

Atezolizumab plus bevacizumab and chemotherapy for metastatic, persistent, or recurrent cervical cancer (BEATcc): a randomised, open-label, phase 3 trial

Oaknin A., Gladieff L., Martínez-García J. i wsp.
Lancet, 2024; 403: 31–43

Na podstawie badania GOG240 za standard leczenia pierwszej linii rozlanego lub nawrotowego raka szyjki macicy uznano chemioterapię w połączeniu z leczeniem bewacyzumabem. Celem badania BEATcc (ENGOT-Cx10-GEICO 68-C-JGOG1084-GOG-3030) była ocena dołączenia inhibitora punktów kontrolnych układu odpornościowego do standardowego leczenia.

Metoda. W otwartym badaniu III fazy, prowadzonym w 92 ośrodkach w Europie, Japonii i USA wzięły udział chore na wcześniej nieleczonego, niekwalifikującego się do leczenia operacyjnego lub radioterapii, mierzalnego, rozlanego (IVB), przetrwałego lub nawrotowego raka szyjki macicy. Uczestniczki badania przydzielano losowo (w stosunku 1:1) do standardowego leczenia (cisplatyna 50 mg/m² lub karboplatyna AUC 5, paklitaksel 175 mg/m² i bewacyzumab 15 mg/kg mc. podawane w 1. dniu każdego 3-tygodniowego cyklu) w połączeniu z atezolizumabem (1200 mg) lub bez niego. Leczenie kontynuowano do wystąpienia progresji choroby, nieakceptowalnej toksyczności, lub wycofania przez chorą zgody na udział w leczeniu albo do zgonu. Czynniki stratyfikacji podczas randomizacji były: wcześniejsza radiochemioterapia (tak vs. nie), charakterystyka histologiczna nowotworu (rak płaskonabłonkowy vs. rak gruczołowy, w tym rak gruczołowo-płaskonabłonkowy) oraz rodzaj zastosowanego związku platyny (cisplatyna vs. karboplatyna). Pierwszorzędowymi punktami końcowymi były: przeżywalność wolna od progresji oceniona przez badaczy zgodnie z kryteriami odpowiedzi na leczenie RECIST w wersji 1.1 oraz przeżywalność całkowita w grupie zgodnej z zamiarem leczenia.

Wyniki. Od 8 października 2018 roku do 20 sierpnia 2021 roku 410 spośród 519 chorych włączono do badania. Mediana przeżycia wolnego od progresji wynosiła 13,7 miesiąca (95% przedział ufności [confidence interval – CI] 12,3–16,6) w grupie otrzymującej atezolizumab oraz 10,4 miesiąca (9,7–11,7) w grupie leczonej standardowo (współczynnik ryzyka [hazard ratio – HR] = 0,62 [95% CI 0,49–0,78]; p < 0,0001); w analizie częściowej mediana całkowitego przeżycia wynosiła odpowiednio 32,1 miesiąca (95% CI 25,3–36,8) w porównaniu z 22,8 miesiąca (20,3–28,0) (HR 0,68 [95% CI 0,52–0,88]; p = 0,0046). U 79% chorych z grupy badanej i u 75% chorych

leczonych standardowo wystąpiły działania niepożądane 3. lub wyższego stopnia. Biegunka, ból stawów, gorączka i wysypka stopnia 1. –2. częściej występowały u leczonych przy użyciu atezolizumabu.

Wnioski. Dodanie atezolizumabu do standardowego leczenia (bewacyzumabem z chemioterapią opartą na związkach platyny) u chorych na rozlanego, przetrwałego lub nawracającego raka szyjki macicy znacząco wydłużyło przeżycie wolne od progresji oraz przeżycie całkowite i powinno być brane pod uwagę jako nowa możliwość leczenia pierwszej linii.

Standard-of-care systemic therapy with or without stereotactic body radiotherapy in patients with oligoprogressive breast cancer or non-small-cell lung cancer (Consolidative Use of Radiotherapy to Block [CURB] oligoprogression): an open-label, randomised, controlled, phase 2 study

Tsai C., Yang J., Shaverdian N. i wsp.
Lancet, 2024; 403: 171–182

U większości chorych na rozlane nowotwory ostatecznie rozwija się oporność na leczenie systemowe, a u niektórych występuje ograniczona progresja choroby (tzw. oligoprogresja). Celem badania była ocena wpływu radioterapii stereotaktycznej (*stereotactic body radiotherapy* – SBRT) na obszar powiększających się zmian na poprawę wyników leczenia w tej grupie chorych.

