen sonraki 3-6 hafta içinde planlandı. Rezeksiyon, Uluslararası Pankreas Cerrahisi Çalışma Grubu'nun (ISGPS)II konsensüs bildirisine göre yapıldı. Planlanan adjuvan tedavi, rezeksiyondan sonraki 12 hafta içinde başlatıldı.
- Hastalar, randomizasyon tarihinden itibaren hesaplanan ilk 2 yıl boyunca her 3 ayda bir ve 3-5. yıllar arasında her 6 ayda bir takip için planlandı. Takip, randomizasyondan sonra ilk 2 yıl boyunca her 6 ayda bir ve sonrasında hastalık tekrarlayana kadar veya nüks olmayan hastalarda randomizasyondan sonra en fazla 5 yıl boyunca yıllık olarak tümör belirteci analizi (CA19-9 ve CEA) içeren bir BT taraması içeriyordu. Nüks veya progresyondan sonraki anti-kanser tedavilere ilişkin veriler toplanmadı.

Primer Sonlanım Noktası: Genel sağkalım (OS)

Sekonder Sonlanım Noktaları: Progresyonsuz Sağkalım (PFS), bölgesel nükse kadar geçen süre, uzak metastaza kadar geçen süre, tedavi başlama oranı, tedavi tamamlama oranı, doz yoğunluğu, doz azaltma oranı, evreleyici laparoskopi oranı, evreleme laparoskopi verimi, cerrahi eksplorasyon oranı, rezeksiyon oranı, patoloji sonuçları (sınır negatif [R0] rezeksiyon, lenf nodu negatif [N0] rezeksiyon, tümör boyutu ve patolojik yanıt), postoperatif komplikasyonlar, klinik yanıt oranı, tümör marker yanıtı (CEA ve Ca19-9), advers olaylar, yaşam kalitesi, maliyet etkinliği ve serum ve rezeke edilen tümörlerdeki biyobelirteçler

- Tanısal laparoskopi verimi: Laparoskopi sırasında metastatik yada unrezektabl çıkan hastaların oranı
- Advers etki değerlendirilmesinde CTCAE 4.03 kullanılmış, grade 3 ve üzeri advers olaylar kayıt altına alınmıştır.
- Yaşam kalitesi, maliyet etkinliği ve biyobelirteçler hakkında veri toplama süreci devam etmektedir.
- Laparoskopi oranı, laparoskopi verimi, cerrahi komplikasyonlar, nüks (lokorejyonel başarısızlıksız aralık, uzak metastazsız aralık, hastaliksız sağkalım ve lokorejyonel nüksüz aralık dahil), klinik yanıt oranı, tümör belirteci yanıtı ve doz azaltma nedenleri ile ilgili veriler ayrı olarak raporlanacaktır.

İstatistik

Önceden belirlenen yaş (<65 yaş - ≥65 yaş), cinsiyet (erkek - kadın), rezeke edilebilirlik (rezeke edilebilir - borderline rezektabl), ECOG PS (0 - 1), CA 19-9 seviyesi (<500 - ≥500 U/mL), tümör boyutu (<30 - ≥30 mm) ve tümör konumu (baş - diğer) alt grupları için tedavi etkisinin heterojenliğini değerlendirmek amacıyla bir etkileşim testi kullanıldı.

SONUÇLAR

	FFX group (n=185)	CRT group (n=184)
Age, years	66 (59-72)	68 (61-73)
<65	88 (48%)	68 (37%)
65-74	70 (38%)	84 (46%)
≥75	27 (15%)	32 (17%)
Sex		
Male	115 (62%)	93 (51%)
Female	70 (38%)	91 (49%)
Resectability status		
Resectable	120 (65%)	121 (66%)
Borderline resectable	65 (35%)	63 (34%)
WHO status		
0	112 (61%)	110 (60%)
1	73 (39%)	74 (40%)
CA 19-9, U/mL	164 (52-471)	193 (51-622)
<500	135/175 (77%)	122/175 (70%)
≥500	40/175 (23%)	53/175 (30%)
Tumour size at baseline, mm	29 (23-35)	30 (23-36)
<30	87/161 (54%)	71/152 (47%)
≥30	74/161 (46%)	81/152 (53%)
Location		
Head	154 (83%)	158 (86%)
Other	31 (17%)	26 (14%)

Data are median (IQR) or n (%). CA 19-9=cancer antigen 19-9. CRT=gemcitabine-based chemoradiotherapy. FFX=FOLFIRINOX.

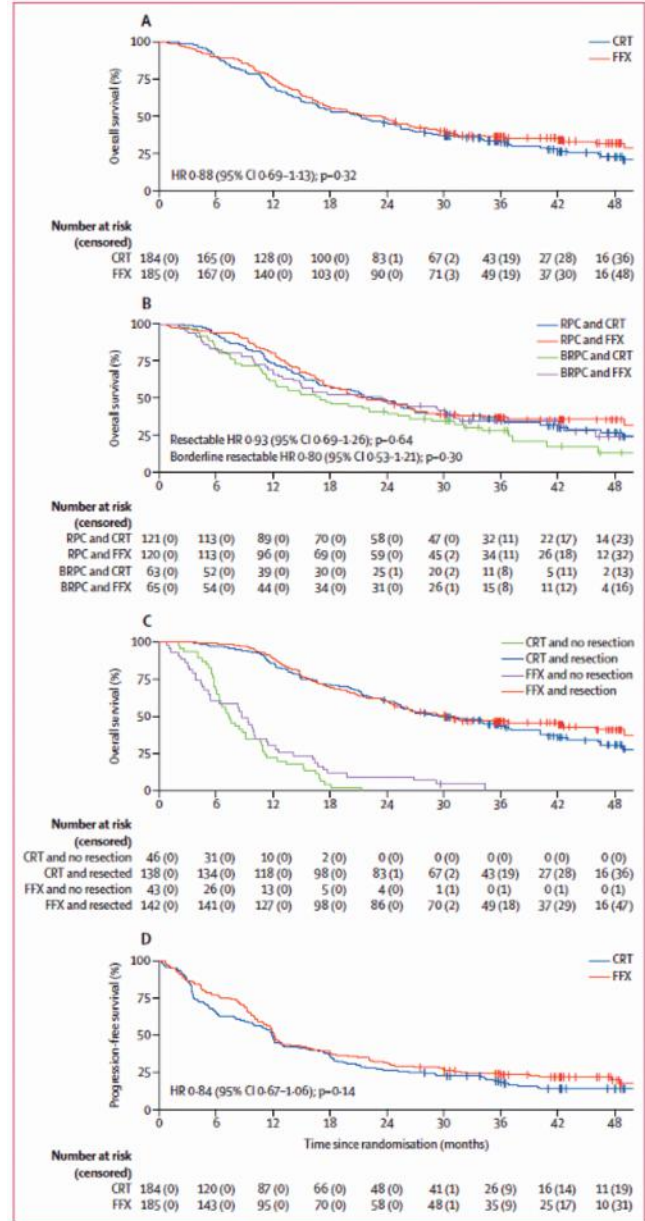
Table 1: Baseline characteristics in the modified intention-to-treat population

Hasta Özellikleri

- Haziran 2018 ile Ocak 2021 tarihleri arasında 375 hasta randomize edildi. Altı hasta (grup başına üç hasta), uygunsuzluk (n=4) veya randomizasyondan hemen sonra bilgilendirilmiş onamın geri çekilmesi (n=2) nedeniyle hariç tutuldu.
- ITT popülasyonu, neoadjuvan FOLFIRINOX (FFX grubu; n=185) veya neoadjuvan kemoradyoterapi (CRT grubu; n=184) almak üzere atanan 369 hastadan oluştu.

Sağkalım

- Hastaların 208'i (%56) erkek, median takip süresi 42.3 aydı. FFX grubundaki hastaların %68'i (n=125/185), KRT grubundaki hastaların 133'ü (%72)inde ölüm meydana geldi.
- FFX ve KRT gruplarında OS sırasıyla 21.9 ve 21.3 aydı (HR: 0.88, p=0.32). 1 yıllık ve 3 yıllık OS oranları FFX grubunda %76 ve %36 iken, KRT grubunda %70 ve %33'tü.
- OS rezektabl hastalarda FFX alanlarda 21.5 ay, KRT alanlarda 22.5 aydı (HR:0.93,p=0.64). Borderline rezektabl olanlarda ise sırasıyla 23.4 ay ve 17.0 aydı (HR:0.80, p=0.30). PFS FFX grubunda 12.1 ay iken KRT grubunda 11.9 aydı (HR:0.84, p=0.14)



Tedaviye İlişkin Detaylar

- Toplamda, FFX grubunda 185 hastanın 175'i (%95), KRT grubunda ise 184 hastanın 176'sı (%96) neoadjuvan tedaviye başladı. Neoadjuvan tedaviye başlamamanın en sık nedeni erken progresyondur.
- Randomizasyon ile neoadjuvan tedavinin başlangıcı arasındaki medyan süre FFX grubunda 13 gün (IQR 9-17) ve KRT grubunda 12 gün (8-17)'dir.
- FFX grubunda neoadjuvanda 150 hasta (%81) en az dört siklus kemoterapi alırken, 114 hasta (%62) ise sekiz siklusun tamamını aldı.
- KRT grubunda 170 hasta (%92) radyoterapiye başladı, 167 hasta (%91) radyoterapiyi tamamladı ve 162 hasta (%88) planlanan tüm neoadjuvan kemoradyoterapiyi tamamladı.
- FFX grubunda 114 hasta (%62), KRT grubunda 72 hasta (%39) planlanan tüm sistemik tedaviyi tamamladı ($p < 0,0001$).
- Neoadjuvan tedavinin medyan toplam süresi FFX grubunda 16 hafta (IQR 10-17) ve KRT grubunda 10 hafta (10-10) idi.
- FFX grubunda 175 hastanın 143'ünde (%82), KRT grubunda 176 hastanın 47'sinde (%27) doz azaltımı gerekti ($p < 0,0001$).
- Neoadjuvan kemoterapinin medyan göreceli doz yoğunluğu FFX grubunda 0,81 (0,69-0,96) ve KRT grubunda HR:0,92; $p=0,0042$ idi.
- Neoadjuvan tedavi sonrası, FFX grubundaki 185 hastanın 156'sı (%84), KRT grubundaki 184 hastanın 166'sı (%90) opere edildi ($p=0,090$).
- Neoadjuvan tedavinin bitişinden cerrahiye kadar geçen süre FFX grubunda 41 gün (IQR 34-51) ve CRT grubunda 38 gün (30-46) idi.
- Cerrahi uygulanamamasının en sık nedeni hastalık progresyonuydu (FFX grubunda 175 hastanın 17'si (10%), KRT grubunda ise 176 hastanın 10'u (6%).
- Rezeksiyon, FFX grubunda 185 hastanın 142'sinde (%77) yapılırken, KRT grubunda 184 hastanın 138'inde (%75) uygulandı ($p=0,69$).
- Post-hoc analizde, rezeksiyondan vazgeçme nedenlerinden gizli metastatik hastalık FFX grubunda 156 hastanın 12'si (%8), KRT grubunda 166 hastanın 25'i (%15) [$p=0,038$], lokal olarak unrezektabl (FFX grubunda iki hasta (%1), KRT grubunda üç hasta (%2) $p=0,70$) idi.
- Beş hasta (FFX grubunda 3, KRT grubunda 2) neoadjuvan tedavi almadan doğrudan opere edildi.
- KRT grubundan 2 hasta, KRT sonrası lokal progresyonun ardından neoadjuvan FOLFIRINOX'a geçti ve her ikisi de daha sonra başarılı bir rezeksiyon geçirdi. FFX grubundaki hastaların hiçbiri KRT'ye geçmedi.
- Post-op ilk 30 günlük mortalite, FFX grubunda yer alan 142 hastada %0 ($n=0$) iken, KRT grubunda yer alan 138 hastada %2'dir ($n=3$) ($p=0,12$).
- 3 aylık mortalite, FFX grubunda 142 hastada %1 ($n=2$) iken, KRT grubunda 138 hastada %3'tür ($n=4$) ($p=0,44$).

