

Mirvetuximab soravtansine in FRa-positive, platinum-resistant ovarian cancer

Moore K.N., Angelergues A., Konecny G.E. i wsp.

N. Engl. J. Med., 2023; 389: 2162–2174

Mirwetuksymab sorawtanzyna-gynx (MIRV), jako pierwsze w swojej klasie połączenie przeciwciała z lekiem skierowane przeciw receptorowi folianowemu α (FRa), został zatwierdzony w Stanach Zjednoczonych w leczeniu chorych na raka jajnika opornego na pochodne platyny.

Materiał i metody. Przeprowadzono wieloośrodkowe, otwarte, badanie III fazy z randomizacją, porównujące skuteczność i bezpieczeństwo MIRV z wybraną przez badacza chemioterapią w leczeniu chorych na surowiczego raka jajnika o wysokim stopniu złośliwości opornego na pochodne platyny. Chore z wysoką ekspresją FRa ($\geq 75\%$ komórek z intensywnością barwienia $\geq 2+$), które wcześniej przeszły do trzech linii chemioterapii, przydzielono losowo do grupy otrzymującej MIRV (6 mg/kg masy ciała, co 3 tygodnie) lub do stosowania chemioterapii (paklitaksel, pegylowana liposomalna doksorubicyna lub topotekan). Pierwszorzędownym punktem końcowym był czas wolny od progresji, a drugorzędowymi: częstość obiektywnych odpowiedzi, czas całkowitego przeżycia oraz opinie zgłaszane przez chore.

Wyniki. Do leczenia przydzielono losowo 453 chore, z których 227 włączono do grupy otrzymującej MIRV, a 226 do grupy poddawanej chemioterapii. Mediana czasu wolnego od progresji wyniosła 5,62 miesiąca (95% przedział ufności [confidence interval – CI] 4,34–5,95) w grupie MIRV i 3,98 miesiąca (95% CI 2,86–4,47) w grupie chemioterapii ($p < 0,001$). Udział obiektywnych odpowiedzi wyniósł 42,3% w grupie otrzymującej MIRV i 15,9% u chorych poddanych chemioterapii (iloraz szans [odds ratio – OR] 3,81; 95% CI 2,44–5,94; $p < 0,001$). Czas całkowitego przeżycia był znacząco dłuższy w przypadku leczonych MIRV w porównaniu z poddanymi chemioterapii (mediana 16,46 miesiąca w porównaniu z 12,75 miesiąca; współczynnik ryzyka zgonu [hazard ratio – HR] 0,67; 95% CI 0,50–0,89; $p = 0,005$). W czasie leczenia mniej zdarzeń niepożądanych (stopnia 3. lub wyższego) wystąpiło w grupie otrzymującej MIRV niż w grupie poddawanych chemioterapii (41,7% w porównaniu z 54,1%). Takie same obserwacje dotyczyły poważnych zdarzeń niepożądanych dowolnego stopnia (23,9% w porównaniu z 32,9%) oraz zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia (9,2% w porównaniu z 15,9%).

Wnioski. U chorych na opornego na pochodne platyny raka jajnika, z wysoką ekspresją FRa, leczonych MIRV potwierdzono znamienne korzyści w zakresie czasu wolnego od progresji, obiektywnej odpowiedzi na leczenie i czasu całkowitego przeżycia.

Daratumumab, bortezomib, lenalidomide, and dexamethasone for multiple myeloma

Sonneveld P., Dimopoulos M.A., Boccadoro M. i wsp.

N. Engl. J. Med., 2024; 390: 301–313

Daratumumab, przeciwciało monoklonalne skierowane przeciw białku CD38, zatwierdzono do stosowania w standardowych schematach leczenia szpiczaka. Przeprowadzono badanie oceniające podskórnie podawany daratumumab w skojarzeniu z bortezomibem, lenalidomidem i deksametazonem (VRd) w leczeniu chorych na nowo rozpoznanego szpiczaka mnogiego, kwalifikujących się do przeszczepienia szpiku.

Materiał i metody. W badaniu III fazy przydzielono losowo 709 chorych na nowo rozpoznanego szpiczaka mnogiego, kwalifikujących się do przeszczepienia szpiku, do grupy otrzymującej podskórnie podawany daratumumab w skojarzeniu z indukcyjnym i konsolidującym leczeniem VRd oraz podtrzymującym leczeniem lenalidomidem (grupa D-VRd) lub do takiego samego leczenia bez daratumumabu (grupa VRd). Pierwszorzędownym punktem końcowym był czas wolny od progresji choroby, a drugorzędowymi: częstość odpowiedzi całkowitej lub lepszej oraz braku minimalnej choroby resztkowej (minimal residual disease – MRD).

Wyniki. Mediana czasu obserwacji wyniosła 47,5 miesiąca. Ryzyko wystąpienia progresji lub zgonu w grupie D-VRd było mniejsze niż w grupie VRd. Udział 48-miesięcznych przeżyć wolnych od progresji wyniósł 84,3% w grupie D-VRd i 67,7% w grupie VRd (HR progresji lub zgonu 0,42; 95% CI 0,30–0,59; $p < 0,001$); wartość P przekroczyła wcześniej określoną granicę ($p = 0,0126$). Odsetek chorych z odpowiedzią całkowitą lub lepszą był większy w grupie D-VRd niż w grupie VRd (87,9% vs. 70,1%, $p < 0,001$), podobnie jak chorych z niewykrywalną MRD (75,2% vs. 47,5%, $p < 0,001$). Odnotowano zgon 34 chorych z grupy D-VRd i 44 chorych z grupy VRd. U większości chorych w obu grupach wystąpiły zdarzenia niepożądane 3. lub 4. stopnia. Najczęściej były to: neutropenia (62,1% w grupie D-VRd i 51,0% w grupie VRd) i małopłytkowość (odpowiednio: 29,1% i 17,3%). Poważne zdarzenia niepożądane wystąpiły u 57,0% chorych w grupie D-VRd i 49,3% chorych w grupie VRd.