Metoda. Przeprowadzono otwarte, badanie II fazy z randomizacją i grupą kontrolną, dotyczące skuteczności SBRT u chorych na rozlanego raka piersi lub niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP), u których po co najmniej jednej linii leczenia systemowego doszło do oligoprogresji, czyli wystąpienia pięciu lub mniej postępujących zmian widocznych w badaniach PET-TK lub TK. Chorych w wieku 18 lat lub starszych, z centrum onkologicznego trzeciego stopnia referencyjności w Nowym Jorku (NY, USA) oraz z sześciu centrów regionalnych w stanach Nowy Jork i New Jersey, przydzielono losowo (w stosunku 1:1) do standardowej opieki (grupa standardowej opieki) lub dodatkowo (poza standardową opieką) do stosowania SBRT (grupa SBRT). Chorych stratyfikowano według liczby przerzutów z progresją, obecności receptorów lub mutacji kierujących, rozpoznanego nowotworu i rodzaju wcześniejszego leczenia systemowego. Pierwszorzędowym punktem końcowym była przeżywalność wolna od progresji, oceniana do 12 miesięcy. Przeprowadzono wcześniej określoną analizę

pierwszorzędownego punktu końcowego w podgrupach, według miejsca występowania choroby. Wszystkie analizy przeprowadzono w grupie zgodnej z zamiarem leczenia.

Wyniki. Od 1 stycznia 2019 roku do 31 lipca 2021 roku 106 chorych przydzielono losowo do standardowej opieki (n = 51; 23 chorych na raka piersi i 28 chorych na NDRP) lub do SBRT w połączeniu ze standardową opieką (n = 55; 24 chorych na raka piersi i 31 chorych na NDRP). U 16 spośród 47 chorych na raka piersi (34%) występował rak potrójnie ujemny, a u 51 spośród 59 chorych na NDRP (86%) nie stwierdzono żadnej mutacji kierującej umożliwiającej zastosowanie leczenia celowanego. Badanie zostało zamknięte przed osiągnięciem docelowej wielkości próby, po spełnieniu pierwszorzędownego punktu skuteczności podczas wcześniej zaplanowanej analizy pośredniej. Mediana obserwacji wynosiła 11,6 miesiąca w przypadku chorych w grupie standardowej opieki i 12,1 miesiąca dla chorych w grupie SBRT. Mediana przeżycia wolnego od progresji wyniosła 3,2 miesiąca (95% CI 2,0–4,5) wśród chorych w grupie standardowej opieki oraz 7,2 miesiąca (4,5–10,0) dla chorych z grupy SBRT (współczynnik ryzyka [HR] 0,53, 95% CI 0,35–0,81; p = 0,0035). Wśród chorych na NDRP mediana przeżycia wolnego od progresji była wyższa w grupie SBRT w porównaniu z chorymi poddanymi wyłącznie standardowej opiece (10,0 miesiąca [7,2–nie osiągnięto] w porównaniu z 2,2 miesiąca [95% CI 2,0–4,5]; HR 0,41, 95% CI 0,22–0,75; p = 0,0039), ale nie stwierdzono różnicy wśród chorych na raka piersi (4,4 miesiąca [2,5–8,7] w porównaniu z 4,2 miesiąca [1,8–5,5]; 0,78, 0,43–1,43; p = 0,43). U 21 chorych (41%) z grupy standardowej opieki i u 34 chorych (62%) z grupy SBRT wystąpiły działania niepożądane co najmniej 2. stopnia. U dziewięciu chorych (16%) w grupie SBRT stwierdzono toksyczność co najmniej 2. stopnia związaną z napromienianiem, w tym chorobę refluksową przełyku, zaostrzenie bólu, popromienne zapalenie płuc, uszkodzenie splotu ramiennego i obniżenie parametrów morfotycznych krwi.

Wnioski. Dołączenie SBRT do standardowej opieki wydłużyło czas wolny od progresji w porównaniu z wyłącznie standardową opieką. Oligoprogresję u chorych na rozsialego NDRP można skutecznie leczyć za pomocą SBRT, i takie postępowanie doprowadziło do ponad czterokrotnego wydłużenia przeżycia wolnego od progresji w porównaniu do wyłącznie standardowej opieki. Nie zaobserwowano takiej korzyści u chorych na rozsialego raka piersi. Konieczne są dalsze badania w celu potwierdzenia tych wyników i zrozumienia różnic w korzyściach.

Neoadjuvant and adjuvant pembrolizumab plus chemotherapy in locally advanced gastric or gastro-oesophageal cancer (KEYNOTE-585): an interim analysis of the multicentre, double-blind, randomised phase 3 study

Shitara K., Rha S., Wyrwicz L. i wsp.

Lancet Oncol., 2024; 25: 212–224

Korzyść z połączenia chemioterapii przedoperacyjnej i uzupełniającej oraz zastosowania blokady punktów kontrolnych układu odpornościowego u chorych na miejscowo zaawansowanego, operacyjnego raka żołądka lub połączenia przełykowo-żołądkowego jest nieznaną. Oceniono aktywność przeciwnowotworową przedoperacyjnego i uzupełniającego leczenia pembrolizumabem w połączeniu z chemioterapią w tej grupie chorych.