- KRT grubunda, KRT sonrası rezeksiyon geçiren 138 hastanın 99'unda (%72) ve KRT uygulanan 184 hastanın %54'ünde adjuvan gemsitabin kemoterapisi başlatıldı. 74 hasta dört siklusu tamamladı.
- KRT grubunda randomize edilen hastaların %54'ü, KRT sonrası opere edilen hastaların %72'sine adjuvan kemoterapi başlandı (n=99).
- 74 hasta adjuvan gemsitabin tedavisini tamamladı.(randomize edilenlerin %40, opere edilenlerin %54'ü)
- Post-op patolojide hastaların %94'ü pankreas duktus adenokanseri iken, %6'sı distal CCA, ampullar karsinom ve non-malign tanısı aldı.
- R0 rezeksiyon oranı FFX alanlarda %60 (n=78), KRT alanlarda %67 (n=88) idi (p=0.25). pCR oranı sırasıyla %10 (n=11) ve %5'ti (n=6) p=0.28)
- ypN0 oranı KRT grubunda daha yüksekti (%58 vs %47, p=0.0073)

Advers Etki

- Grade 3 ve üzeri AE sıklığı FFX ve KRT gruplarında benzerdi (%67 vs %60, p=0.20). En az iki grade 3 ve üzeri AE olanların oranı FFX grubunda daha yüksekti (%46 vs %34, p=0.020)
- Tedaviye bağlı ölüm oranları benzerdi (FFX vs KRT; %1 vs %1, p=0.62)
- En sık görülen grade 3 ve üzeri AE FFX ve KRT alanlarda sırasıyla nötropeni %25 ve %22, diyare %23 ve %1 ve lökopeniydi %8 vs %15 idi.
- Ciddi AE FFX grubunda %49 (n=85), KRT grubunda %43 oranında (%75) gözlemlendi (p=0.26).
- En az 2 ciddi AE oranı %18 (n=32) ve %11 (n=20) idi (p=0.068).
- FFX grubunda, 75 yaş ve üzeri 26 hastanın 15'inde (%58) ve 75 yaşın altındaki 149 hastanın 70'inde (%47) ciddi advers olaylar gözlemlendi. KRT grubunda ise, 75 yaş ve üzeri 31 hastanın 11'inde (%35) ve 75 yaşın altındaki 145 hastanın 64'ünde (%44) ciddi advers olaylar gözlemlendi.

TARTIŞMA

- Ülke çapında yürütülen bu faz 3 randomize çalışmada, rezektabl ve borderline rezektabl pankreas kanserli hastalarda neoadjuvan FOLFIRINOX ile neoadjuvan gemsitabine bazlı kemoradyoterapi arasında genel bir sağkalım farkı bulunamamıştır. Ayrıca, PFS, rezeksiyon yüzdesi, R0 rezeksiyon yüzdesi ve tam patolojik yanıt gibi ikincil sonuçlanım noktaları, iki tedavi grubunda benzer bulunmuştur. Sadece ypN0 oranı KRT grubunda FOLFIRINOX grubuna göre daha yüksek saptanmıştır. FFX grubundaki hastalarda, grade 3 ve üzeri AE ve ciddi AE yaşayan hastaların oranında bir fark bulunmazken, grade 3 ve üzerien az 2 AE yaşayan hastaların oranı daha yüksekti.

- PREOPANC çalışmasının uzun vadeli sonuçları, neoadjuvan KRT için daha üstün genel sağ kalım gösterdi (5y-OS: %21 vs %7; HR 0,73; p=0,025). Daha sonra, neoadjuvan yaklaşımın üstünlüğü, 938 hastayı kapsayan 7 RKÇ'yi içeren bir meta-analizde doğrulandı. Alt grup analizlerinde, neoadjuvan yaklaşımın üstünlüğü, borderline rezektabl hastalıkta (HR 0,61; p=0,004) rezektabl hastalığa kıyasla (HR:0,77; p=0,18) daha belirgindi. Bu nednele uluslararası kılavuzlar borderline rezektabl hastalık için neoadjuvan tedaviyi altın standart olarak önerirken, rezektabl hastalıkta bir seçenek olarak önermektedir.
- Mevcut çalışmanın sonucunda, KRT tedavisi neoadjuvan mFOLFIRINOX'un uygun olmadığı düşünülen hastalarda özellikle değerli olabilir.
- Beş küçük, faz 2, randomize çalışmada Folfirinox ile gemsitabin-nab-paklitaksel rejimleri karşılaştırılmış ve OS benzer bulunmuştur.
- Borderline rezektabl hastalıkta ESPAC-5F çalışmasında neoadjuvan kapesitabin eşliğinde KRT, FOLFIRINOX ve Gemsitabin-Kapesitabin karşılaştırılmış ve OS benzer bulunmuştur. İki küçük Japon çalışmasında Gemsitabin-S1, Gemsitabin eşliğinde KRT ve Nab-paklitaksel ile karşılaştırılmış ve OS benzer bulunmuştur.
- **Mevcut çalışmada neoadjuvan FOLFIRINOX ile gemsitabin bazlı KRT karşılaştırıldığında genel sağ kalımda bir fark göstermedi.**
- FFX grubunda neoadjuvan tedavi süresi daha uzun planlanmış süresine rağmen (16 haftaya karşı 10 hafta), rezeksiyon geçiren hastaların oranı benzerdi. R0 rezeksiyonların oranı gruplar arasında benzerdi. KRT kohortunda yalnızca ypN0 rezeksiyon yüzdesi daha yüksekti ve bu, daha uzun OS anlamına gelmiyordu.
- RKÇ'lerin meta-analizinde, rezektabl ve borderline rezektabl pankreas kasnerli hastalarda, neoadjuvan tedaviden sonra, upfront cerrahiye kıyasla daha yüksek bir R0 rezeksiyon yüzdesi gösterdi (%40'a karşı %29; p<0,001).
- Yedi RKÇ'den beşinde neoadjuvan kemoradyoterapi kullanıldı. NORPACT-1 çalışması, rezektabl 140 hastada neoadjuvan FOLFIRINOX'u (dört siklus) upfront cerrahiye karşılaştırdı. Neoadjuvan yaklaşım, daha iyi cerrahi sınır ve lenf nodu durumuna sahipti; ancak bu yine daha iyi genel sağkalıma dönüşmedi. Lenf nodu ve lenf nodu durumu, neoadjuvan ortamda genel sağkalım için yetersiz surrogate markerdi.
- PREOPANC-2 çalışmasının ilk beklenmedik sonucu, gemsitabin bazlı KRT ile karşılaştırıldığında neoadjuvan FOLFIRINOX sonrası daha iyi genel sağkalımın gösterilememesiydi. İkinci beklenmedik sonuç, en az bir AE veya grade 3 ve üzeri ciddi advers olay yaşayan hastaların oranlarının her iki grup arasında benzer olmasıydı. Bu bulgu beklenmedikti çünkü FOLFIRINOX, metastatik ortamda gemsitabine kıyasla daha toksikti.
- FFX grubunda artmış toksisite, yalnızca en az iki grade 3 ve üzeri AE yaşayan hastaların daha yüksek bir yüzdede gözlendi.

- Neoadjuvan FOFLIRINOX'un optimal süresi şu anda bilinmiyor. FOLFIRINOX ile planlanan neoadjuvan kür sayısı, ESPAC-5F ve NORPACT-1 çalışmalarında 4, SWOG S1505 çalışmasında 6, mevcut PREOPANC-2 çalışmasında ise 8'dir.
- Neoadjuvan FOLFIRINOX tedavisine uyum, çalışmalar arasında önemli ölçüde değişmiştir. Dört neoadjuvan FOLFIRINOX siklusunu tamamlayan hastaların yüzdesi, PREOPANC-2 çalışmasında (%81), NORPACT-1 çalışmasına (%46) kıyasla daha yüksek, ancak ESPAC-5F çalışmasına (%79) benzer bulunmuştur. SWOG S1505 çalışmasında, PREOPANC-2 çalışmasına (%68) kıyasla daha fazla hasta (%84) en az altı siklus almıştır. Küçük bir tek merkezli faz 2 çalışmada, hastaların %79'u planlanan sekiz siklus neoadjuvan FOLFIRINOX döngüsünün tamamını aldı. Bu oran, mevcut çalışmada yalnızca %62 idi. Planlanan tüm tedavilerin daha düşük tamamlanma oranı, modifiye doz yerine tam doz FOLFIRINOX, geniş katılım kriterleri (örneğin, bu çalışmadaki katılımcıların %16'sının ≥ 75 yaşında olmasıyla yaş kısıtlaması olmaması) ve evrensel sağlık hizmeti kapsamına sahip bir ülkede ülke çapında bir çalışmanın düzenlenmesiyle açıklanabilir.
- Rezeke edilebilir pankreas kanserinde radyoterapinin gerekçesi, daha yüksek R0 rezeksiyon oranına sahip lokal hastalık kontrolüdür. Ancak, pankreas kanserinde radyoterapinin rolü belirsizliğini korumaktadır. PREOPANC ve PREOPANC-2 çalışmalarında radyoterapi, neoadjuvan KRT rejiminin bir bileşenydi. Bu çalışmalara dayanarak, sistemik tedaviyi takiben uygulanan radyoterapinin genel sağkalım faydasına ilişkin bir sonuca varılamaz.
- ALLIANCE A021501 faz 2 çalışması, şu anda neoadjuvan FOLFIRINOX'u hipofraksiyone radyoterapiyle veya onsoz doğrudan karşılaştıran, borderline rezektabl 126 hastayı içeren tek yayınlanmış çalışmadır. Medyan genel sağkalım, radyoterapisiz grubu desteklemiştir, ancak çalışma tasarımı tedavi grupları arasında doğrudan bir karşılaştırmaya izin vermemiştir. Ayrıca, mFOLFIRINOX'u tek başına veya ardından kapesitabin bazlı KRT (28 fraksiyonda 50,4 Gy) ile karşılaştıran PANDAS-PRODIGE44 çalışması, genel sağkalımda hiçbir fark göstermemiştir.
- BRPCNCC-1 çalışması (NCT03777462) da dahil olmak üzere devam eden randomize kontrollü çalışmalar, neoadjuvan radyoterapinin ek faydası hakkında daha fazla kanıt sağlayacaktır. Mevcut çalışmanın sonuçları, çeşitli sınırlamalar göz önünde bulundurulur yorumlanmalıdır. İlk olarak, kohort heterojendi ve hem çıkarılabilir (%65) hem de borderline rezektabl hastalığı (%35) olan hastaları içeriyordu. Ancak, Hollanda Pankreas Kanseri Grubu'nun çıkarılabilirlik tanımı yalnızca 270°'ye kadar venöz temasa ve 90°'ye kadar arteriyel temasa izin veriyordu. Yani, bu hastalar Ulusal Kapsamlı Kansere Ağı tanımlarına kıyasla yalnızca sınırlı sınırdaki hastalığa sahipti. İkinci olarak, radyolojik veya patolojik verilerin merkezi bir incelemesi yapılmadı. Ancak, radyoloji raporları ülke çapında standardize edilmiş, hastalar pankreas kanseri konusunda uzman merkezlerde randomize edilmiş veya multidisipliner tümör kurullarında pankreas kanserinde uzman merkezlerle görüşülmüştür ve patoloji örnekleri deneyimli patolojiler tarafından değerlendirilmiştir.

- Son olarak, FFX grubundaki toksisite, hastalara tam doz FOLFIRINOX planlanırken, yakın zamanda yayınlanan diğer çalışmalarda hastalara modifiye doz FOLFIRINOX planlandığı için artmış olabilir.
- PREOPANC-2 çalışmasının temel güçlü yönlerinden biri, dahil etme döneminde Hollanda'daki tüm uygun hastaların yaklaşık %60'ını içeren ülke çapında bir çalışma olmasıdır. Sınırlı dışlama kriterleri (örneğin, üst yaş sınırı olmaması), sonuçların genelleştirilebilirliğini daha da artırmıştır. Ayrıca, 185 hastanın 150'sinin (%81) en az dört siklus FOLFIRINOX ve 184 hastanın 162'sinin (%88) tamamen neoadjuvan KRT aldığı göz önüne alındığında, tedaviye uyum iyi kabul edilebilir. Gelecekteki araştırmalar, FOLFIRINOX ve gemsitabin bazlı KRT'nin tedavi etkileri için öngörücü biyobelirteçlerin araştırılmasına odaklanmalıdır.
- Sonuç olarak; PREOPANC-2 çalışması, rezektabl ve borderline rezektabl pankreas kanserli hastalarda neoadjuvan gemsitabin bazlı kemoradyoterapi ve ardından adjuvan gemsitabin kemoterapisine kıyasla neoadjuvan FOLFIRINOX'un genel sağ kalımda bir faydası olmadığını göstermiştir. Bu sonuçlara dayanarak, bu hastalarda her iki tedavi rejimi de düşünülebilir.