Wnioski. Dodanie daratumumabu podawanego podskórnio do leczenia indukcyjnego i konsolidacyjnego VRd oraz do podtrzymującego leczenia lenalidomidem znamienne wydłużyło czas wolny od progresji u chorych na nowo rozpoznanego szpikacza mnogiego kwalifikujących się do przeszczepienia szpiku.

Chronic lymphocytic leukemia therapy guided by measurable residual disease

Munir T., Cairns D.A., Bloor A. i wsp.
N. Engl. J. Med., 2024; 390: 326–337

Połączenie ibrutynibu i wenetoklaksu poprawia wyniki leczenia chorych na przewlekłą białaczkę limfatyczną (*chronic lymphatic leukaemia* – CLL) w porównaniu z chemioimmunoterapią. Nie jest jasne, czy zastosowanie skojarzenia ibrutynib-wenetoklaks i personalizacji czasu leczenia według mierzalnej minimalnej choroby resztkowej (*minimal residual disease* – MRD) są skuteczniejsze niż leczenie oparte na połączeniu fludarabina-cyklofosfamid-rytuksymab (FCR).

Materiał i metody. W wieloośrodkowym, otwartym, badaniu III fazy z randomizacją porównano ibrutynib-wenetoklaks i stosowany wyłącznie ibrutynib ze schematem FCR u chorych na nieleczonej CLL. W grupie badanej po 2 miesiącach stosowania ibrutynibu dodawano wenetoklaks, na maksymalnie 6 lat. Czas trwania leczenia ibrutynibem-wenetoklaksem określano na podstawie MRD, ocenianej na podstawie badania krwi obwodowej i szpiku kostnego i był on dwukrotnie dłuższy niż czas potrzebny do osiągnięcia niewykrywalnej MRD. Pierwszorzędowym punktem końcowym był czas wolny od progresji, a drugorzędowymi: czas całkowitego przeżycia, ocena odpowiedzi na leczenie, ocena MRD i bezpieczeństwo leczenia.

Wyniki. 523 chorych przydzielono losowo do jednej z dwóch grup: otrzymującej ibrutynib-wenetoklaks lub otrzymującej leki w schemacie FCR. Mediana czasu przeżycia wynosiła 43,7 miesiąca. Do progresji lub zgonu doszło u 12 chorych w grupie otrzymującej ibrutynib-wenetoklaks i u 75 chorych w grupie leczonej z użyciem schematu FCR (HR 0,13; 95% CI 0,07–0,24; $p < 0,001$). Odnotowano zgon 9 chorych z grupy otrzymującej ibrutynib-wenetoklaks i 25 chorych leczonych z użyciem schematu FCR (HR 0,31; 95% CI 0,15–0,67). Po 3 latach 58,0% chorych z grupy otrzymującej ibrutynib-wenetoklaks przerwało leczenie z powodu niewykrywalnej MRD. Po 5 latach leczenia ibrutynibem-wenetoklaksem MRD była niewykrywalna w szpiku kostnym u 65,9% chorych, a we krwi obwodowej u 92,7%. Ryzyko rozwinienia się zakażenia było podobne w obydwu grupach. Poważne kardiologiczne zdarzenia – niepożądane częściej stwierdzono w grupie otrzymującej ibrutynib-wenetoklaks niż w grupie leczonej z użyciem FCR (10,7% vs. 0,4%).

Wnioski. W grupie chorych na przewlekłą białaczkę limfatyczną otrzymujących ibrutynib-wenetoklaks, wykazano poprawę w zakresie czasu wolnego od progresji oraz czasu całkowitego przeżycia w porównaniu z grupą leczonej z użyciem schematu FCR.

Individualised neoantigen therapy mRNA-4157 (V940) plus pembrolizumab versus pembrolizumab monotherapy in resected melanoma (KEYNOTE-942): a randomised, phase 2b study

Weber J.S., Carlino M.S., Khattak A. i wsp.
Lancet, 2024; 403: 632–644

Zastosowanie inhibitorów punktów kontrolnych jest standardowym leczeniem uzupełniającym u chorych po usunięciu czerniaka o wysokim ryzyku nawrotu (IIIb–IV). Celem badania była ocena czy zastosowanie zindywidualizowanego leczenia neoantygenowego opartego na mRNA (mRNA-4157 – V940) w połączeniu z pembrolizumabem wydłuża czas wolny od nawrotu lub rozszewu u chorych po usunięciu czerniaka o wysokim ryzyku nawrotu, w porównaniu z leczeniem opartym wyłącznie na pembrolizumabie.

Materiał i metody. W otwartym badaniu fazy IIb chorych po całkowitym usunięciu czerniaka o wysokim ryzyku nawrotu (w stopniu zaawansowania IIIb–IV) przydzielono losowo do grupy otrzymującej mRNA-4157 w skojarzeniu z pembrolizumabem lub grupy otrzymującej wyłącznie pembrolizumab. mRNA-4157 podawano domięśniowo (maksymalnie 9 dawek), a pembrolizumab dożylnie (maksymalnie 18 dawek) w cyklach co 3 tygodnie. Pierwszorzędowym punktem końcowym był czas wolny od nawrotu czerniaka.