Metoda. Wieloośrodkowe, podwójnie zaślepienie badanie III fazy z randomizacją i grupą kontrolną otrzymującą placebo, KEYNOTE-585, przeprowadzono w 143 ośrodkach medycznych w 24 krajach. Chorych (w wieku co najmniej 18 lat) na nieleczonego, miejscowo zaawansowanego, operacyjnego raka żołądka lub połączenia przełykowo-żołądkowego w stanie sprawności 0–1 według Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) przydzielono losowo (1:1) do przedoperacyjnego leczenia pembrolizumabem w dawce 200 mg dożylnie lub do otrzymywania placebo (sól fizjologiczna) w połączeniu z chemioterapią z użyciem cisplatyny (główna grupa). Leki podawano co 3 tygodnie (3 cykle). Po zabiegu operacyjnym chorzy otrzymywali uzupełniająco – odpowiednio – pembrolizumab lub placebo w połączeniu z chemioterapią (3 cykle), a następnie kontynuowali pembrolizumab lub placebo (11 cykli). W małej grupie chorych przydzielono losowo (w stosunku 1:1) do otrzymywania pembrolizumabu lub placebo w połączeniu z chemioterapią zawierającą fluorouracyl, docetaksel i oksaliplatynę (grupa FLOT) co 2 tygodnie (4 cykle), a po zabiegu uzupełniająco pembrolizumab lub placebo w połączeniu z FLOT (4 cykle), po czym następnie uzupełniająco pembrolizumab lub placebo (11 cykli). Chorych stratyfikowano według regionu geograficznego, stopnia zaawansowania nowotworu i podstawowego schematu chemioterapii. Pierwszorzędownym punktem końcowym była całkowita odpowiedź patologiczna (oceniona centralnie), przeżycie wolne od zdarzeń (ocenione przez badacza), całkowite przeżycie w grupie zgodnej z zamiarem leczenia, a także bezpieczeństwo oceniane u wszystkich

chorych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leczenia przyjętego w badaniu.

Wyniki. Od 9 października 2017 roku do 25 stycznia 2021 roku spośród 1254 przebadanych chorych, 804 przydzielono losowo do głównej grupy stosującej chemioterapię zawierającą cisplatynę, w tym 402 stosowało ją w połączeniu z pembrolizumabem, a kolejnych 402 z placebo. 203 chorych włączono do grupy otrzymującej FLOT, w tym 100 z pembrolizumabem i 103 z placebo. W głównej grupie 804 chorych 72% stanowili mężczyźni (575 chorych), a 28% – kobiety (229 chorych). W tej grupie po medianie obserwacji wynoszącej 47,7 miesiąca (IQR 38,0–54,8) pembrolizumab okazał się skuteczniejszy niż placebo pod względem uzyskania całkowitych odpowiedzi patologicznych (52 [12,9%; 95% CI 9,8–16,6] spośród 402 vs. 8 [2,0%; 0,9–3,9] spośród 402; różnica 10,9%, 95% CI 7,5–14,8; $p < 0,00001$). Mediana przeżycia wolnego od zdarzeń była dłuższa dla leczonych pembrolizumabem w porównaniu z otrzymującymi placebo (44,4 miesiąca, 95% CI 33,0–nie osiągnięto vs. 25,3 miesiąca, 20,6–33,9; współczynnik ryzyka [HR] 0,81, 95% CI 0,67–0,99; $p = 0,0198$), ale nie osiągnęła progu znamienności ($p = 0,0178$). Mediana całkowitego przeżycia wynosiła 60,7 miesiąca (95% CI 51,5–nie osiągnięto) w grupie otrzymującej pembrolizumab w porównaniu do 58,0 miesiąca (41,5–nie osiągnięto) w grupie otrzymującej placebo (HR 0,90, 95% CI 0,73–1,12; $p = 0,174$). Poważne działania niepożądane z dowolnej przyczyny – stopnia 3. lub wyższego – wystąpiły u 312 spośród 399 chorych (78%) w grupie otrzymującej pembrolizumab oraz u 297 spośród 400 chorych (74%) w grupie otrzymującej placebo; najczęściej występowały nudności (240 [60%] vs. 247 [62%]), niedokrwistość (168 [42%] vs. 158 [40%]) oraz utrata apetytu (163 [41%] vs. 172 [43%]). Poważne działania niepożądane związane z leczeniem zgłoszono odpowiednio u 102 (26%) oraz 97 (24%) chorych. Działania niepożądane związane z leczeniem, które doprowadziły do zgonu, wystąpiły u czterech chorych (1%) w grupie otrzymującej pembrolizumab (niedokrwienie śródmiaższowe, zapalenie płuc, utrata apetytu oraz ostre uszkodzenie nerek) oraz u dwóch (<1%) w grupie otrzymującej placebo (wstrząs septyczny oraz zapalenie jelita grubego).

Wnioski. Chociaż dołączenie okołooperacyjnie stosowanego pembrolizumabu do chemioterapii wiązało się z wyższym udziałem całkowitych odpowiedzi patologicznych, nie przełożyło się to na znamienne wydłużenie przeżycia wolnego od zdarzeń u chorych na nieleczzonego, miejscowo zaawansowanego, operacyjnego raka żołądka lub połączenia przełykowo-żołądkowego w porównaniu z placebo.