Rezektabl dMMR/MSI-H Gastroözofageal Adenokarsinomda Tedavi Seçimi: Bireysel Hasta Verileri (IPD) Havuzlanmış Analizi

Derleyen: Dr. Ömer Fatih Ölmez

Makale Künyesi: (JCO-25-00447: Neoadjuvant CTLA-4/PD-(L)1 Blockade Versus Surgery ± Chemotherapy in Deficient Mismatch Repair/Microsatellite Instability-High Resectable Gastroesophageal Adenocarcinoma)

J Clin Oncol. 2025 Sep 29;JCO2500447. doi: 10.1200/JCO-25-00447. Epub ahead of print. PMID: 41021880.

A - ÖZET

Bu bireysel hasta verileri (IPD) havuzlanmış analizi, rezektabl **dMMR/MSI-H Gastroözofageal Adenokarsinom (GEA)** hastaları için en uygun tedavi stratejisini belirlemeyi amaçlamıştır. dMMR/MSI-H durumu, metastatik olmayan GEA'ların yaklaşık %9'unda bulunur ve bu hastalar eski kemoterapi rejimlerinden **az veya hiç fayda görmezler**.

Analiz, yedi farklı klinik çalışmadan (n=197 hasta) elde edilen verileri havuzlayarak dört temel tedavi grubunu karşılaştırmıştır:

1. Neoadjuvan İmmün Kontrol Noktası İnhibitörleri (ICI'ler).
2. Perioperatif FLOT (Fluorouracil, Leucovorin, Oxaliplatin, ve Dosetaksel) Kemoterapisi + Cerrahi.
3. Cerrahi + Eski Kemoterapi Rejimleri.
4. Sadece Cerrahi.

I. Patolojik Yanıtın Üstünlüğü (ICI vs. FLOT)

Neoadjuvan ICI'ler (CTLA-4/PD-(L)1 blokajı) alan hastalarda, cerrahi uygulananlarda FLOT kemoterapisine kıyasla **anlamlı derecede daha yüksek** patolojik yanıt oranları gözlemlenmiştir.

Yanıt Kriteri	ICI (%) (n=42)	FLOT (%) (n=27)	Oran Farkı ve Önemi
Patolojik Tam Yanıt (pCR)	61.9%	3.7%	OR, 54.8; p = .002
Majör Patolojik Yanıt (MPR)	78.6%	10%	OR, 39.3; p < .001

II. Evre Gerilemesi (Downstaging)

ICI'ler, tümör ve nod evrelerinde FLOT'a göre üstün gerileme sağlamıştır.

- **ypN0 (Nodal Negatiflik):** ICI grubunda hastaların %85.7'si ypN0 iken, FLOT grubunda bu oran %63.0 idi (OR, 4.2; P = .015).
- **ypT0-2 Durumu:** ICI grubunda %76.2 iken, FLOT grubunda %11.1 idi (OR, 16.4; P < .001).
- Neoadjuvan ICI alan ve rezeke edilen hiçbir hastada **ypT4 durumu gözlenmemiştir** (FLOT grubunda %29.6 idi).

III. Sağlıkım Sonuçları (EFS/OS)

Dört tedavi grubu arasında EFS (Olay Gelişimsiz Sağlıkım) ve OS (Genel Sağlıkım) açısından **istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmemiştir**.

- Neoadjuvan ICI'lerin 36 aylık EFS ve OS oranları sırasıyla **%70.4 ve %72.7** idi.
- Sadece cerrahi uygulanan hastaların 36 aylık EFS ve OS oranları sırasıyla **%80.6 ve %90.4** idi.
- Sağlıkım verilerinin karşılaştırılmasında, ICI çalışmalarının daha kısa takip süresi ve göreceli olarak küçük örneklem büyüklüğü bir sınırlamadır.

IV. Prognostik Faktörler

- **pCR/MPR'nin Sürrogat Değeri:** Bu dMMR/MSI-H alt grubunda, neoadjuvan tedavi sonrası pCR veya MPR elde edilmesi ile sağlıkım sonuçları (PFS/OS) arasında **anlamlı bir ilişki bulunmamıştır**. Bu, pCR'in MSS tümörlerdeki gibi bir sürrogat uç nokta olmayabileceğine dair ek kanıt sunmaktadır.
- **Kötü Prognostik Faktörler:** Tedavi tipinden bağımsız olarak, **rezidüel nodal hastalık (ypN1)** ve **ypT4 durumu**, daha kötü PFS ve OS ile anlamlı şekilde ilişkilendirilmiştir.

B- YAPISAL ANALİZ

Kategori	Alt Kategori	Veri/Sonuç
1. Kapsam ve Çalışma Türü	Çalışma Konusu	Rezektabl dMMR/MSI-H GEA için optimal strateji.
	Metodoloji	Yedi çalışmadan (RCT ve gözlemsel) toplanmış IPD havuzlanmış analizi (N=197).
2. Tedavi Grupları (ITT N=197)	Neoadjuvan ICI	n=49 (%25).
	Perioperatif FLOT	n=27 (%14).
	Eski Kemoterapi + Cerrahi	n=88 (%44).
	Sadece Cerrahi	n=33 (%17).
3. Patolojik Yanıt (ICI vs. FLOT)	pCR	ICI: %61.9 >> FLOT: %3.7.
	MPR	ICI: %78.6 >> FLOT: %10.
4. Patolojik Evre Gerilemesi	ypN0	ICI: %85.7 > FLOT: %63.0 (OR, 4.2).
	ypT4 Durumu	ICI: %0 vs. FLOT: %29.6.
5. Sağlıkım Sonuçları	EFS/OS Karşılaştırması	ICI, FLOT ve Eski KT grupları, sadece cerrahi ile karşılaştırıldığında anlamlı farklılık göstermedi .
	Kısıtlılıklar	ICI çalışmalarında daha küçük örneklem ve daha kısa takip süresi.
6. Prognostik Faktörler	Kötü Prognostik Faktörler	ypN1 ve ypT4 durumu, tedaviden bağımsız olarak kötü PFS/OS ile ilişkili.
	Patolojik Yanıt	pCR/MPR, bu alt grupta sağlıkım için sürrogat uç nokta olarak anlamlı bir ilişki göstermedi.

C – PRATİK TEDAVİYE ETKİSİ TARTIŞMASI

Bu IPD analizi, dMMR/MSI-H rezektabl GEA hastalarının yönetimine ilişkin modern bir yol haritası sunmakta ve neoadjuvan ICI'ların bu nadir alt grup için ideal tedavi olabileceğini desteklemektedir.

1. Biyobelirteç Testinin Önceliği

- **Erken Test Gerekliliği:** Tıbbi Onkoloji Uzmanları rezektabl GEA hastalarının hepsine **ameliyattan önce MMR/MSI testi** yapılmasının zorunlu olduğunu anlamalıdır. dMMR/MSI-H durumu, hastaların ICI'lere olağanüstü hassasiyet gösteren ve standart kemoterapiden (MSS tümörlerin aksine) muhtemelen fayda görmeyen özel bir alt grubunu tanımlar.
- **Prognostik Değer:** dMMR/MSI-H, kendi başına güçlü bir pozitif prognostik biyobelirteçtir.

2. Neoadjuvan Tedavi Seçimi: ICI'ların Üstünlüğü

Makale, klinik pratiğe ICI'ların FLOT rejimine karşı üstünlüğünü yerleştirmektedir.

- **FLOT'a Karşı ICI:** Neoadjuvan ICI'ler, FLOT'a kıyasla dramatik şekilde daha yüksek pCR (%61.9 vs %3.7) ve daha güçlü nodal evre gerilemesi (%85.7 ypN0 vs %63.0 ypN0) sağlamaktadır. Bu bulgular, **klinik yüksek riskli hastalığı** (örneğin, cT4 tümörleri veya nodal pozitifliği) olan hastalarda cerrahi öncesi tedavi seçeneği olarak neoadjuvan ICI'ların tercih edilmesi gerektiğini göstermelidir.
- **Kemoterapinin Rolü:** Mevcut veriler, FLOT rejiminin bu alt grupta cerrahiye kıyasla anlamlı bir EFS/OS avantajı sağlamadığını ve ICI'lere göre çok daha az patolojik yanıt oluşturduğunu göstermektedir.

3. Organ Koruyucu ve Ameliyatsız Yönetim (NOM) Paradigmaları

ICI'ler ile elde edilen istisnai patolojik yanıt oranları (pCR ve MPR), cerrahi morbiditeyi azaltmayı amaçlayan yeni tedavi stratejileri için güçlü bir gerekçe sunmaktadır.

- **NOM Potansiyeli:** Tıbbi Onkoloji Fellowları, gelecekteki çalışmaların, ICI tedavisi sonrası **tam klinik yanıt** elde eden hastalarda cerrahiye atlama veya organ koruyucu prosedürler (örneğin endoskopik diseksiyonlar) kullanma olasılığını araştırmaya odaklandığını bilmelidir. Bu yaklaşım, dMMR/MSI-H hastalarında daha sık görülen ileri yaş ve komorbiditeler göz önüne alındığında kritik öneme sahiptir.
- **NOM Gözetimi:** Kolorektal kanserde (CRC) NOM başarıyla araştırılmış olsa da, GEA ve CRC'nin biyolojik olarak farklı olduğu ve GEA'da organ koruma şansının daha düşük olabileceği unutulmamalıdır. Bu yaklaşımlar halen klinik araştırmalar kapsamındadır (örn. INFINITY Kohort 2, MSKCC ve DEWI çalışmaları).

4. Sağkalım Sürrogatları

- **Patolojik Yanıtın Sürrogat Değeri:** Fellowlar, bu alt grupta **pCR/MPR'nin sağkalım için güvenilir bir sürrogat uç nokta olmadığı** altını çizmelidir. Bu, ameliyatsız yönetim kararlarının sadece patolojik yanıt bazında değil, uzun vadeli güvenlik, nüks riskleri ve yaşam kalitesi dikkate alınarak verilmesi gerektiğini gösterir.

- **Gerçek Sağkalım Belirleyicileri:** Rezidüel nodal hastalık (ypN1) ve ileri T evresi (ypT4), bu popülasyonda sağkalımı en güçlü şekilde öngören faktörler olmaya devam etmektedir. Neoadjuvan ICI'lar ise bu kötü prognostik faktörleri (ypN1 ve ypT4) en aza indirmede en etkili stratejidir.

Bu analizde incelenen neoadjuvan ICI stratejisi, esas olarak **CTLA-4 ve PD-(L)1 ajanlarının kombinasyonuna (ikili blokaj)** dayanmaktadır.

Çalışma Adı (Makale Referansı)	Neoadjuvan ICI Rejimi	Kullanılan Spesifik ICI Ajanları	Ek Bilgi
NEONIPIGA (GERCOR Faz II Çalışması)	Dual CTLA-4 / PD-1 Blokajı	İpilimumab (anti-CTLA-4) ve Nivolumab (anti-PD-1)	Tedaviyi cerrahi takip etmiş, bazı hastalara adjuvan Nivolumab (anti-PD-1) verilmiştir.
INFINITY (GONO Çalışması)	Dual CTLA-4 / PD-(L)1 Blokajı	Tremelimumab (anti-CTLA-4) ve Durvalumab (anti-PD-(L)1)	Tedaviyi cerrahi veya ameliyatsız yönetim (non-operative management) takip etmiştir.

Genel Bilgi

- Bu makale, neoadjuvan ICI olarak adlandırılan grubu, cerrahi uygulanan veya uygulanmayan çift **CTLA-4/PD-(L)1** ICI rejimlerini alan hastalar olarak tanımlamaktadır.
- Her iki çalışmada da (NEONIPIGA ve INFINITY) kombinasyon rejimlerinin kullanılması, bu ajanların (anti-CTLA-4 artı anti-PD-(L)1) bu nadir alt grupta son derece yüksek **patolojik tam yanıt (pCR) ve majör patolojik yanıt (MPR)** oranları elde etmesini sağlamıştır.
- İkili blokaj stratejisi, erken T-hücresi proliferasyonunu modüle eden anti-CTLA-4 ajanı ile bağışıklık yanıtının daha sonraki aşamalarını düzenleyen anti-PD-(L)1 ajanının birlikte kullanılmasını içerir.

TIBBİ ONKOLOJİ KARTLARI: DMMR/MSI-H REZEKTABL GEA (JCO-25-00447)

KART 1: Patolojik Yanıtın Üstünlüğü (ICI vs. FLOT)

SORU

Rezektabl dMMR/MSI-H Gastroözofageal Adenokarsinom (GEA) hastalarında neoadjuvan İmmün Kontrol Noktası İnhibitörleri (ICI'ler) ve standart perioperatif FLOT kemoterapisi arasındaki Patolojik Tam Yanıt (pCR) oranları ne durumdadır?