Wyniki. Od 18 lipca 2019 r. do 30 września 2021 r. 157 chorych przydzielono do grupy otrzymującej leczenie skojarzone mRNA-4157 z pembrolizumabem ($n = 107$) lub do grupy otrzymującej wyłącznie pembrolizumab ($n = 50$), mediana czasu obserwacji wyniosła odpowiednio 23 miesiące i 24 miesiące. Czas wolny od nawrotu był dłuższy u leczonych w sposób skojarzony (HR nawrotu lub zgonu 0,561 [95% CI 0,309–1,017]; dwustronne $p = 0,053$), z mniejszą częstością nawrotów lub zgonów (24 spośród 107 [22%] w porównaniu do 20 spośród 50 [40%]); udział 18-miesięcznych przeżyć wolnych od nawrotu wyniósł 79% (95% CI 69,0–85,6) w porównaniu z 62% (46,9–74,3). Stopień nasilenia większości zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem był niewielki (1. lub 2.). Udział zdarzeń niepożądanych stopnia ≥ 3 . wyniósł 25% w grupie leczonej w sposób skojarzony i 18% w grupie leczonej wyłącznie pembrolizumabem. Nie zaobserwowano żadnych zdarzeń niepożądanych stopnia 4. lub 5. związanych z leczeniem mRNA-4157. Częstość zdarzeń niepożądanych związanych z immunoterapią była podobna w obu grupach (37 [36%]) vs. (18 [36%]).

Wnioski. Skojarzone leczenie mRNA-4157 w połączeniu z pembrolizumabem wydłużyło czas wolny od nawrotu w porównaniu z leczeniem pembrolizumabem u chorych po usunięciu czerniaka o wysokim ryzyku nawrotu. Zindywidualizowane leczenie neoantygenami oparte na mRNA może przynieść korzyści w leczeniu uzupełniającym.

Pembrolizumab or placebo with chemoradiotherapy followed by pembrolizumab or placebo for newly diagnosed, high-risk, locally advanced cervical cancer (ENGOT-cx11/GOG-3047/KEYNOTE-A18): a randomised, double-blind, phase 3 clinical trial

Lorusso D., Xiang Y., Hasegawa K. i wsp.

Lancet, 2024; 403: 1341–1350

Pembrolizumab wykazał skuteczność u chorych na przetrwałego, nawrotowego lub rozsialego raka szyjki macicy. Działanie radiochemioterapii może zostać wzmocnione przez immunoterapię. W badaniu III fazy oceniono skuteczność i bezpieczeństwo leczenia polegającego na dołączeniu terapii pembrolizumabem do radiochemioterapii u chorych na miejscowo zaawansowanego raka szyjki macicy.

Materiał i metody. W podwójnie zaślepionym, badaniu klinicznym z grupą kontrolną otrzymującą placebo III fazy – ENGOT-cx11/GOG-3047/KEYNOTE-A18 – prowadzonym w 176 ośrodkach medycznych w 30 krajach, chore (w wieku ≥ 18 lat) na nowo rozpoznanego, miejscowo zaawansowanego raka szyjki macicy wysokiego ryzyka, przydzielano losowo do otrzymywania 5 cykli pembrolizumabu (200 mg) lub placebo co 3 tygodnie w połączeniu z radiochemioterapią, a następnie 15 cykli pembrolizumabu (400 mg) lub placebo co 6 tygodni. Chore stratyfikowano według typu planowanej teleradioterapii (radioterapia z modulacją intensywności wiązki lub wielolukowa technika dynamiczna vs konwencjonalna technika radioterapii bez modulacji intensywności wiązki lub nie-wielolukowa dynamiczna technika radioterapii), stopnia zaawansowania raka szyjki macicy według kryteriów *International Federation of Gynecology and Obstetrics* (FIGO) w wersji 2014 (stopień IB2–IIB z zajęciem węzłów chłonnych vs. stadium III–IVA) oraz planowanej całkowitej dawki napromieniania (teleradioterapia z brachyterapią <70 Gy vs. ≥ 70 Gy równoważna dawka we frakcjach po 2 Gy). Pierwszorzędowymi punktami końcowymi były: przeżycie wolne od progresji według kryteriów RECIST w wersji 1.1, ocenione przez badacza lub histopatologiczne potwierdzenie progresji choroby oraz przeżycie całkowite. Analizę pierwszorzędową przeprowadzono w grupie zgodnej z zamiarem leczenia, która obejmowała wszystkie losowo przydzielone chore, a bezpieczeństwo wśród chorych, które otrzymały co najmniej jedną dawkę badanego leczenia.