Nivolumab plus gemcitabine-cisplatin in advanced urothelial carcinoma

van der Heijden M.S., Sonpavde G., Powles T i wsp.
N. Engl. J. Med., 2023; 389: 1778–1789

Żaden z nowych leków, dodany do chemioterapii pierwszej linii zawierającej cisplatynę, nie wydłużył czasu całkowitego przeżycia chorych na nieresekcyjnego lub rozsianego raka z przejściowego nabłonka dróg moczowych.

Metoda. Przeprowadzono międzynarodowe otwarte badanie III fazy z udziałem chorych na wcześniej nieleczzonego, nieresekcyjnego lub rozsianego raka z przejściowego nabłonka dróg moczowych. Uczestników przydzielono losowo do grupy otrzymującej niwolumab (w dawce 360 mg dożylnie) w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną co 3 tygodnie, do 6 cykli, a następnie niwolumab (w dawce 480 mg) co 4 tygodnie do 2 lat lub do grupy otrzymującej gemcytabinę z cisplatyną co 3 tygodnie, do 6 cykli. Pierwszorzędowymi punktami końcowymi były: czas całkowitego przeżycia i czas wolny od progresji. Ocena obiektywnej odpowiedzi i bezpieczeństwa miały charakter eksploracyjny.

Wyniki. Do leczenia przydzielono losowo łącznie 608 chorych (304 w każdej grupie). Mediana czasu obserwacji wyniosła 33,6 miesiąca. Czas całkowitego przeżycia był dłuższy dla leczonych z użyciem niwolumabu w porównaniu z poddawanymi wyłącznie chemioterapii (HR zgonu 0,78; 95% CI 0,63–0,96; $p = 0,02$), mediana wyniosła odpowiednio 21,7 miesiąca (95% CI 18,6–26,4) w porównaniu z 18,9 miesiąca (95% CI 14,7–22,4). Również czas wolny od progresji był dłuższy w grupie leczonych z użyciem niwolumabu w porównaniu z poddawanymi wyłącznie chemioterapii (HR progresji lub zgonu 0,72; 95% CI 0,59–0,88; $p = 0,001$), mediana wyniosła odpowiednio 7,9 miesiąca i 7,6 miesiąca. Odsetek 12-miesięcznych przeżyć wolnych od progresji wyniósł odpowiednio 34,2% i 21,8%. Udział ogólnych obiektywnych odpowiedzi wyniósł 57,6% (odpowiedź całkowita 21,7%) wśród leczonych w sposób skojarzony i 43,1% (odpowiedź całkowita 11,8%) w grupie poddanych wyłącznie chemioterapii. Mediana czasu trwania całkowitej odpowiedzi wyniosła 37,1 miesiąca dla leczonych przy użyciu niwolumabu i 13,2 miesiąca w grupie poddanych wyłącznie chemioterapii. Zdarzenia niepożądane 3. lub wyższego stopnia wystąpiły odpowiednio u 61,8% i 51,7% chorych.

Wnioski. Wyniki leczenia niwolumabem w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną chorych na wcześniej nieleczzonego zaawansowanego raka z przejściowego nabłonka dróg moczowych były znamienne lepsze w porównaniu z uzyskanymi po zastosowaniu wyłącznie chemioterapii.

Erdaftynib or chemotherapy in advanced or metastatic urothelial carcinoma

Loriot Y., Matsubara N., Se Hoon Park S.H. i wsp.

N. Engl. J. Med., 2023; 389: 1961–1971

Erdaftynib jest inhibitorem receptora czynnika wzrostu fibroblastów (*fibroblast growth factor receptor* – FGFR) stosowanym u dorosłych chorych na miejscowo zaawansowanego lub rozlanego raka z nabłonka przejściowego dróg moczowych, z wybranymi zaburzeniami *FGFR 3/2*, u których doszło do progresji po wcześniejszej chemioterapii zawierającej związku platyny. Wciąż niejasna pozostaje skuteczność erdaftynibu u chorych na rozlanego raka z nabłonka przejściowego dróg moczowych, z zaburzeniami *FGFR*, u których wystąpiła progresja w trakcie lub po leczeniu inhibitorami punktów kontrolnych układu odpornościowego (anty-PD-1 lub anty-PD-L1).

Metoda. Przeprowadzono badanie III fazy oceniające skuteczność erdaftynibu u chorych na rozlanego raka z nabłonka przejściowego dróg moczowych, z wybranymi zaburzeniami *FGFR 3/2*, u których doszło do progresji po jednej lub dwóch liniach leczenia, obejmujących leczenie anty-PD-1 lub anty-PD-L1 w porównaniu z chemioterapią. Chorych przydzielono losowo (w stosunku 1:1) do grupy otrzymującej erdaftynib lub zastosowano wybraną przez badacza chemioterapię (docetaksel lub winflunina). Pierwszorzędownym punktem końcowym był czas całkowitego przeżycia.