CEVAP

ICI'ler, rezeksiyon uygulanan hastalarda FLOT'a kıyasla patolojik yanıt açısından **anlamlı derecede daha yüksek** oranlar göstermiştir.

- **Patolojik Tam Yanıt (pCR):** ICI'ler için **%61,9**, FLOT için ise sadece **%3,7** idi (Odds Oranı [OR], 54.8; P = .002).
- **Majör Patolojik Yanıt (MPR):** ICI'ler için **%78,6**, FLOT için ise **%10** idi (OR, 39.3; P < .001).

KART 2: Kritik Prognostik Faktörler ve Evre Gerileme

SORU

Neoadjuvan ICI veya FLOT tedavisi sonrası sağkalım sonuçlarıyla (PFS/OS) en güçlü şekilde ilişkili olan kötü prognostik faktörler nelerdir ve ICI'ler bu faktörleri nasıl etkilemektedir?

CEVAP

Neoadjuvan tedavi tipinden bağımsız olarak, en kötü sağkalım sonuçlarıyla ilişkili iki ana faktör şunlardır:

- Rezidüel nodal hastalık (ypN1):** ypN1 durumu, ypN0 durumuna kıyasla anlamlı derecede daha kötü OS ve PFS ile ilişkilendirilmiştir (P = .0018 ve P < .0001).
- ypT4 durumu:** ypT4 durumu, ypT0-3 durumuna göre anlamlı derecede daha kötü PFS ile ilişkilendirilmiştir (P < .0001).

ICI'ler, bu kötü prognostik faktörleri ortadan kaldırmada FLOT'a kıyasla üstündür:

- ICI sonrası hastaların **%85,7'si ypN0** iken, FLOT sonrası bu oran **%63,0** idi.
- ICI tedavisi sonrası rezeke edilen hastalarda **hiç ypT4 durumu gözlenmemiştir**.

KART 3: Neoadjuvan ICI Rejimleri

SORU

Bu havuzlanmış analize dahil edilen NEONIPIGA ve INFINITY çalışmalarında kullanılan spesifik neoadjuvan İmmün Kontrol Noktası İnhibitörü (ICI) rejimleri ve ajanları nelerdir?

CEVAP

Neoadjuvan ICI stratejisi, T-hücresi aktivasyonunun erken ve geç aşamalarını hedefleyen **çift CTLA-4/PD-(L)1 blokajına** dayanmaktadır.

Çalışma Adı	Kullanılan Spesifik ICI Ajanları	ICI Tipi
NEONIPIGA	İpilimumab (anti-CTLA-4) ve Nivolumab (anti-PD-1)	Dual Blokaj
INFINITY	Tremelimumab (anti-CTLA-4) ve Durvalumab (anti-PD-(L)1)	Dual Blokaj

Bu kombinasyon rejimleri, dMMR/MSI-H hastalarında olağanüstü yüksek patolojik yanıt aktivitesi göstermiştir.

KART 4: Sağkalım Karşılaştırması ve Kısıtlılıklar

SORU

Neoadjuvan ICI'lerin Olay Gelişimsiz Sağkalım (EFS) ve Genel Sağkalım (OS) sonuçları, sadece cerrahi ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gösteriyor mu?

CEVAP

Hayır, analizde neoadjuvan ICI'ler, perioperatif FLOT, eski kemoterapi rejimleri artı cerrahi ve **sadece cerrahi** arasında EFS ve OS açısından **istatistiksel olarak anlamlı bir fark gösterilmemiştir**.

- 36 aylık EFS ve OS oranları ICI'ler için sırasıyla **%70,4** ve **%72,7**, sadece cerrahi için ise sırasıyla **%80,6** ve **%90,4** idi.
- Bu sonucun yorumlanmasında önemli kısıtlılıklar bulunmaktadır: dMMR/MSI-H popülasyonunun zaten iyi bir prognoza sahip olması ve özellikle ICI çalışmalarının diğer gruplara kıyasla **daha kısa takip süresine** sahip olmasıdır (ICI için medyan 30.7 ay, Sadece Cerrahi için medyan 62 ay).

KART 5: Klinik Paradigmalar ve Yönetim Kararları

SORU

ICI'ler ile elde edilen yüksek patolojik yanıt, gelecekteki dMMR/MSI-H GEA yönetim paradigmalarını ve Fellowların hasta seçim kriterlerini nasıl etkilemelidir?

CEVAP

1. **Erken Biyobelirteç Testi:** Tüm rezektabl GEA hastaları ameliyat öncesinde MMR/MSI testine tabi tutulmalıdır (up-front).
2. **Tedavi Tercihi:** Yüksek patolojik yanıt ve downstaging potansiyeli (özellikle nodal gerileme) nedeniyle, neoadjuvan ICI'ler (çift blokaj) **yüksek riskli klinik hastalığı** (cT4 veya nodal pozitif) olan hastalarda tercih edilen cerrahi öncesi tedavi seçeneği olmalıdır.
3. **Ameliyatsız Yönetim (NOM) Rasyoneli:** ICI'lerin yüksek pCR/MPR sağlaması, cerrahi morbiditeyi azaltmak amacıyla **organ koruyucu cerrahi** veya **ameliyatsız yönetim (NOM)** stratejilerinin klinik çalışmalarda araştırılması için güçlü bir gerekçe sunmaktadır. (NOM şu anda MSKCC, DEWI ve INFINITY Kohort 2 gibi devam eden çalışmalarda araştırılmaktadır).
4. **Sürrogat Uç Nokta Uyarıları:** Patolojik yanıt (pCR/MPR), bu özel dMMR/MSI-H alt grubunda sağkalım için güvenilir bir sürrogat uç nokta olarak **anlamli bir ilişki göstermemiştir**. Bu nedenle tedavi kararları, sadece pCR'a değil, aynı zamanda uzun vadeli güvenlik ve yaşam kalitesi sonuçlarına dayandırılmalıdır.

Kas İnvaziv Mesane Kanserinde ctDNA Tabanlı Adjuvan Atezolizumab Tedavisi (IMvigor011 Çalışması)

Derleyen: Dr. Yüksel Ürün

Makale Künyesi: IMvigor011 Investigators. ctDNA-Guided Adjuvant Atezolizumab in Muscle-Invasive Bladder Cancer. N Engl J Med. 2025 Oct 20. doi: 10.1056/NEJMoa2511885. Epub ahead of print. PMID: 41124204.

GİRİŞ

Kas invaziv mesane kanseri (KİMK) hastalarında radikal sistektomi sonrası rekürrens riski yüksektir. Dolaşımdaki tümör DNA'sı (circulating tumor DNA, ctDNA) aracılığıyla moleküler rezidüel hastalığın (MRD) saptanması, yüksek riskli hastaların erken dönemde tanımlanmasına olanak sağlayabilir. IMvigor011 çalışması, ctDNA pozitifliği saptanan hastalarda adjuvan atezolizumab tedavisinin etkinliğini değerlendirmek amacıyla yürütülmüştür.

YÖNTEM

Faz 3, çift kör, randomize çalışmada sistektomi sonrası radyolojik olarak hastalıksız olan hastalar, bir yıl boyunca düzenli ctDNA testleriyle izlendi. ctDNA pozitifliği saptanan hastalar 2:1 oranında atezolizumab veya plaseboya randomize edildi. ctDNA negatif kalan hastalar tedavi almadı.

Birincil sonlanım noktası hastalıksız sağkalım (DFS), ikincil sonlanım noktası genel sağkalımdı (OS).

BULGULAR

- Toplam 761 hasta çalışmaya alındı; 250'si ctDNA pozitif (167 atezolizumab, 83 plasebo).
- Hastalıksız sağkalım (DFS): 9,9 ay vs 4,8 ay (HR 0,64; %95 GA 0,47–0,87; p=0,005)
- Genel sağkalım (OS): 32,8 ay vs 21,1 ay (HR 0,59; %95 GA 0,39–0,90; p=0,01)
- ctDNA negatif grup: 1 yılda DFS %95, 2 yılda %88
- Yan etkiler: ≥Grade 3–4 olay oranı %28 (atezolizumab) ve %22 (plasebo); tedaviye bağlı ölüm %2 ve %0.
- En belirgin yarar, PD-L1 pozitif (%≥5) ve sistektomiden sonraki ilk 20 hafta içinde ctDNA pozitifleşen hastalarda görüldü.

SONUÇ

IMvigor011, adjuvan immünoterapi alanında biyolojik risk temelli hasta seçiminin klinik değerini kanıtlayan ilk faz 3 çalışmadır.

Önceki IMvigor010 çalışmasında genel popülasyonda anlamlı yarar saptanamamışken, IMvigor011'de yalnızca ctDNA pozitif hastaların tedaviye alınması belirgin klinik fayda sağlamıştır. Bu durum, ctDNA pozitifliğinin minimal rezidüel hastalığın güçlü bir biyobelirteci olduğunu göstermektedir.

Özellikle ctDNA negatif hastalarda iki yıllık hastaliksız sağkalımın %88 olması, bu alt grubun tedavisiz güvenle izlenebileceğini desteklemektedir. Böylece immünoterapi, evre veya lenf nodu durumundan ziyade biyolojik nüks riski üzerinden yönlendirilebilir hale gelmiştir.

Klinik Pratiğe Etkisi

1- Hasta Seçiminde Yeni Biyobelirteç Paradigması

IMvigor011, adjuvan immünoterapide klasik patolojik evreleme yerine biyolojik seçimin uygulanabilirliğini göstermiştir. ctDNA pozitifliği, nüks riski yüksek bir alt grubu tanımlayarak immünoterapiden anlamlı fayda görecektir. Bu yaklaşım, tedavinin etkinliğini artırırken aşırı tedavi uygulamalarını azaltır. Özellikle pT2N0 gibi klasik olarak "düşük riskli" kabul edilen ancak ctDNA pozitif olan olgularda tedavi kararı yeniden düşünülmelidir.

2- Adjuvan İmmünoterapide Kişiselleştirilmiş Yaklaşım

Adjuvan atezolizumab, yalnızca ctDNA pozitif hastalarda anlamlı DFS ve OS kazancı sağlamıştır. Bu bulgu, "herkese immünoterapi" anlayışından "biyolojik olarak seçilmiş hasta grubuna immünoterapi" yaklaşımına geçişin bilimsel temelini oluşturur. Böylece ctDNA, postoperatif dönemde tedavi endikasyonu belirleyen fonksiyonel bir biyobelirteç olarak konumlanmaktadır.

3- Postoperatif İzlem ve Tedavi Zamanlamasının Yeniden Tanımlanması

Seri ctDNA izlemi, radyolojik progresyon öncesinde moleküler nüksün saptanmasını sağlar. Bu durum, tedavi başlama zamanlamasının biyolojik aktiviteye göre belirlenmesine imkân tanır. Erken dönemde ctDNA pozitifleşen hastalarda immünoterapinin erken başlanması, prognozu iyileştirebilir.

4- Tedavi Toksisitesinin ve Sağlık Kaynak Kullanımının Optimizasyonu

ctDNA negatif hastalarda iki yıllık DFS oranının %88 olması, bu grubun tedavisiz güvenle izlenebileceğini göstermektedir. Bu, gereksiz toksisite ve maliyetin azaltılması açısından klinik öneme sahiptir. Ayrıca hasta yaşam kalitesini korurken, sağlık sisteminde kaynakların etkin kullanımına olanak sağlar.

5- Geleceğe Yönelik Klinik Araştırma Alanları

ctDNA temelli yaklaşımlar, adjuvan dönemde tedavi yoğunluğunun ve süresinin bireyselleştirilmesi için yeni klinik araştırmalara zemin hazırlamaktadır. Kombinasyon stratejileri (örneğin ctDNA pozitif hastalarda immünoterapi + ADC veya TKI kombinasyonları) ve ctDNA dinamiklerinin tedavi yanıtı ile entegrasyonu geleceğin ana araştırma konularıdır.