Wyniki. Od 9 czerwca 2020 roku do 15 grudnia 2022 roku spośród 1060 chorych przydzielonych losowo do leczenia, 529 przydzielono do grupy stosującej radiochemioterapię z pembrolizumabem, a 531 do grupy poddanej radiochemioterapii i otrzymującej placebo. W chwili odcięcia danych (9 stycznia 2023 roku) mediana obserwacji wyniosła 17,9 miesiąca (IQR 11,3–22,3) w obu grupach. Mediana przeżycia wolnego od progresji nie została osiągnięta w żadnej z grup; odsetek 24-miesięcznych przeżyć wolnych od progresji wyniósł 68% w grupie leczonej z użyciem pembrolizumabu w porównaniu

z 57% w grupie otrzymujących placebo. Współczynnik ryzyka (HR) progresji lub zgonu wyniósł 0,70 (95% CI 0,55–0,89, $p = 0,0020$), spełniając główne założenie protokołu. Częstość 24-miesięcznych całkowitych przeżyć wyniosła odpowiednio 87% i 81% (część informacji 42,9%). HR zgonu wyniósł 0,73 (0,49–1,07); te dane nie przekroczyły granicy znamienności. Częstość działań niepożądanych stopnia 3. lub wyższego wyniosła odpowiednio 75% i 69%.

Wnioski. Połączenie terapii pembrolizumabem z radiochemioterapią znamienne wydłużyło przeżycie wolne od progresji u chorych na nowo rozpoznanego, miejscowo zaawansowanego raka szyjki macicy wysokiego ryzyka.

A cell-free DNA blood-based test for colorectal cancer screening

Chung D., Gray D., Singh H. i wsp.

N. Engl. J. Med., 2024; 390: 973–983

Rak jelita grubego jest trzecim spośród nowotworów złośliwych najczęściej rozpoznawanych u dorosłych w Stanach Zjednoczonych. Wczesne wykrycie choroby mogłoby zapobiec ponad 90% zgonów związanych z rakiem jelita grubego, jednak ponad jedna trzecia grupy kwalifikującej się do badań przesiewowych nie ma wiedzy o możliwości wykonania takich badań, pomimo dostępności wielu testów. Test oparty na badaniu krwi może poprawić przestrzeganie zaleceń dotyczących badań przesiewowych, ułatwić wczesne wykrycie raka jelita grubego oraz zmniejszyć liczbę zgonów z nim związanych.

Materiał i metody. Oceniono test wykrywający wolne pozakomórkowe DNA (cfDNA) we krwi w grupie kwalifikującej się do badań przesiewowych w kierunku raka jelita grubego. Pierwszorzędowymi punktami końcowymi były: czułość wykrywania raka jelita grubego i swoistość wykrywania zaawansowanego nowotworzenia (raka jelita grubego lub zaawansowanych zmian przednowotworowych) w porównaniu z przesiewową kolonoskopią, a drugorzędowym: czułość wykrywania zaawansowanych zmian przednowotworowych.

Wyniki. Spośród 10 258 osób z klinicznej grupy walidacyjnej, 7861 spełniło kryteria kwalifikacji i zostało ocenionych. Ogółem udział dodatknych testów cfDNA u chorych na raka jelita grubego rozpoznanego przy użyciu kolonoskopii wyniósł 83,1%, a udział ujemnych – 16,9%, co wskazuje na czułość testu cfDNA w wykrywaniu raka jelita grubego na poziomie 83,1% (95% CI 72,2–90,3). Czułość wykrywania raka jelita grubego w I, II lub III stopniu zaawansowania wyniosła 87,5% (95% CI 75,3–94,1), a czułość dla zaawansowanych zmian przednowotworowych 13,2% (95% CI 11,3–15,3). Udział ujemnych testów cfDNA wśród uczestników bez jakiegokolwiek zaawansowanego nowotworzenia w jelicie grubym (rak jelita grubego lub zaawansowane zmiany przednowotworowe) w kolonoskopii wyniósł 89,6%, a udział dodatknych – 10,4%, co wskazuje na swoistość wykrywania jakiegokolwiek zaawansowanego nowotworzenia na poziomie 89,6% (95% CI 88,8–90,3). Swoistość przy ujemnej

kolonoskopii (brak raka jelita grubego, zaawansowanych lub niezaawansowanych zmian przednowotworowych) oceniono na 89,9% (95% CI 89,0–90,7).

Wnioski. W grupie kwalifikującej się do badań przesiewowych test cfDNA na podstawie krwi charakteryzował się czułością wynoszącą 83% w wykrywaniu raka jelita grubego, 90% swoistością w wykrywaniu zaawansowanego nowotworzenia oraz 13% czułością wykrywania zaawansowanych zmian przednowotworowych.

Alectinib in resected ALK-positive non-small cell lung cancer

Wu Y., Dziadziuszko R., Seok Ahn J. i wsp.
N. Engl. J. Med., 2024; 390: 1265–1276

Chemioterapia zawierająca pochodne platyny jest zalecanym leczeniem uzupełniającym u chorych na operacyjnego, ALK-dodatniego niedrobnokomórkowego raka płuca (*non-small-cell lung cancer* – NSCLC). Brakuje danych na temat skuteczności i bezpieczeństwa uzupełniającego leczenia alektynibem w porównaniu z chemioterapią w tej grupie chorych.

Materiał i metody. W międzynarodowym, otwartym badaniu klinicznym III fazy chorych na ALK-dodatniego NSCLC w stopniu zaawansowania IB (nowotwory ≥ 4 cm), II lub IIIA (zgodnie z klasyfikacją siódmej edycji *Cancer Staging Manual American Joint Committee on Cancer and Union for International Cancer Control*), po doszczętnym zabiegu operacyjnym, przydzielono losowo do doustnego przyjmowania alektynibu (600 mg dwa razy dziennie) przez 24 miesiące lub do dożyłnej chemioterapii zawierającej pochodne platyny (w 4 cyklach co 21 dni). Pierwszorzędownym punktem końcowym było przeżycie wolne od choroby, oceniane według kolejności u chorych w stopniu zaawansowania II lub IIIA, a następnie w grupie zgodnej z zamiarem leczenia. Inne punkty końcowe obejmowały przeżycie wolne od choroby w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN), przeżycie całkowite oraz bezpieczeństwo terapii.