Wyniki. Spośród 266 chorych przydzielonych losowo do leczenia 136 włączono do grupy otrzymującej erdaftynib, a 130 do grupy poddawanej chemioterapii. Mediana czasu obserwacji wyniosła 15,9 miesiąca. Mediana czasu całkowitego przeżycia była znamienne dłuższa dla leczonych erdaftynibem w porównaniu z poddanymi chemioterapii (12,1 miesiąca w porównaniu z 7,8 miesiąca; HR zgonu 0,64; 95% CI 0,47–0,88; $p = 0,005$). Mediana czasu wolnego od progresji również była dłuższa dla leczonych erdaftynibem w porównaniu z poddanymi chemioterapii (5,6 miesiąca w porównaniu do 2,7 miesiąca; HR progresji lub zgonu 0,58; 95% CI 0,44–0,78; $p < 0,001$). Częstość występowania zdarzeń niepożądanych stopnia 3. lub 4. związanych z leczeniem była podobna w obu grupach (45,9% w grupie otrzymującej erdaftynib i 46,4% w grupie chemioterapii). Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem prowadzące do zgonu występowały rzadziej u chorych otrzymujących erdaftynib w porównaniu z poddanymi chemioterapii (u 0,7% vs. 5,4% chorych).

Wnioski. Leczenie erdaftynibem znamienne wydłużyło czas całkowitego przeżycia chorych na rozlanego raka z nabłonka przejściowego dróg moczowych, z zaburzeniami *FGFR*, po wcześniejszym leczeniu anty-PD-1 lub anty-PD-L1 w porównaniu z chemioterapią.

Amivantamab plus chemotherapy in NSCLC with EGFR exon 20 insertions

Zhou C., Tang K.-J., Byoung Chul Cho B.C. i wsp.

N. Engl. J. Med., 2023; 389: 2039–2051

Amiwantamab został zatwierdzony do leczenia chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) z insercją w eksonie 20. receptora naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR), u których doszło do progresji choroby w trakcie lub po chemioterapii zawierającej pochodne platyny. Badanie I fazy potwierdziło bezpieczeństwo stosowania i działanie przeciwnowotworowe amiwantamabu w skojarzeniu z karboplatiną i pemetreksedem.

Metoda. Przeprowadzono międzynarodowe, badanie III fazy z randomizacją z udziałem chorych na zaawansowanego NDRP z insercją w eksonie 20. *EGFR*, którzy nie przeszli wcześniej leczenia systemowego. Uczestników badania przydzielono (w stosunku 1:1) do grupy otrzymującej dożylnie amiwantamab w skojarzeniu z chemioterapią lub do grupy poddawanej wyłącznie chemioterapii. Pierwszorzędownym punktem końcowym był czas wolny od progresji oceniony na podstawie zaślepionego przeglądu przez centralną niezależną komisję. Chorzy z ramienia chemioterapii, u których doszło do progresji choroby, mogli przejść do grupy otrzymującej amiwantamab w monoterapii.

Wyniki. Spośród 308 chorych przydzielonych losowo do leczenia, 153 włączono do grupy poddawanej chemioterapii w połączeniu z leczeniem amiwantamabem, a 155 – do grupy poddawanej wyłącznie chemioterapii. Czas wolny od progresji był znamienne dłuższy w grupie otrzymującej amiwantamab w skojarzeniu z chemioterapią niż w grupie chemioterapii (mediana odpowiednio 11,4 miesiąca i 6,7 miesiąca; HR progresji choroby lub zgonu 0,40; 95% CI 0,30–0,53; $p < 0,001$). Udział 18-miesięcznych przeżyć wolnych od progresji wyniósł 31% w grupie otrzymującej amiwantamab w skojarzeniu z chemioterapią i u 3% chorych w grupie chemioterapii. Odsetki całkowitych lub częściowych odpowiedzi (od randomizacji do odcięcia danych) wyniosły odpowiednio u 73% i 47% (wskaźnik częstości 1,50; 95% CI, 1,32–1,68; $p < 0,001$). W częściowej analizie całkowitego czasu przeżycia (dojrzałość 33%) HR zgonu w grupie leczonej w sposób skojarzony w porównaniu z grupą chemioterapii wyniósł 0,67 (95% CI 0,42–1,09; $p = 0,11$). Dominującymi zdarzeniami niepożądanymi, związanymi z leczeniem amiwantamabem w połączeniu z chemioterapią, były: odwracalne zaburzenia ze strony układu krwiotwórczego oraz toksyczność typowa dla leczenia anty-EGFR. U 7% chorych przerwano leczenie amiwantamabem z powodu zdarzeń niepożądanych.

Wnioski. Amiwantamab skojarzony z chemioterapią był skuteczniejszy w leczeniu pierwszej linii chorych na

zaawansowanego NDRP z insercją w eksonie 20. *EGFR* w porównaniu z wyłączną chemioterapią.

Pembrolizumab plus trastuzumab and chemotherapy for HER2-positive gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma: interim analyses from the phase 3 KEYNOTE-811 randomised placebo-controlled trial

Janjigian Y.J, Kawazoe A., Bai Y. i wsp.