Rezeke Edilemeyen Evre III Küçük Hücreli Olmayan Akciğer Kanserinde Eş Zamanlı Durvalumab ve Platin Bazlı Kemoradyoterapi: Faz III PACIFIC-2 Çalışması

Derleyen: Dr. Saadettin Kılıçkap

Makale Künyesi: Simultaneous Durvalumab and Platinum-Based Chemoradiotherapy in Unresectable Stage III Non-Small Cell Lung Cancer: The Phase III PACIFIC-2 Study. Bradley JD, et al. DOI <https://doi.org/10.1200/JCO-25-00036>

GİRİŞ

Faz III PACIFIC çalışmasında, eş zamanlı kemoradyoterapi (kCRT) sonrasında 12 aylık konsolidasyon durvalumab ile tedavi, progresyon göstermeyen rezeke edilemeyen evre III küçük hücreli olmayan akciğer kanseri (KHDAK) olan hastalarda plaseboya kıyasla olumlu bir fayda risk profiline sahipti. PACIFIC çalışmasında, durvalumab, plaseboya kıyasla progresyonsuz sağkalımı (PFS) ve genel sağkalımı (OS) önemli ölçüde iyileştirdi. PACIFIC rejiminin etkinliğine rağmen, hastaların yaklaşık %27-50'si erken hastalık ilerlemesi, pnömonit veya cCRT ile ilişkili toksisiteler nedeniyle konsolidasyon durvalumab için uygun olmayabileceğinden, karşılanmamış ihtiyaç devam etmektedir.

Prelinik kanıtlar, CRT ile PD-1 veya ligandı PD-L1'i hedef alan durvalumab gibi immünoterapiler arasında sinerji olduğunu göstermektedir. Kemoterapi, kanser karşıtı bağışıklık yanıtını artırır ve tümör PD-L1 ekspresyonunu indükler. Radyoterapinin, bağışıklık hücrelerinin tümörlere daha fazla yerleşmesi, antijen sunumunun iyileştirilmesi ve tümör PD-L1 ekspresyonunun up-regülasyonu dahil olmak üzere birden fazla immünomodülatör etkisi vardır. Bu etkiler, PD-(L)1 blokajının etkileriyle aynı olup, kemoterapiyle birlikte veya kemoterapisiz radyoterapi ve immünoterapiyle sinerjik antikanser aktivitesi in vivo olarak gözlemlenmiştir. Bu nedenle, definitif cCRT'nin başlangıcından itibaren durvalumabın daha erken başlatılmasının erken ilerlemeyi azaltabileceği, cCRT'ye yanıtları derinleştirebileceği ve ek hastalara konsolidasyon immünoterapisinden yararlanma fırsatı sağlayabileceği varsayılmıştır. Burada, bu ortamda eş zamanlı immünoterapi artı cCRT ve ardından konsolidasyon immünoterapisinin etkinliğini ve güvenliğini değerlendirmek üzere tasarlanmış ilk faz III çalışma olan PACIFIC-2'nin sonuçları sunulmaktadır.

YÖNTEM

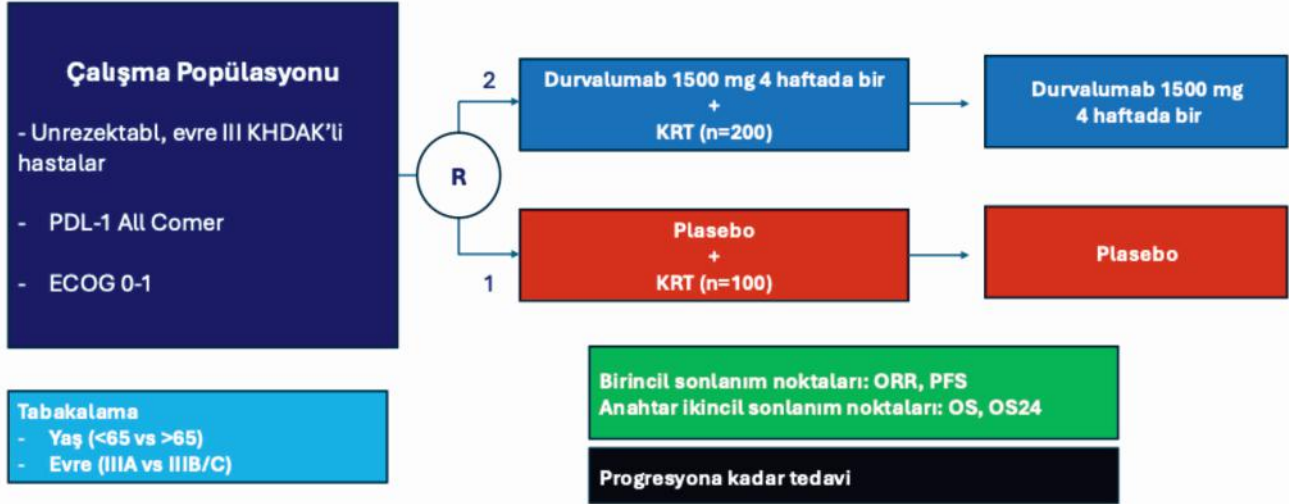
Uygun hastalar, yeni tanı almış, histolojik veya sitolojik olarak belgelenmiş, rezeke edilemeyen evre III KHDAK, ECOG performans durumu (PS) 0 veya 1 olan ve RECIST v 1.1'e göre ölçülebilir hastalığı olan ≥ 18 yaş hastalardı. Rezektabilité, araştırmacının klinik yargısına göre belirlendi. Epidermal büyüme faktörü reseptörü (EGFR) ve anaplastik lenfoma kinaz (ALK) testi zorunlu kılınmadı ve doku örneklerinin sınırlı olması nedeniyle gerektiğinde PD-L1 testi önceliklendirildi.

Bu çift kör, plasebo kontrollü, faz III çalışmada, hastalar yaş (<65 yaş ve ≥ 65 yaş) ve hastalık evresine (evre IIIA ve evre IIIB/IIIC) göre 2:1 oranında rastgele atanarak, cCRT başlangıcından itibaren her 4 haftada bir intravenöz olarak durvalumab (1500 mg) veya plasebo aldılar.

Çalışma içinde çapraz geçişe izin verilmedi; ancak hastalar, araştırmacının takdirine bağlı olarak ilerlemeden sonra immünoterapi alabildiler.

Birincil sonlanım noktası, kör bağımsız merkezi inceleme (BICR) tarafından RECIST 1.1'e göre PFS'dir ve rastgele atamadan objektif hastalık ilerlemesine veya herhangi bir nedenle ölüme kadar geçen süre olarak tanımlanmıştır. İkincil sonlanım noktaları, BICR tarafından RECIST 1.1'e göre objektif yanıt oranı (ORR), OS ve 24 aylık OS oranıdır (OS24). Diğer önemli ikincil sonlanım noktaları arasında, RECIST 1.1'e göre BICR ile tam yanıt oranı, yanıt süresi (DoR) ve 24 haftalık hastalık kontrol oranı (rastgele atamadan) ile güvenlik ve tolere edilebilirlik yer almaktadır.

PACIFIC-2 ÇALIŞMA TASARIMI



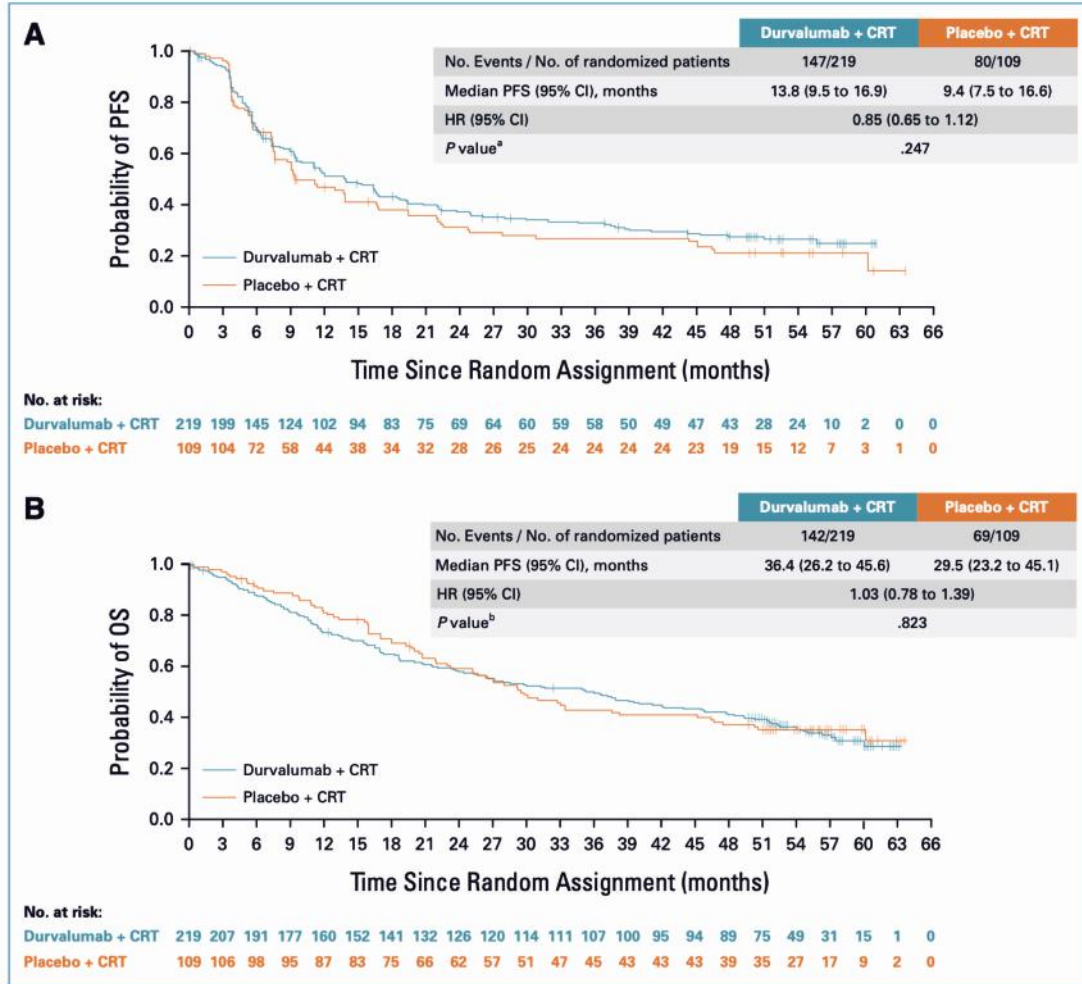
BULGULAR

- 14 ülkedeki 87 merkezden 328 hasta rastgele olarak durvalumab (n=219) veya plasebo (n=109) almak üzere atandı. Başlangıç özellikleri genellikle kollar arasında dengeliydi. Ortanca yaş 63,0 yılı ve hastaların %25'i kadındı. Hastaların neredeyse tamamında başlangıçta evre IIIA (%34,5) veya IIIB/C (%64,9) hastalık vardı; iki hastada (%0,6; her kolda bir tane) evre IV hastalık vardı.
- Durvalumab grubundaki hastaların plasebo koluna kıyasla sayısal olarak daha yüksek bir oranı T4 tümörlere (%57,5'e karşı %48,6) ve skuamöz histolojiye (%55,3'e karşı %47,7) sahipti. Ventana SP263 testi ile PD-L1 tümör hücresi ekspresyonu 173 (%52,7) hastada \geq %, 122 (%37,2) hastada %'den az ve 33 (%10,1) hastada bilinmiyordu. EGFR mutasyonları 13 (%4,0) hastada tespit edildi; ancak 143 (%43,6) hastanın EGFR durumu bilinmiyordu.
- Medyan takip süresi 30,5 aydı. Her iki kolda da en yaygın kemoterapi rejimi karboplatin/paklitakseldi. Ortanca planlama hedef hacmi (PTV), durvalumab kolunda 466,8 (325,7-661,5) cm³ ve plasebo kolunda 429,6 (293,1-604,2) cm³ idi.

- Genel olarak, araştırmacıya göre, durvalumab ve plasebo kollarındaki hastaların %88,1'i ve %90,8'i tam bir CRT kürü aldı; CRT'nin kesilmesinin en yaygın nedeni her iki kolda da AE'lerdi. Benzer oranlarda hastalar, en sık olarak hastalık ilerlemesi nedeniyle durvalumab (%83,9) ve plasebo (%84,4) tedavisini bıraktı; %26,6'sı AE'ler nedeniyle durvalumab tedavisini, %13,8'i ise plaseboyu bıraktı.
- Genel olarak, durvalumab kolundaki hastaların %46,6'sı ve plasebo kolundaki hastaların %52,3'ü progresyonun ardından kanser karşıtı tedavi aldı.