Wyniki. Łącznie 257 chorych przydzielono losowo do otrzymywania alektynibu (130 chorych) lub stosowania chemioterapii (127 chorych). Udział 2-letnich przeżyć wolnych od choroby wyniósł odpowiednio 93,8% w grupie otrzymującej alektynib i 63,0% w grupie poddawanej chemioterapii wśród chorych w stopniach zaawansowania II lub IIIA (HR nawrotu lub zgonu 0,24; 95% CI 0,13–0,45; $p < 0,001$) oraz odpowiednio 93,6% i 63,7% w grupie zgodnej z zamiarem leczenia (HR 0,24; 95% CI 0,13–0,43; $p < 0,001$). Przyjmowanie alektynibu było związane z klinicznie znamiennej korzyścią w zakresie przeżycia wolnego od choroby w ośrodkowym układzie nerwowym w porównaniu z chemioterapią (HR nawrotu w ośrodkowym układzie nerwowym lub zgonu 0,22; 95% CI 0,08–0,58). Dane dotyczące całkowitego przeżycia były niedojrzałe. Nie zaobserwowano żadnych nieoczekiwanych zdarzeń dotyczących bezpieczeństwa.

Wnioski. Uzupełniające leczenie alektynibem znamienne wydłużyło przeżycie wolne od choroby u chorych na ALK-dodatniego NSCLC w stopniu zaawansowania IB, II lub IIIA po zabiegu operacyjnym w porównaniu ze stosowaniem chemioterapii zawierającej pochodne platyny.

3-year invasive disease-free survival with chemotherapy de-escalation using an ¹⁸F-FDG-PET-based, pathological complete response-adapted strategy in HER2-positive early breast cancer (PHERGain): a randomised, open-label, phase 2 trial

Pérez-García J.M., Cortés J., Ruiz-Borrego M. i wsp.
Lancet, 2024; 403: 1649–1659

Badanie PHERGain zaplanowano, aby ocenić wykonalność, bezpieczeństwo i skuteczność leczenia wolnego od chemioterapii - za pomocą podwójnej blokady 2. receptora ludzkiego czynnika wzrostu naskórka (HER2): przy użyciu trastuzumabu i pertuzumabu u chorych na HER2-dodatniego wczesnego raka piersi (*early breast cancer* – EBC). Wykorzystano strategię dostosowaną do całkowitej odpowiedzi patologicznej (*pathological complete response* – pCR) ocenionej za pomocą pozytonowej tomografii emisyjnej (*positron emission tomography* – PET) z ¹⁸F-fluorodeoksyglukozą.

Materiał i metody. Otwarte badanie kliniczne II fazy PHERGain prowadzono w 45 szpitalach siedmiu krajów europejskich. Chore na HER2-dodatniego, inwazyjnego, operacyjnego raka piersi w stopniu zaawansowania I-IIIa, z co najmniej jednym ogniskiem choroby ocenianym w PET, przydzielono losowo (w stosunku 1:4) do grupy A, leczonej dożylnie podawanym docetakselem (75 mg/m²), karboplatyną podawaną dożylnie (AUC 6 mg/ml/min), trastuzumabem podawanym podskórnie (stała dawka 600 mg) i pertuzumabem (dawka początkowa 840 mg, następnie dawki podtrzymujące 420 mg dożylnie) – TCHP; lub do grupy B, stosującej: trastuzumab i pertuzumab +/- leczenie hormonalne, co 3 tygodnie. Chore stratyfikowano według stanu receptora hormonalnego. PET wykonywano na początku leczenia i po dwóch cyklach terapii. Chore w grupie B leczono zależnie od wyników PET w trakcie leczenia: chore z odpowiedzią widoczną w PET kontynuowały leczenie trastuzumabem i pertuzumabem +/- leczenie hormonalne przez 6 cykli, a u chorych bez odpowiedzi w PET zmieniano leczenie na 6 cykli TCHP. Po zabiegu operacyjnym chore z grupy B z odpowiedzią w PET, ale bez pCR, otrzymywały 6 cykli TCHP, a wszystkie chore otrzymały 18 cykli leczenia trastuzumabem i pertuzumabem. Pierwszorzędownymi punktami końcowymi były: pCR u chorych z grupy B z odpowiedzią widoczną w PET po dwóch cyklach leczenia (wyniki już opublikowane) i odsetek 3-letnich przeżyć wolnych od choroby inwazyjnej (*invasive disease-free survival* – iDFS) u chorych z grupy B.

Wyniki. Od 26 czerwca 2017 roku do 24 kwietnia 2019 roku przydzielono losowo do leczenia łącznie 356 chorych, w tym

71 chorych do grupy A i 285 chorych do grupy B, a zabieg operacyjny przeprowadzono odpowiednio u 63 (89%) i 267 chorych (94%). W drugiej analizie (odcięcie danych: 4 listopada 2022 roku) mediana obserwacji wyniosła 43,3 miesiąca (zakres 0,0–63,0). W grupie B udział 3-letnich iDFS wyniósł 94,8% (95% CI 91,4–97,1; $p = 0,001$), spełniając pierwszorzędowy punkt końcowy. Nie stwierdzono nowych sygnałów dotyczących bezpieczeństwa. Działania niepożądane związane z leczeniem oraz poważne działania niepożądane (*serious adverse events* – SAE) były częstsze u chorych przydzielonych do grupy A niż do grupy B (stopień ≥ 3 62% vs. 33%; SAE 28% vs. 14%). U chorych z grupy B z odpowiedzią na leczenie widoczną w PET i z pCR stwierdzono najmniej działań niepożądanych stopnia 3. lub wyższego związanych z leczeniem (1%), bez jakichkolwiek SAE.