Lancet, 2023; 402: 2197–2208

Dowody na skuteczność skojarzenia blokady PD-1 z trastuzumabem oraz z chemioterapią w odniesieniu do czasu wolnego od progresji i czasu całkowitego przeżycia wciąż są nieliczne. W pierwszej okresowej analizie badania III fazy z randomizacją KEYNOTE-811 wykazano lepszą obiektywną odpowiedź na leczenie pembrolizumabem w porównaniu z placebo po dodaniu go do standardowego leczenia (trastuzumab z chemioterapią zawierającą pochodne fluoropirymidyny i platyny). Przedstawiono wyniki, określonych w protokole, kolejnych analiz okresowych badania KEYNOTE-811.

Metoda. W badaniu III fazy KEYNOTE-811, prowadzonym w 168 ośrodkach medycznych w 20 krajach na całym świecie, wcześniej nieleczonych chorych (w wieku 18 lat lub starszych) na HER2-dodatniego gruczolakoraka żołądka i połączenia żołądkowo-przełykowego przydzielono losowo (1:1) do grupy otrzymującej pembrolizumab (200 mg dożylnie) lub placebo. Obie grupy stosowały standardową chemioterapię zawierającą pochodne fluoropirymidyny i platyny w skojarzeniu z trastuzumabem (co 3 tygodnie, do 35 cykli lub do czasu progresji choroby, niedopuszczalnej toksyczności leczenia lub wycofania zgody na udział w badaniu przez uczestnika albo badacza). Chorych stratyfikowano według lokalizacji nowotworu, ekspresji PD-L1 i rodzaju chemioterapii. Podwójne pierwszorzędowe punkty końcowe obejmowały: czas wolny od progresji oraz czas przeżycia całkowitego. Bezpieczeństwo oceniano u wszystkich chorych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego leku, w zależności od otrzymanego schematu leczenia.

Wyniki. Od 5 października 2018 roku do 6 sierpnia 2021 roku 698 chorych przydzielono do grupy otrzymującej pembrolizumab (n = 350) lub placebo (n = 348), w tym 564 mężczyzn (81%) i 134 kobiety (19%). W trzeciej analizie okresowej leczenie przerwano, głównie z powodu progresji choroby, u 286 spośród 350 chorych (82%) w grupie otrzymującej pembrolizumab i u 304 spośród 346 chorych (88%) w grupie otrzymującej placebo. W drugiej analizie okresowej mediana czasu obserwacji wyniosła 28,3 miesiąca [IQR 19,4–34,3] w grupie leczonej z użyciem pembrolizumabu i 28,5 miesiąca [20,1–34,3] w grupie placebo. Mediana czasu wolnego od progresji wynosiła 10,0 miesiąca (95% CI 8,6–11,7) w grupie otrzymującej pembrolizumab w porównaniu z 8,1 miesiąca (7,0–8,5) w grupie otrzymującej placebo (HR 0,72, 95% CI 0,60–0,87; p = 0,0002).

Mediana czasu całkowitego przeżycia wyniosła 20,0 miesiąca (17,8–23,2) w porównaniu z 16,9 miesiąca (15,0–19,8; HR 0,87 [0,72–1,06]; p = 0,084). W trzeciej analizie okresowej mediana czasu obserwacji wyniosła 38,4 miesiąca [IQR 29,5–44,4] w grupie otrzymującej pembrolizumab i 38,6 miesiąca [30,2–44,4] w grupie otrzymującej placebo. Mediana czasu wolnego od progresji wyniosła 10,0 miesiąca (8,6–12,2) w porównaniu z 8,1 miesiąca (7,1–8,6; HR 0,73 [0,61–0,87]), a mediana czasu całkowitego przeżycia – 20,0 miesiąca (17,8–22,1) w porównaniu z 16,8 miesiąca (15,0–18,7; HR 0,84 [0,70–1,01]), co nie spełnia wcześniej założonego poziomu znamienności i zostanie ostatecznie ocenione w analizie końcowej. Zdarzenia niepożądane 3. lub wyższego stopnia związane z leczeniem wystąpiły u 204 spośród 350 chorych (58%) w grupie leczonej pembrolizumabem w porównaniu z 176 spośród 346 chorych (51%) w grupie otrzymującej placebo. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem doprowadziły do zgonu czterech (1%) chorych w grupie otrzymującej pembrolizumab i trzech (1%) – w grupie otrzymującej placebo. Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi dowolnego stopnia związanymi z leczeniem były: biegunka (165 [47%] w grupie otrzymującej pembrolizumab w porównaniu do 145 [42%] w grupie otrzymującej placebo), nudności (154 [44%] w porównaniu do 152 [44%]) i niedokrwistość (109 [31%] vs. 113 [33%]).