Etkinlik

- Durvalumab ile plaseboya kıyasla PFS'de istatistiksel olarak anlamlı bir iyileşme görülmedi (HR, 0,85; P = .247). Medyan PFS, durvalumab ile plaseboya kıyasla 13,8 aya kıyasla 9,4 aydı. PFS için Kaplan–Meier eğrileri, tedavinin ilk 6 ayında örtüştü ve 9 aydan sonra durvalumab lehine kalıcı ve stabil bir ayırım vardı.
- OS için, çalışma kolları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu (HR, 1,03; P = .823). Medyan OS, durvalumab ile plasebo karşılaştırıldığında 36,4 aya karşılık 29,5 ay idi. OS için Kaplan–Meier eğrileri yaklaşık 24 ayda çaprazlandı. OS24, durvalumab ile %58,4 iken plasebo ile %59,5 idi (HR:1,04; P = .847).
- Doğrulanmış ORR, durvalumab ile %60,7 iken plasebo ile %60,6 idi. Medyan DoR, durvalumab ile plasebo arasında 30,7 aya kıyasla 18,6 ay idi.



Güvenlik

- Herhangi bir nedenden kaynaklanan tedavi kaynaklı AE'ler, durvalumab ile plasebo arasında hastaların %98,6'sında, %100'ünde meydana geldi. Anemi, pnömonit veya radyasyon pnömoniti, nötropeni, mide bulantısı ve lökopeni en sık görülen AE'ler arasındaydı ve gruplar arasında insidans veya şiddet açısından çok az fark vardı. Maksimum grad 3 veya 4 AE'ler durvalumab alan hastaların %53,4'ünde, plasebo alan hastaların ise %59,3'ünde, ciddi AE'ler %47,0'ında, durvalumab/plasebo alan hastaların %25,6'sında, tedavinin kesilmesine yol açan AE'ler %12,0'sinde ve ölümcül AE'ler %13,7'sinde, %10,2'sinde görüldü. Pnömonit veya radyasyon pnömoniti durvalumab ile plaseboya kıyasla %28,8 (derece ≥ 3 : %4,6) iken, durvalumab ile plaseboya kıyasla %28,7 (derece ≥ 3 : %5,6) idi.

TARTIŞMA

PACIFIC-2'de, eş zamanlı durvalumab artı definitif cCRT ve ardından konsolidasyon durvalumab, rezeke edilemeyen evre III NSCLC'li hastalarda cCRT artı plaseboya kıyasla PFS'yi anlamlı şekilde iyileştirmemiştir. 2 ve 3 yıllık PFS oranları durvalumab ile plaseboya kıyasla sayısal olarak daha yüksek olmasına rağmen, Kaplan-Meier eğrileri ilk 6 ayda ayrılmamıştır. Temel ikincil sonlanım noktaları, birincil sonlanım noktasıyla tutarlıydı ve kollar arasında ORR veya OS'de anlamlı bir fark gözlenmedi. Alt grup analizleri genel analizlerle büyük ölçüde tutarlıydı. Bazı alt gruplarda sayısal HR farklılıkları gözlemlense de, hasta ve olay sayısının azlığı göz önüne alındığında sonuçlar dikkatli yorumlanmalıdır. Durvalumab'ın PACIFIC-2'deki güvenlik profili, genel olarak durvalumab'ın bilinen profili ile tutarlıydı.

Başlangıçta kalp veya majör torasik damarları invaze eden T4 tümörleri olan 43 (%13,1) hastanın 31'inde (%9,5) skuamöz histoloji vardı ve bunların 25'i rastgele durvalumab grubuna atanmıştı. Ölümcül enfeksiyonlar da durvalumab ile plaseboya kıyasla daha yaygındı. CRT'nin uygulandığı ve steroidlerin uygulanma olasılığının daha yüksek olduğu tedavinin ilk 4 ayındaki fark dikkat çekicidir. Bu dönemde durvalumab kolunda altı ölümcül enfeksiyon meydana gelmişken plasebo kolunda ölüm izlenmedi. Bu fark, durvalumab kolunda daha yüksek derece ≥ 3 nötropeni oranlarından etkilenmiş olabilir (%13,7'ye karşı %7,4) ve kemoterapi ile immünoterapinin birleştirilmesi durumunda ciddi enfeksiyon riskinin arttığını gösteren yakın tarihli bir analizle tutarlıdır.

PACIFIC-2'de immünoterapi ve CRT'nin eş zamanlı uygulanmasının gerekçesi, CRT'nin immünomodülatör etkileriyle olası sinerjiyi en üst düzeye çıkarmak ve böylece kesin tedavinin başlangıcından itibaren olasılığı, derinliği ve DoR'yi artırmaktır.

Bu sonuçlar, eş zamanlı immünoterapi (nivolumab) artı CRT ve ardından konsolidasyon immünoterapisinin (nivolumab artı ipilimumab) bu durumda PACIFIC rejimine kıyasla PFS'yi iyileştirmediğini gösteren bir faz III çalışması olan CheckMate-73L'den yakın zamanda bildirilen sonuçlarla tutarlıdır. PACIFIC-2'de durvalumab ile medyan OS, PACIFIC'e göre daha düşüktü (36,4'e karşı 47,5 ay), plasebo kolları ise benzer performans gösterdi (29,5'e karşı 29,1 ay). Ancak, çalışma tasarımına bağlı olarak çalışma popülasyonları arasındaki farklılıkları vurgulamak önemlidir. PACIFIC'te, hastaların tam bir cCRT kürünü tamamlamış olması, cCRT sırasında veya tamamlandıktan kısa bir süre sonra ilerleme belirtisi göstermemesi, cCRT ile ilişkili herhangi bir toksisiteden ≤ 2 dereceye kadar iyileşmiş olması ve cCRT'den sonra ECOG PS'sinin 0 veya 1 olması gerekir.

Buna karşılık, PACIFIC-2'deki hastalar cCRT'den önce, hangi hastaların cCRT'yi tolere edeceği ve/veya yanıt vereceği bilinmeden önce rastgele atanmıştır.

PACIFIC-2'nin bazı sınırlamaları vardır. İlk olarak, PACIFIC-2 çalışması başlatıldığında, PACIFIC'in uzun vadeli sonuçları, OS dahil, henüz bilinmiyordu ve PACIFIC rejimi bu popülasyonda henüz küresel bir SoC olarak belirlenmemiştir; bu nedenle, PACIFIC-2 için kontrol kolu mevcut SoC'yi (yani PACIFIC rejimini) yansıtmamaktadır. İkinci olarak, EGFR testi zamanla bu ortamda daha yaygın hale gelmiş olsa da, EGFR testi, PACIFIC-2'nin başlatılmasından önce küresel olarak rutin klinik uygulama değildi ve test oranları bölgeye göre büyük ölçüde değişiyordu ve çalışma katılımı için gerekli değildi. PACIFIC-2'nin başlatılmasından bu yana, EGFR mutasyonlu hastaların anti-PD-(L)1 tedavilerinden sınırlı fayda sağladığına dair kanıtlar ortaya çıkmıştır. Bu nedenle, PACIFIC-2'de zorunlu EGFR testinin olmaması önemli bir sınırlamadır. Son olarak, PACIFIC-2'deki hastaların çoğu COVID-19 pandemisinden önce konsolidasyon tedavisine ulaşmış olsa da, pandemi tedavinin kesilmesinden sonraki tedaviye erişimi etkilemiş olabilir. PACIFIC-2'de, eş zamanlı durvalumab artı definitif cCRT ve ardından konsolidasyon durvalumab, rezeke edilemeyen evre III KHDAK'li hastalarda cCRT artı plaseboya kıyasla PFS veya OS'yi önemli ölçüde iyileştirmemiştir. cCRT'den sonra progresyon göstermeyen hastalarda definitif cCRT'den sonra 12 aylık konsolidasyon durvalumab içeren PACIFIC rejimi, 5 yıllık takipte tekrarlanabilir güvenlik ve etkinlikle güçlü bir etkinlik göstermiştir ve bu ortamda SoC olmaya devam etmektedir.

PTEN Eksikliği Olan Metastatik Hormona Duyarlı Prostat Kanserinde Kapivasertib ve Abirateron: CAPitello-281 Faz III Çalışması

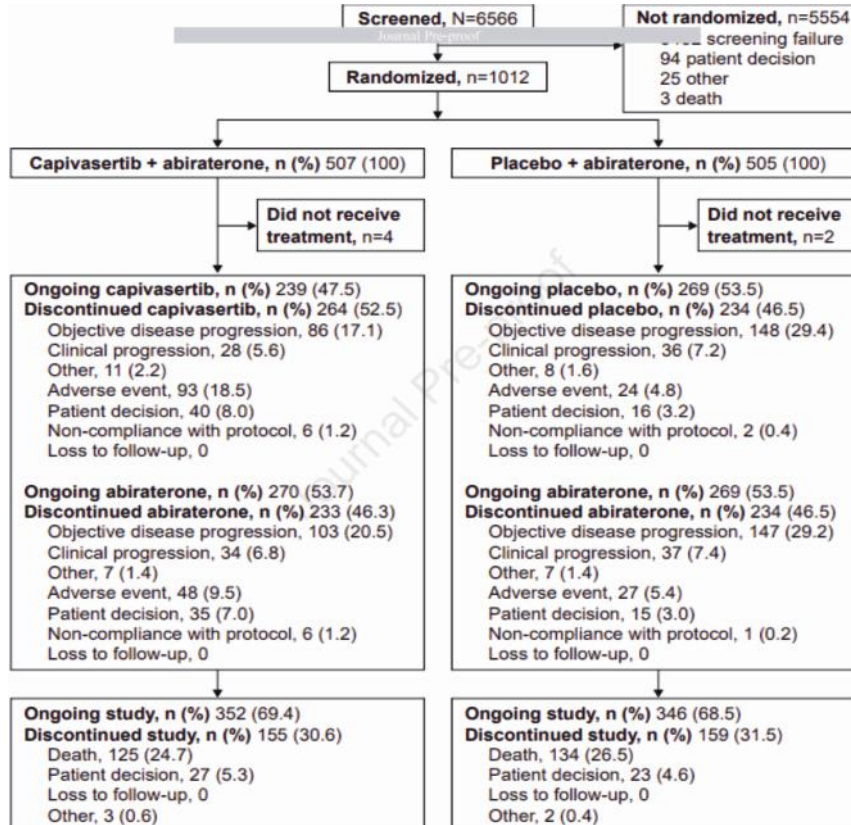
Derleyen: Dr. Nuri Karadurmuş

Makale Künyesi: Fizazi K, Clarke NW, De Santis M, Uemura H, Fay AP, Karadurmus N, et al; CAPitello-281 Study Group. Capivasertib plus abiraterone in PTEN-deficient metastatic hormone-sensitive prostate cancer: CAPitello-281 Phase III study. Ann Oncol. 2025 Oct 19:S0923-7534(25)04936-1.

GİRİŞ

- Prostat kanserinde PTEN eksikliği, evreye bağlı daha ileri hastalık, hastalık ilerlemesi için daha kısa süre ve mevcut standart tedavilere karşı fayda azalmasıyla ilişkilidir.
- Klinik dışı modellerde, PTEN eksikliğinin hastalık progresyonunu hızlandırdığı gösterilmiştir ve lokalizasyonel bazda PTEN-defisyan tümörler, klinik nüks oranlarını daha hızlı göstermektedir.
- Metastatik, castration-resistant prostat kanserinde (mCRPC) PTEN eksikliği, klinik progresyon için daha kısa süreye ve kötü sonuçlara da bağlı bulunmuştur.
- Metastatik hormon duyarlı olan prostat kanseri (mHSPC) bağlamında randomize klinik çalışma verileri mevcut olmamakla birlikte mevcut gerçek dünya verileri, lokalizasyonel ve mCRPC bağlamında görülen desenlerle tutarlı olup PTEN-eksikliğinin ileri evre prostat kanserinde hastalık progresyonunun bir sürücüsü olduğunu ve mHSPC'yi de kapsayacak şekilde hasta sonuçlarını etkilediğini düşündürmektedir.
- Dolayısıyla PTEN-deficient olan mHSPC hastaları için sonuçları iyileştirmeyi amaçlayan hedefe yönelik tedavilere olan bir gereksinim bulunmaktadır.
- HSPC'nin baskın olarak AR sinyalleşmesi tarafından yönlendirildiği düşünülmektedir.
- Bununla birlikte, prostat kanseri çok çeşitli bir hastalık olup proliferasyon ve hücre büyümesini etkileyen çok sayıda genomik ve genomik olmayan faktör bulunmaktadır.
- PI3K/AKT yolunun aktivasyonu prostat kanserinde yaygındır ve çoğunlukla PTEN fonksiyon kaybı nedeniyle ortaya çıkar. AKT, hücre büyümesi, hayatta kalma ve metabolizma gibi çeşitli hücrel süreçlerin düzenlenmesinde kritik rol oynar ve bu yolun aktivasyonu, AR sinyalleşmesi engellense bile tümör hücrelerinin büyüme ve hayatta kalmasını teşvik edebilecek alternatif bir proliferatif sürücü sağlar.
- Capivasertib, yeni bir pirrolopirimidin türevidir ve üç AKT izoformunu (AKT1-AKT3) potansiyel ve seçici bir inhibitördür. AKT'ye bağlanarak aşağı akış substrate'lerinin fosforilasyonunun inhibisyonu yoluyla AKT sinyal iletim süreçlerinin aktivasyonunu azaltır ve tümör büyümesine katkıda bulunan bu süreçleri baskılar.
- Capivasertib, şu anda yalnızca hormon reseptörü pozitif/HER2-negatif ileri meme kanseri hastalarında ve ilgili biyomarker değişikliklerinde fulvestrant ile kombinasyonu sırasında düzenleyici onay almıştır.