Wyniki. Wśród chorych na HER2-dodatniego EBC strategia dostosowana do pCR ocenionej w badaniu PET była związana z doskonałym 3-letnim iDFS. U około jednej trzeciej chorych na HER2-dodatniego EBC można by bezpiecznie pominąć chemioterapię.

Patient, family caregiver, and economic outcomes of an integrated screening and novel stepped collaborative care intervention in the oncology setting in the USA (CARES): a randomised, parallel, phase 3 trial

Steel J.L., George C.J., Terhorst L. i wsp.

Lancet, 2024; 403: 1351–1361

Obecny standard opieki dotyczący wykrywania i kierowania chorych na leczenie z powodu objawów depresji, bólu i zmęczenia jest nieskuteczny. Celem badania było sprawdzenie skuteczności zintegrowanych badań przesiewowych i nowatorskiej, stopniowanej interwencji opartej na współpracy w porównaniu ze standardową opieką nad chorymi onkologicznymi z co najmniej jednym z takich objawów, jak depresja, ból lub zmęczenie.

Materiał i metody. Równoległe badanie III fazy przeprowadzono w 29 poradniach onkologicznych powiązanych z UPMC Hillman Cancer Center w USA. Do badania włączano chorych (w wieku ≥ 21 lat) na dowolny rodzaj nowotworu z objawami depresji, bólu lub zmęczenia (lub wszystkich razem) oraz opiekunów rodzinnych (w wieku ≥ 21 lat), którzy sprawowali opiekę nad chorymi. Chorych stratyfikowano według płci i rokowania, i przydzielano losowo (1:1) do stopniowanej opieki opartej na współpracy lub do opieki standardowej. Biostatystyk, onkolodzy i osoby oceniające wyniki byli zaślepieni co do przypisanego leczenia. Stopniowana opieka oparta na współpracy obejmowała terapię poznawczo-behawioralną przeprowadzaną raz w tygodniu przez koordynatora opieki za pośrednictwem telemedycyny (np. rozmowy telefonicznej lub wideokonferencji) przez 50–60 minut. Leczenie farmakologiczne objawów można było rozpocząć lub zmienić, jeśli zalecił to zespół leczący, lub jeśli takie rozwiązanie było preferowane

przez chorego. Standardem opieki było wykrywanie objawów i skierowanie do lekarza w celu ich leczenia. Pierwszorzędowym punktem końcowym była jakość życia zależna od stanu zdrowia chorego po 6 miesiącach. Utrzymanie korzyści z leczenia oceniano po 12 miesiącach. Do analizy pierwotnej włączono chorych zgodnie z zamiarem leczenia, w tym chorych, którzy nie byli poddani jednej lub dwóm ocenom kontrolnym.

Wyniki. Od 5 grudnia 2016 roku do 8 kwietnia 2021 roku włączono do badania 459 chorych i 190 opiekunów rodzinnych, w tym 222 chorych przydzielono do opieki standardowej, a 237 do stopniowanej opieki opartej na współpracy. Wśród 459 chorych było 201 (44%) mężczyzn i 258 (56%) kobiet. Większą poprawę jakości życia związanej ze stanem zdrowia w ciągu 0–6 miesięcy stwierdzono u chorych w grupie objętej stopniowaną opieką opartą na współpracy w porównaniu z chorymi z grupy standardowej opieki ($p = 0,013$, wielkość efektu: 0,09). Jakość życia związana ze stanem zdrowia została utrzymana w grupie objętej stopniowaną opieką opartą na współpracy ($p = 0,74$, wielkość efektu: 0,01). Większą poprawę w ciągu 0–6 miesięcy pod względem emocjonalnym ($p = 0,012$), funkcjonalnym ($p = 0,042$) i fizycznym ($p = 0,033$) stwierdzono wśród chorych z grupy objętej stopniowaną opieką opartą na współpracy w porównaniu z grupą objętą standardową opieką. W żadnej z grup chorzy nie zgłosili zdarzeń niepożądanych, a zgony uznano za niezwiązane z badaniem.

Wnioski. W celu poprawy jakości życia związanej ze stanem zdrowia zaleca się zintegrowane wykrywanie objawów i nowatorskie, stopniowane interwencje w zakresie opieki opartej na współpracy, w porównaniu do obecnego standardu opieki. Wyniki badania przyspieszą wdrażanie opieki zgodnej z wytycznymi (wykrywanie objawów i leczenie) i mogą potencjalnie zmienić praktykę wykrywania objawów i paradygmatu leczenia w całym kraju, poprawiając wyniki leczenia chorych na nowotwory.

Next-generation multitarget stool DNA test for colorectal cancer screening

Imperiale T.F., Porter K., Zella J. i wsp.

N. Engl. J. Med., 2024; 390: 984–993

Opracowano nowoczesny test polegający na badaniu kału i obejmujący ocenę markerów molekularnych DNA i stężenia hemoglobiny, aby poprawić skuteczność badań przesiewowych w kierunku raka jelita grubego, przede wszystkim pod względem swoistości.