Wnioski. Pembrolizumab w skojarzeniu z trastuzumabem i chemioterapią znamienne wydłużył czas wolny od progresji u chorych na HER2-dodatniego gruczolakoraka żołądka i połączenia żołądkowo-przełykowego w pierwszej linii leczenia, w porównaniu do placebo, szczególnie u chorych z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynoszącą ≥ 1 . Obserwacja chorych wciąż trwa. W analizie końcowej badania zostaną podane wyniki dotyczące czasu całkowitego przeżycia.

Repotrectinib in ROS1 fusion-positive non-small-cell lung cancer

Drilon A., Camidge D.R., Lin J.J i wsp.

N. Engl. J. Med., 2024; 390:118–131

Inhibitory kinazy tyrozynowej (TKIs) ROS1 wczesnej generacji, zatwierdzone do leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) z potwierdzoną obecnością fuzji *ROS1*, mają działanie przeciwnowotworowe, ale obserwuje się rozwój oporności, a aktywność wewnątrzczaszkowa jest suboptymalna. Repotrectynib to TKI ROS1 nowej generacji o udowodnionym przedklinicznym działaniu przeciw nowotworom z fuzją *ROS1*, w tym nowotworom z mutacjami oporności, takimi jak *ROS1* G2032R. **Metoda.** W rejestracyjnym badaniu I–II fazy oceniono skuteczność i bezpieczeństwo repotrectynibu u chorych na zaawansowane guzy lite, w tym NDRP z potwierdzoną fuzją *ROS1*. Pierwszorzędowym punktem końcowym w badaniu II fazy była potwierdzona obiektywna odpowiedź (analizy skuteczności obejmowały chorych z obu faz), a drugorzędowymi: czas trwania odpowiedzi, czas przeżycia bez progresji i bezpieczeństwo.

Wyniki. Na podstawie wyników badania I fazy zalecana dawka repotrektynybu wynosiła 160 mg na dobę przez 14 dni, a następnie 160 mg dwa razy na dobę. Odpowiedź na leczenie uzyskano u 56 spośród 71 chorych (79%; 95% CI 68–88) na NDRP z fuzją *ROS1*, wcześniej nieleczonych TKI *ROS1*; mediana czasu trwania odpowiedzi wyniosła 34,1 miesiąca (95% CI 25,6–nie można oszacować), a mediana czasu wolnego od progresji – 35,7 miesiąca (95% CI 27,4–nie można oszacować). Odpowiedź stwierdzono u 21 spośród 56 chorych (38%; 95% CI 25–52) na NDRP z fuzją *ROS1*, którzy wcześniej otrzymywali jeden TKI *ROS1* i nigdy nie przeszli chemioterapii; mediana czasu trwania odpowiedzi wyniosła 14,8 miesiąca (95% CI 7,6–nie można oszacować), a mediana czasu wolnego od progresji – 9,0 miesiąca (95% CI 6,8–19,6). Odpowiedź uzyskano u dziesięciu spośród 17 chorych (59%; 95% CI 33 do 82) z mutacją *ROS1* G2032R. Łącznie 426 chorych otrzymało lek w II fazie badania; najczęstszymi działaniami niepożądanymi związanymi z leczeniem były: zawroty głowy (u 58% chorych), zaburzenia smaku (u 50%) i parestezje (u 30%), a 3% chorych przerwało leczenie repotrektynybem z powodu działań niepożądanych związanych z terapią.

Wnioski. Repotrektynyb wykazywał trwałą aktywność kliniczną u chorych na NDRP z fuzją *ROS1*, niezależnie od wcześniejszego leczenia TKI *ROS1*. Działania niepożądane miały niewielkie nasilenie i nie ulegały zmianie podczas długotrwałego leczenia.

Postoperative radiotherapy omission in selected patients with early breast cancer following preoperative breast MRI (PROSPECT): primary results of a prospective two-arm study

Mann G.B., Skandarajah A.R., Zdenkowski N. i wsp.

Lancet, 2024; 403: 261–270

Uzupełniająca radioterapia jako standardowy etap leczenia oszczędzającego chorych na wczesnego raka piersi może okazać się zbędnym elementem u wielu kobiet. Rezonans magnetyczny (*magnetic resonance imaging* – MRI) jest najczulszą metodą obrazowania guza piersi. Celem badania była ocena łącznego zastosowania MRI piersi i wyniku badania histopatologicznego do określenia, które kobiety mogą bezpiecznie uniknąć radioterapii.