- Abirateron, AR polikatörü inhibe edici (ARPI) olup prednizon/prednolün ile birlikte ve ADT ile kombinasyon halinde mHSPC hastalarında standart tedavidir.
- Preklinik PTEN-çoklu prostat tümör modellerinde, capivasertib ile AR sinyalleşmesinin kraniyenin kesilmesi veya enzalutamiton veya abirateron ile AR bloke edilmesi yoluyla elde edilen AR bloke etkisinden öte, tümör büyümesinin daha güçlü olarak baskılanmasını sağlamıştır.
- Capivasertib ve abirateron'un PI3K/AKT ile AR yollarının eşzamanlı inhibisyonu, mHSPC'nin iki ana sürücüsünü hedefleyerek ARPI tek başına tedaviye kıyasla PTEN-deficient prostat kanseri olan hastalarda daha büyük bir fayda sağlayabileceği hipotezini doğrulamıştır.
- Ayrıca PTEN-deficient mHSPC'te hormonal terapi ile AR bloke edilmesi, PI3K/AKT yolunu çapraz konuşma yoluyla daha da tetikleyebilir ve bu AKT eksiklikli proliferatif mekanizmasına olan bağımlılığın artmasına yol açabilir.
- Klinik olarak, mCRPC bağlamında AKT inhibitörü ile ARPI'nin birlikte kullanılmasıyla AR ekseninin tek başına inhibasyonuna göre daha iyi etki sağlandığı gösterilmiştir; ancak PTEN-deficient tümörleri için özellikle PTEN-deficiency hastalarına özgü bir popülasyonda bu kombinasyonun karşılaştırmalı çalışmaları rapor edilmemiştir.
- CAPitello-281 (NCT04493853), PTEN defisi olan mHSPC hastalarında capivasertib plus abiraterone ile plasebo plus abiraterone'nin etkinlik ve güvenliğini değerlendirilen Phase III çalışmasıdır.
- CAPitello-281'in birincil analizini (PTEN defisi kesimi $\geq 90\%$) ve tümör biyopsilerinde PTEN eksikliklerinin özellikle daha ileri düzeyde ($\geq 95\%$, $\geq 99\%$, $\geq 100\%$) olan hasta alt gruplarındaki post-hoc keşfi analizlerini sunulmuştur.



Şekil 1. Faz 3 çalışma

SONUÇLAR

- CAPitello-281'de (NCT04493853), PTEN-deficiency'si tespit edilmiş mHSPC olan hastalar (tanısal kesim: hayatta kalan kanserli hücrelerin en az %90'ı, belirli bir sitoplazmik PTEN immünohistokimya boyanmasının olmaması) capivasertib veya plasebo ile birlikte abiraterone, prednizon/prednolon ve androjen baskılama tedavisi (ADT) almıştır (1:1 oranında randomize). Primer sonlanım noktası, araştırmacı tarafından değerlendirilen radyografik progresyonla ilişkili özgürlük süresi (rPFS); genel sağkalım (OS) ise ana ikincil sonlanım noktasıdır.
- PTEN kesim sınırlarının arttırıldığı post-hoc keşifselleştirilmiş alt gruplar da değerlendirilmiştir.
- Geçerli tümör test sonuçları olan hastaların %25.3'ü (1519/6003) PTEN-deficient tümörlere sahipti.
- Randomize edilmiş PTEN-deficient popülasyonda, capivasertib + abiraterone kombinasyonunun rPFS'de istatistiksel olarak anlamlı bir iyileşme gösterdi (n=507, medyan 33.2 ay) karşılık gelen plasebo + abiraterone ile (n=505, 25.7 ay; Hazard Ratio [HR] 0.81, %95 güven aralığı 0.66–0.98, P=0.034). ≥95%, ≥99% ve 100% PTEN kaybı kesimlerine yönelik post-hoc rPFS analizlerinde, capivasertib + abiraterone kolunun kesime göre tutarlı bir performans sergilediği, ancak plasebo + abiraterone kolunun PTEN kaybı derecesi yükseldikçe kademeli olarak daha kötüleştiği ve böylece tedavi etkisinin sayısal olarak belirginleştiği gözlemlendi. Genel popülasyonda, OS için HR (olgunlaşma oranı %26.4) 0.90 (%95 güven aralığı 0.71–1.15), P=0.401 olarak bulundu.
- Capivasertib + abiraterone ile ilişkili en sık advers olaylar (AEs) ishal (51.9%; plasebo + abiraterone'da %8.0), hiperglisemi (38.0%; %12.9) ve döküntü (35.4%; %7.0) idi.
- Bir AE ile ilişkili ölüm sayıları, capivasertib + abiraterone kolunda 36 hasta (%7.2) ve plasebo + abiraterone kolunda 26 hasta (%5.2) olarak rapor edildi.

TARTIŞMA

- Faz III CAPitello-281 çalışması, PTEN-deficient mHSPC hastaları için capivasertib + abiraterone kombinasyonunun plasebo + abiraterone'a kıyasla anlamlı rPFS faydaları sağladığını primer uç noktada gösterdi; medyan rPFS'de yaklaşık 7,5 aylık bir artış gözlemlendi.
- rPFS faydası, öngörülen alt grupların da içinde bulunduğu önceden belirlenen alt gruplarda da tutarlıydı; özellikle hastalığın metastatik hacmiyle ilgili olarak yüksek ve düşük metastatik hacim alt gruplarında da benzer şekilde görüldü.
- Bu bulgular, PI3K/AKT yolunun mHSPC'de klinik olarak geçerli ve uygulanabilir bir hedef olduğunu onaylayan ve PTEN-deficiencyli tümörleri olan hastaların, PI3K/AKT ve AR yollarının çift blokajıyla capivasertib + abiraterone'den fayda sağlayabileceğini gösteren ilk kanıtlar olarak öne çıkmaktadır.
- CAPitello-281'in plasebo + abiraterone kolundaki medyan rPFS'i (25.7 ay), biomarkere göre seçilmemiş yüksek riskli LATITUDE çalışmasının abiraterone kolundaki 33.0 ay medyan rPFS'inden daha kısa olmakla birlikte, CAPitello-281'in risk profiliyle kıyaslandığında yüksek riskli bir popülasyonla karşılaşması nedeniyle tutarlı kalmaktadır. Ayrıca cross-çalışma karşılaştırmalarının sınırlı olduğunu kabul etmekle birlikte, PTEN eksikliği ile tedavi sonuçlarının daha kötüleştiğine dair kanıtlar mevcut literatürle uyumlu olarak desteklenmektedir.

- CAPItello-281'in kontrol kolunun zayıf performansına rağmen, CAPItello-281'de abiraterone ile capivasertib'in eklenmesi, PTEN-deficient tümörlü hastaların 33.2 ay gibi medyan bir progresyon süresi elde etmesine olanak tanımış ve LATITUDE'deki yüksek riskli mHSPC popülasyonundaki abiraterone alan karşılık gelen gruplarla karşılaştırılabilir bir etki göstermiştir.
- İkincil etkinlik uç noktalarından elde edilen sonuçlar da capivasertib + abiraterone kombinasyonunun bu hasta popülasyonunda etkinliğini desteklemektedir. CAPItello-281'de OS verileri bu ara analizde olgunlaşmamıştı (olgunlaşma %26.4); Capivasertib + abiraterone kolunda 129 ölüm (%25.4) ve plasebo + abiraterone kolunda 138 ölüm (%27.3) görüldü. Yaklaşık 522 ölüm gerçekleşene kadar (yaklaşık %52 olgunlaşma) OS'nin nihai analizi yapılacaktır.
- Klinikte, mHSPC erkeklerinde kısıtlayıcı progresyon gelişimiyle tedavi değişikliği sıklıkla PSA progresyonu veya semptomatik iskelet olaylarına dayanır. Bu nedenle capivasertib + abiraterone'in TTCR, TTPSA ve SSE-FS gibi klinik olarak ilgili uç noktalarda elde ettiği sayısal yararlar, hastalar için hormon hassiyetinin uzatılması ve sonraki tedavi gerekliliğinin geciktirilmesi açısından gerçek fayda sağlar.
- PTEN-deficient mHSPC'nin kötü prognostisi, bu hastaların standart AR inhibisyonuyla birlikte tedavi yoğunlaştırılmasından fayda görebileceğini düşündürmektedir. Yoğunlaştırma seçenekleri arasında capivasertib ile hedefe yönelik tedavi (CAPItello-281 verilerine dayanarak) veya docetaxel gibi kemoterapi yer alabilir. ADT, ARPI ve docetaxel üçlü tedavisi, PTEN-deficient tümörlerde özel olarak incelenmemiş olmakla birlikte PEACE1 ve ARASENS çalışmaları ile ENZAMET'in bir alt grubu analizi sonrası, ARPI sonrası çoğunlukla iki temel çalışma ve bazı hasta alt grupları için kemoterapinin gözetilen bir tedavi seçeneği olarak uygulanabilir hale gelmiştir.
- CAPItello-281 süresince iki temel çalışma, biomarkere göre seçilmemiş mHSPC'de ARPI'nin docetaxel + ADT'ye eklenmesiyle OS faydası sağladığını bildirmiştir. Ancak bu iki temel çalışmada da her iki kol da docetaxel aldı ve PTEN-deficiency popülasyonu için capivasertib'in docetaxel'e karşı artan yoğunlaştırılmasının göreceli yararı bilinmemektedir.
- CAPItello-281'de, tedaviye randomize edilen tüm hastalar merkezi IHC testiyle PTEN-deficiency için $\geq 90\%$ eşik değeri kullanılarak prospektif olarak belirlenmiştir. Ardından keşif analizleri için $\geq 95\%$, $\geq 99\%$ ve 100% eşik değerleri seçilerek kullanıldı; çünkü bunlar literatürde daha uygulanabilir klinik skor eşik değerleri olarak kabul edilmiştir.
- PTEN durumunu değerlendirmek için çeşitli yöntemler kullanılmıştır; bunlar arasında ileri genomik dizi (NGS), floresan in situ hibridizasyonu (FISH) ve IHC bulunur; bazı çalışmalarda tutarsız sonuçlar bildirilmiştir.
- Örneğin, PTEN geninin FISH veya NGS ile genomik analizleri, kayba bağlı olmayan faktörlerden (metilasyon, mikrosRNA, alt klon varyantları, pseudojen ifadeleri vb.) kaynaklanan PTEN kaybını küçümseyebilir. Benzer şekilde, protein seviyesinde PTEN kaybını ölçen IHC testi de numune kalitesi, antikor konsantrasyonu ve protein korunumu gibi biyolojik olmayan faktörlerden etkilenebilir. Ayrıca PTEN durumunu sınıflandırmada kullanılan kriterler uyum üzerinde etkilidir. IHC tabanlı analizler, diğer yöntemlerle karşılaştırıldığında test hatası oranlarını azaltma, daha hızlı sonuç verme ve maliyet açısından avantaj sağlar; ayrıca tümördeki protein kaybı derecesini değerlendirmeyi mümkün kılar ve PTEN eksikliği değerlendirmesinde diğer klinik çalışmalarda da kullanılmıştır.