Materiał i metody. W prospektywnym badaniu oceniono badanie kału, które wykonywano w trakcie przesiewowej kolonoskopii u dorosłych w wieku ≥ 40 lat bez objawów raka jelita grubego. W pierwszej kolejności oceniano czułość testu w kierunku wykrywania raka jelita grubego i swoistość w wykrywaniu zaawansowanych zmian nowotworowych (rak jelita grubego lub zaawansowane zmiany przedrakowe). Zaawansowane zmiany przedrakowe obejmowały jeden lub

więcej gruczolaków, lub „siedzących” polipów ząbkowanych o wielkości co najmniej 1 cm w najdłuższym wymiarze, zmiany o kosmkowych cechach histologicznych i dysplazje dużego stopnia. Drugorzędowo określano czułość testu w wykrywaniu zaawansowanych zmian przednowotworowych i swoistość w wykrywaniu zmian nienowotworowych lub ujemnego wyniku kolonoskopii oraz porównywano czułość w wykrywaniu raka jelita grubego i zaawansowanych zmian przednowotworowych pomiędzy badanym testem DNA a dostępnym na rynku testem immunochemicznym (FIT).

Wyniki. U 98 spośród 20 176 uczestników rozpoznano raka jelita grubego, u 2144 wykryto zaawansowane zmiany przednowotworowe, u 6973 – gruczolaki niezaawansowane, a u 10961 osób wynik badania był prawidłowy lub wykryto zmiany niezłośliwe. W teście nowej generacji czułość w wykrywaniu raka jelita grubego wyniosła 93,9% (95% CI 87,1–97,7), a swoistość w wykrywaniu zaawansowanych zmian nowotworowych – 90,6% (95% CI 90,1–91,0). Czułość w zakresie wykrywania zaawansowanych zmian przednowotworowych wyniosła 43,4% (95% CI 41,3–45,6), a swoistość w wykrywaniu zmian nienowotworowych lub prawidłowego wyniku kolonoskopii – 92,7% (95% CI 92,2–93,1). Czułość testu FIT wyniosła 67,3% (95% CI 57,1–76,5) w wykrywaniu raka jelita grubego i 23,3% (95% CI 21,5–25,2) w wykrywaniu zaawansowanych zmian przednowotworowych; z kolei swoistość w wykrywaniu zaawansowanych zmian nowotworowych wyniosła 94,8% (95% CI 94,4–95,1) i 95,7% (95% CI 95,3 + 96,1) w wykrywaniu zmian nienowotworowych lub prawidłowego wyniku kolonoskopii. Test nowej generacji charakteryzował się wyższą czułością w wykrywaniu raka jelita grubego ($p < 0,001$) i zaawansowanych zmian przednowotworowych ($p < 0,001$) w porównaniu z FIT, ale charakteryzował się mniejszą swoistością w wykrywaniu zaawansowanych zmian nowotworowych ($p < 0,001$). Nie odnotowano zdarzeń niepożądanych.

Wnioski. Test nowej generacji oparty na oznaczaniu DNA w kale wykazał większą czułość w wykrywaniu raka jelita grubego i zaawansowanych zmian przednowotworowych niż FIT, ale charakteryzował się mniejszą swoistością.

Ribociclib plus endocrine therapy in early breast cancer

Slamon D., Lipatov O., Nowecki Z. i wsp.
N. Engl. J. Med., 2024; 390: 1080–1091

Rybycyklib znamienne wydłużył czas całkowitego przeżycia chorych na zaawansowanego raka piersi z dodatnim receptorem hormonalnym (HR) i ujemnym HER2. Nie jest jasne, czy korzyść z leczenia zaawansowanego raka piersi dotyczy także chorych we wczesnym stopniu zaawansowania.

Materiał i metody. W międzynarodowym, otwartym, badaniu III fazy z randomizacją przydzielano losowo (w stosunku 1:1) chorych na wczesnego HR-dodatniego, HER2-ujemnego raka piersi w II lub III stopniu zaawansowania do grupy otrzymującej

rybycyklib (w dawce 400 mg na dobę przez 3 tygodnie, a następnie 1 tydzień przerwy przez 3 lata) w skojarzeniu z niesteroidowym inhibitorem aromatazy (*non-steroid aromatase inhibitor* – NSAi; letrozol w dawce 2,5 mg na dobę lub anastrozol w dawce 1 mg na dobę przez ≥ 5 lat) lub wyłącznie NSAi. Kobiety i mężczyźni przed menopauzą/andropauzą otrzymywali również goserelinę co 28 dni. Przedstawiono wyniki wcześniej określonej tymczasowej analizy przeżycia wolnego od choroby inwazyjnej – głównego punktu końcowego; opisano także inne wyniki dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa terapii. Przeżycie wolne od choroby inwazyjnej oceniano metodą Kaplana-Meiera. Porównania statystycznego dokonano za pomocą warstwowego testu log-rank, z określoną w protokole granicą zatrzymującą jednostronnego progu wartości p wynoszącą 0,0128, co określa lepszą skuteczność.