Metoda. Prospektywne, wieloośrodkowe, dwuramienne badanie PROSPECT bez randomizacji, oceniające zaniechanie radioterapii u chorych wybranych na podstawie przedoperacyjnego badania MRI piersi i pooperacyjnego badania histopatologicznego, jest prowadzone w czterech szpitalach akademickich w Australii. Do badania włączono kobiety w wieku 50 lat i starsze, chore na wczesnego, innego niż potrójnie ujemny raka piersi, w stopniu zaawansowania cT1N0. U chorych na raka wyraźnie jednoogniskowego wykonywano operację oszczędzającą pierś (*breast-conserving therapy* – BCS) i pomijano radioterapię u chorych z cechą pT1N0 lub N1mi (grupa 1.). Pozostałym chorym proponowano standardowe leczenie

z uwzględnieniem wycięcia dodatkowych ognisk nowotworu wykrytych w MRI piersi (grupa 2.). Wszystkim chorym zalecono leczenie systemowe. Pierwszorzędnym punktem końcowym był udział nawrotów inwazyjnych po tej samej stronie (*ipsilateral invasive recurrence rate* – IIRR) po 5 latach w grupie 1. Podstawową analizę przeprowadzono po 5 latach obserwacji stu chorych z grupy 1. Oceniono lata życia skorygowane o jakość (*quality-adjusted life year* – QALY) i opłacalność.

Wyniki. Od 17 maja 2011 roku do 6 maja 2019 roku u 443 chorych na raka piersi wykonano MRI piersi. Mediana wieku wyniosła 63,0 lata. U 48 chorych (11%) wykryto w MRI 61 ukrytych zmian złośliwych, odrębnych od głównego guza piersi. Spośród 201 chorych z 1. grupy, poddanych BCS bez radioterapii, IIRR po 5 latach wyniósł 1,0% (górną 95% CI 5,4%). W 1. grupie 1. wznowa miejscowa wystąpiła po 4,5 roku, a 2. po 7,5 roku. W 2. grupie dziewięć chorych poddano mastektomii (2% całej grupy), a udział 5-letnich IIRR wyniósł 1,7% (górną 95% CI 6,1%). Jeden odległy przerzut w całej grupie różnił się genetycznie od głównego ogniska raka. Leczenie według PROSPECT zwiększyło QALY o 0,019 (95% CI 0,008–0,029) i pozwoliło zaoszczędzić 1980 dolarów australijskich (95% CI 1396–2528), czyli 953 GBP (672–1216) u każdej chorej.

Wnioski. Wyniki badania PROSPECT sugerują, że u chorych na jednoogniskowego raka piersi w badaniu MRI, o korzystnym profilu histopatologicznym, można bezpiecznie pominąć radioterapię.

Simple versus radical hysterectomy in women with low-risk cervical cancer

Plante M., Kwon J.S., Feguson S. i wsp.

N. Engl. J. Med., 2024; 390: 819–829

Zebrane retrospektywnie dane wskazują, że częstość występowania nacieku przymaciczy jest niska u chorych na raka szyjki macicy niskiego ryzyka, co rodzi pytania dotyczące konieczności radykalnej histerektomii w tej grupie chorych. Brakuje jednak danych z dużych badań z randomizacją porównujących ze sobą wyniki radykalnej i prostej histerektomii.

Metoda. Przeprowadzono wieloośrodkowe, badanie równoważności z randomizacją, porównujące radykalną i prostą histerektomię, z oceną węzłów chłonnych, u chorych na raka szyjki macicy niskiego ryzyka (zmiany ≤ 2 cm z ograniczonym naciekiem zrębu). Pierwszorzędnym punktem końcowym był nawrót raka w miednicy po 3 latach. Z góry określony margines równoważności dla różnicy pomiędzy grupami w zakresie nawrotu w miednicy po 3 latach wyniósł 4 punkty procentowe.

Wyniki. Spośród 700 chorych przydzielonych losowo do leczenia (350 w każdej grupie), u większości stwierdzono guz w stopniu zaawansowania IB1 według klasyfikacji FIGO z 2009 roku (91,7%), typ płaskonabłonkowy (61,7%), stopień zróżnicowania 1. lub 2. (59,3%). Po obserwacji o medianie wynoszącej 4,5 roku częstość nawrotów w obrębie miednicy po 3 latach wyniosła

2,17% w grupie po radykalnej histerektomii i 2,52% w grupie po prostej histerektomii (różnica bezwzględna 0,35 punktu procentowego; 90% CI 1,62–2,32). Podobne wyniki uzyskano w analizie zgodnej z protokołem. Częstość występowania nietrzymania moczu była mniejsza w grupie poddanej prostej histerektomii niż w grupie po zabiegu radykalnej histerektomii w ciągu 4 tygodni po operacji (2,4% vs. 5,5%; $p = 0,048$) i po 4 tygodniach (4,7% vs. 11,0%; $p = 0,003$). Częstość zatrzymania moczu w grupie po prostej histerektomii była również mniejsza niż w grupie po radykalnej histerektomii w ciągu 4 tygodni po zabiegu operacyjnym (0,6% vs. 11,0%; $p < 0,001$) i po 4 tygodniach (0,6% vs. 9,9%; $p < 0,001$).

Wnioski. U chorych na raka szyjki macicy o małym ryzyku prosta histerektomia nie była gorsza od radykalnej pod względem częstości występowania nawrotów w miednicy w ciągu 3 lat i wiązała się z mniejszym ryzykiem nietrzymania lub zatrzymania moczu.

*Anna Kowalczyk
Ewa Szutowicz
Magdalena Dróżka
Anna Laskowska
Paweł Szymański*