- CAPitello-281 için PTEN-defisitesi tanımlamasında $\geq 90\%$ PTEN proteininin kaybı IHC kesitine dayalı olarak seçilmiştir; bu eşik değer, mHSPC'de PTEN kaybını gösteren tümörlerin büyük çoğunluğunun NGS ile PTEN kaybını gösterdiği literatürdeki verilerle uyumludur. CAPitello-281 süresince, PTEN kaybı oranında artışla kombinasyonun tedavi etkisini artırdığını gösteren Phase 3 IPATential150 çalışması, PTEN eksikliğinin $\geq 100\%$ 'e kadar artan derecelerde de etkisini gösterdiğini bildirmiştir. Bu bulgu, AKT inhibitörü ile ARPI'nin mHSPC bağlamında benzer bir gradyanla etkili olabileceği hipotezini güçlendirmiştir.
- CAPitello-281 verileri üzerinde yapılan post-hoc keşif analizlerinde, tümör PTEN defisi dereceleri arttıkça kontrol kolunun prognozunun kötüleştiği ve capivasertib'un abiraterone'e eklenmesinin tedavi etkisinin arttığı yönünde açık bir eğilim gözlemlendi. Etkinlikteki bu iyileşme, PTEN-deficiency derecesi ne olursa olsun capivasertib'in rPFS'yi anlamlı biçimde iyileştirmesiyle ilişkilendirildi; örneğin $\geq 90\%$ PTEN kaybı grubunda plasebo + abiraterone'un medyan rPFS'i 25.7 aydan 100% PTEN kaybı grubunda 22.1 aya geriledi. Bu etkiler, OS ve TTCR (veya SSE-FS) gibi ikincil uç noktalarda da görüldü (Şekil 3b ve Ek Şekiller 426 S4–S7).
- Mekanyetik olarak, ya AR sinyalleşme eksilmesiyle tedavi gören tümörlerde, PTEN-deficiencyli tümör hücrelerinin AKT inhibitörlerinden fayda sağlayabildiğini gösteren prelinik prostat kanseri modellerindeki göstergeler, PTEN defisi olan tümörlerin AR bloke edildiğinde AKT inhibisyonundan fayda sağlama potansiyelinin olduğunu ortaya koymuştur.
- Bu çalışmada PTEN-deficiency'si tespit edilmiş mHSPC olan hastalar (tanısal kesim: hayatta kalan kanserli hücrelerin en az $\geq 90\%$ 'i, belirli bir sitoplazmik PTEN immünohistokimya boyaması olmaması) capivasertib veya plasebo ile birlikte abiraterone, prednizon/prednolon ve androjen baskılanması tedavisi (ADT) aldı (1:1 randomizasyon). Primer uç nokta, araştırmacı tarafından değerlendirilen radyografik progresyonla ilişkili özgürlük süresi (rPFS); genel sağkalım (OS) ise birincil ikincil uç nokta olarak belirlendi. PTEN kesim sınırlarının artırıldığı post-hoc keşifsel alt gruplar da değerlendirildi. Geçerli tümör test sonuçlarına sahip hastaların $\geq 25.3\%$ 'ü (1519/6003) PTEN-deficient tümörlere sahipti. Randomize PTEN-deficient popülasyonda capivasertib + abiraterone kombinasyonunun rPFS'de istatistiksel olarak anlamlı bir iyileşme gösterdi (n=507, medyan 33.2 ay) karşılık gelen plasebo + abiraterone ile (n=505, 25.7 ay; Hazard Ratio [HR] 0.81, $\geq 95\%$ güven aralığı 0.66–0.98, P=0.034). $\geq 95\%$, $\geq 99\%$ ve 100% PTEN kaybı kesimlerine yönelik post-hoc rPFS analizlerinde, capivasertib + abiraterone kolunun kesime göre tutarlı bir performans sergilediği, ancak plasebo + abiraterone kolunun PTEN kaybı derecesi yükseldikçe kademeli olarak daha kötüleştiği ve böylece tedavi etkisinin sayısal olarak belirginleştiği gözlemlendi. Genel popülasyonda OS için HR (olgunlaşma oranı $\geq 26.4\%$) 0.90 ($\geq 95\%$ güven aralığı 0.71–1.15), P=0.401 olarak bulundu.
- Capivasertib + abiraterone ile ilişkili en sık advers olaylar (AEs) ishal (51.9% ; plasebo + abiraterone'da 8.0%), hiperglisemi (38.0% ; 12.9%) ve döküntü (35.4% ; 7.0%) idi. Bir AE ile ilişkili ölüm sayıları, capivasertib + abiraterone kolunda 36 hasta (7.2%) ve plasebo + abiraterone kolunda 26 hasta (5.2%) olarak rapor edildi.

- Faz III CAPItello-281 çalışması, PTEN-deficient mHSPC hastaları için capivasertib + abiraterone'in plasebo + abiraterone'e kıyasla anlamlı rPFS faydası sağladığını primer uç noktada gösterdi; medyan rPFS'de yaklaşık 7,5 aylık bir artış kaydedildi. rPFS faydası, önceden belirlenen alt grupların da içinde bulunduğu alt gruplarda tutarlıydı; özellikle metastatik hacmin yüksek ve düşük olması durumuna göre analizler de benzer sonuçları gösterdi. Bu bulgular, PI3K/AKT yolunun mHSPC'de klinik olarak geçerli ve uygulanabilir bir hedef olduğunu onaylayan ve PTEN-deficiencyli tümörleri olan hastaların, PI3K/AKT ve AR yollarının çift blokajıyla capivasertib + abiraterone'den fayda sağlayabileceğini gösteren ilk kanıtlar olarak öne çıkmaktadır.
- CAPItello-281'in plasebo + abiraterone kolundaki medyan rPFS'i (25.7 ay), biomarkere göre seçilmemiş yüksek riskli LATITUDE çalışmasının abiraterone kolundaki 33.0 ay medyan rPFS'inden daha kısa olmakla birlikte, CAPItello-281'nin risk profiliyle karşılaştırıldığında yüksek riskli bir popülasyonla karşılaşması nedeniyle tutarlı kalmaktadır. Çalışmalar arası karşılaştırmaların sınırlı olduğunu kabul etmekle birlikte, PTEN eksikliği ile tedavi sonuçlarının daha kötüleştiğine dair kanıtlar mevcut literatürle uyumlu olarak desteklenmektedir.
- CAPItello-281'in kontrol kolunun kötü performansına rağmen, CAPItello-281'de abiraterone ile capivasertib'in eklenmesi, PTEN-deficient tümörlü hastaların 33.2 ay gibi medyan bir progresyon süresi elde etmesine olanak tanımış ve LATITUDE'deki yüksek riskli mHSPC popülasyonundaki abiraterone alan karşı gruplarla karşılaştırılabilir bir etki göstermiştir.
- İkincil uç noktalardan elde edilen sonuçlar da capivasertib + abiraterone kombinasyonunun bu hasta popülasyonundaki etkinliğini desteklemektedir. OS verileri bu ara analizde olgunlaşmamıştı (olgunlaşma %26.4); Capivasertib + abiraterone kolunda 129 ölüm (%25.4) ve plasebo + abiraterone kolunda 138 ölüm (%27.3) gözlemlendi. Nihai analiz kabaca 522 ölüm gerçekleşene kadar yapılacaktır (yaklaşık %52 olgunlaşma).
- Klinik uygulamada, mHSPC erkeklerinde kısıtlayıcı progresyon gelişmesiyle tedavi değişikliği sıklıkla PSA progresyonu veya semptomatik iskelet olaylarına dayanır. Bu nedenle capivasertib + abiraterone'in TTCR, TTPSA ve SSE-FS gibi klinik olarak ilgili uç noktalarda elde ettiği sayısal faydalar, hastaların hormonal hassiyetinin uzatılması ve sonraki tedavi gerekliliğinin geciktirilmesi açısından gerçek fayda sağlar.
- PTEN-deficient mHSPC'nin kötü prognostisi, bu hastaların standart AR inhibisyonuyla birlikte tedavi yoğunlaştırılmasından fayda görebileceğini düşündürmektedir. Yoğunlaştırma seçenekleri arasında capivasertib ile hedefe yönelik tedavi (CAPItello-281 verilerine dayanarak) veya docetaxel gibi kemoterapi yer alabilir. ADT, ARPI ve docetaxel üçlü tedavisi, PTEN-deficient tümörlerde özel olarak incelenmemiş olmakla birlikte PEACE1 ve ARASENS çalışmalarının bulguları ile ENZAMET'in bir alt grubu analizleri sonrası, ARPI sonrası çoğunlukla iki temel çalışma kapsamında kemoterapinin toleransını gözeten bir tedavi seçeneği olarak uygulanabilir hale gelmiştir.
- CAPItello-281 süresince iki temel çalışma, biomarkere göre seçilmemiş mHSPC'de ARPI'nin docetaxel + ADT'ye eklenmesiyle OS faydası sağladığını bildirmiştir. Ancak bu iki çalışmada da her iki kol da docetaxel almıştır ve PTEN-deficiency popülasyonu için capivasertib'in docetaxel'e karşı artan yoğunlaştırmasının göreceli yararı bilinmemektedir.

- CAPItello-281'de, tedaviye randomize edilen tüm hastalar prospektif olarak merkezi IHC testiyle PTEN-deficiency için $\geq 90\%$ eşik değeri kullanılarak belirlenmiştir. Ardından keşif analizleri için $\geq 95\%$, $\geq 99\%$ ve 100% eşik değerleri seçilerek kullanılmıştır; çünkü bunlar literatürde daha uygulanabilir klinik skor eşik değerleri olarak kabul edilmiştir. PTEN durumunu değerlendirmek için çeşitli yöntemler kullanılmıştır; bunlar arasında ileri genomik dizileme (NGS), floresan in situ hibridizasyonu (FISH) ve IHC bulunur; bazı çalışmalarda tutarsız sonuçlar bildirilmiştir. Örneğin, PTEN geninin FISH veya NGS ile genomik analizleri, kayba bağlı olmayan faktörlerden (metilasyon, mikroRNA, alt klon varyantları, pseudojen ifade) kaynaklanan PTEN kaybını küçümseyebilir. Benzer şekilde protein seviyesinde PTEN kaybını ölçen IHC testi de numune kalitesi, antikor konsantrasyonu ve protein korunumu gibi biyolojik olmayan faktörlerden etkilenebilir. Ayrıca PTEN durumunu sınıflandırmada kullanılan kriterler uyum üzerinde etkilidir. IHC tabanlı analizler, test hatası oranlarını azaltma, daha hızlı sonuç verme ve maliyet açısından avantaj sağlar; ayrıca tümördeki PTEN kaybı derecesini değerlendirmeyi mümkün kılar ve PTEN eksikliği değerlendirmesinde diğer klinik çalışmalarda da kullanılmıştır.
- CAPItello-281 için PTEN-defisitesi tanımlamasında $\geq 90\%$ PTEN proteininin kaybı IHC kesitine dayalı olarak seçilmiştir; bu eşik değer, mHSPC'de PTEN kaybını gösteren tümörlerin NGS ile PTEN kaybını gösterdiği literatürdeki verilerle uyumludur. CAPItello-281 süresince, PTEN kaybı oranında artışla kombinasyonun tedavi etkisini artırdığını gösteren Phase 3 IPATential150 çalışması, PTEN eksikliğinin $\%100$ 'e kadar artan derecelerde de etkisini bildirmiştir. Bu bulgu, AKT inhibitörü ile ARPI'nin mHSPC bağlamında benzer bir gradyanla etkili olabileceği hipotezini güçlendirmiştir.
- CAPItello-281 verileri üzerinde yapılan post-hoc keşif analizlerinde, tümör PTEN defisi dereceleri arttıkça kontrol kolunun prognozunun kötüleştiği ve capivasertib'in abiraterone'e eklenmesinin tedavi etkisinin arttığı yönünde açık bir eğilim gözlemlendi. Etkinlikteki bu iyileşme, PTEN-deficiency derecesi ne olursa olsun capivasertib'in rPFS'yi anlamlı biçimde iyileştirmesiyle ilişkilendirildi; örneğin $\geq 90\%$ PTEN kaybı grubunda plasebo + abiraterone'un medyan rPFS'i 25.7 aydan 100% PTEN kaybı grubunda 22.1 aya geriledi. Bu etkiler, OS ve TTCR (veya SSE-FS) gibi ikincil uç noktalarda da görüldü. Mekanizm düzeyinde, AR sinyalleşme eksiliğinde tedavi gören tümörlerde yalnızca PTEN-defisi hücrelerin AKT inhibitörlerinden fayda gördüğünü gösteren prelinik prostat kanseri modellerinin bulguları, AR bloke edildiğinde AKT inhibisyonundan fayda sağlama potansiyelini destekler niteliktedir.



www.targed.org.tr