Wyniki. Do daty granicznej zbierania danych do wcześniej określonej analizy okresowej (11 stycznia 2023 r.) łącznie u 426 chorych wystąpiła choroba inwazyjna, nawrót choroby lub zgon. Zaobserwowano znaczącą korzyść w zakresie przeżycia wolnego od choroby inwazyjnej wśród leczonych rybycyklibem w skojarzeniu z NSAi w porównaniu z chorymi leczonymi wyłącznie NSAi. Udział 3-letnich przeżyć wolnych od choroby inwazyjnej wyniósł 90,4% w grupie leczonej rybycyklibem i 87,1% w grupie kontrolnej (HR choroby inwazyjnej, nawrotu lub zgonu 0,75; 95% CI 0,62–0,91; $p = 0,003$). Drugorzędowe punkty końcowe: przeżycie wolne od rozsianej choroby i przeżycie wolne od nawrotu również wskazywały na przewagę rybycyklibu w skojarzeniu z NSAi. Trzyletnie leczenie rybycyklibem w dawce początkowej 400 mg w skojarzeniu z NSAi nie wiązało się z żadnymi nowymi sygnałami dotyczącymi bezpieczeństwa.

Wnioski. Zastosowanie rybycyklibu w skojarzeniu z NSAi znamienne wydłużyło przeżycie wolne od choroby inwazyjnej u chorych na wczesnego HR-dodatniego, HER2-ujemnego raka piersi w II lub III stopniu zaawansowania.

Overall survival with adjuvant pembrolizumab in renal-cell carcinoma

Choueiri T.K., Tomczak P., Park S.H. i wsp.
N. Engl. J. Med., 2024; 390: 1359–1371

Uzupełniające leczenie pembrolizumabem po leczeniu chirurgicznym raka nerkowokomórkowego zostało zatwierdzone na podstawie znamiennego wydłużenia przeżycia wolnego od choroby w badaniu KEYNOTE-564. Nie było pewne, czy wyniki dotyczące całkowitego przeżycia z trzeciej, wcześniej określonej, tymczasowej analizy badania również będą przemawiać na korzyść pembrolizumabu.

Materiał i metody. W podwójnie zaślepionym badaniu III fazy z grupą kontrolną otrzymującą placebo chorych na jasnokomórkowego raka nerki ze zwiększonym ryzykiem nawrotu po zabiegu operacyjnym, przydzielono losowo (w stosunku 1:1) do grupy otrzymującej pembrolizumab (w dawce 200 mg)

lub placebo co 3 tygodnie przez maksymalnie 17 cykli (około 1 rok) lub do czasu nawrotu, wystąpienia niedopuszczalnych działań niepożądanych lub wycofania zgody na leczenie. Wcześniej wykazano znamienne wydłużenie przeżycia wolnego od choroby według oceny badacza (pierwotny punkt końcowy). Kluczowym drugorzędowym punktem końcowym było przeżycie całkowite oraz bezpieczeństwo.

Wyniki. Łącznie 496 chorych przydzielono do grupy otrzymującej pembrolizumab, a 498 włączono do grupy otrzymującej placebo. W dniu 15 września 2023 roku mediana czasu obserwacji wyniosła 57,2 miesiąca. Korzyści w zakresie przeżycia wolnego od choroby były zgodne z wynikami poprzednich analiz (HR nawrotu lub zgonu 0,72; 95% CI 0,59–0,87). W grupie leczonej pembrolizumabem zaobserwowano znamienne wydłużenie całkowitego czasu przeżycia w porównaniu z grupą placebo (HR zgonu 0,62; 95% CI 0,44–0,87; $p = 0,005$). Szacowany udział 48-miesięcznych przeżyć całkowitych wyniósł 91,2% w grupie leczonej pembrolizumabem w porównaniu z 86,0% w grupie placebo; korzyść ta była stała we wszystkich kluczowych podgrupach. Pembrolizumab wiązał się z większą częstością występowania poważnych zdarzeń niepożądanych (20,7% w porównaniu z 11,5% w grupie placebo) oraz zdarzeń niepożądanych 3. lub 4. stopnia związanych z pembrolizumabem lub placebo (18,6% w porównaniu z 1,2%). Nie stwierdzono zgonów związanych z leczeniem pembrolizumabem.

Wnioski. Uzupełniające leczenie pembrolizumabem znamienne wydłużyło czas całkowitego przeżycia wśród chorych na jasnokomórkowego raka nerki ze zwiększonym ryzykiem nawrotu po zabiegu operacyjnym w porównaniu z placebo.

Sequential CD7 CAR T-cell therapy and allogeneic HSCT without GVHD prophylaxis

Hu Y., Zhang M., Yang T., i wsp.

N. Engl. J. Med., 2024; 390: 1467–1480

Rokowanie u chorych na nawrotowy lub oporny na leczenie nowotwór hematologiczny jest złe. Leczenie komórkami T z chimerycznym receptorem antygenu (CAR) jako pomost do allogenicznego przeszczepienia hematopoetycznych komórek macierzystych (*hematopoietic stem-cell transplantation* – HSCT) ma potencjał długotrwałej eliminacji nowotworu. Jednakże środki mieloablacyjne stosowane przed HSCT i w profilaktyce choroby przeszczep przeciw gospodarzowi (GVHD) mają

działanie toksyczne i mogą wyeliminować resztkowe limfocyty CAR-T i osłabić działanie przeciwnowotworowe. Nie jest jasne, czy połączenie leczenia komórkami CAR-T i allogenicznego HSCT może zachować funkcję komórek CAR-T i poprawić kontrolę nowotworu.

Materiał i metody. Przetestowano nowatorską strategię *all-in-one* stosując leczenie składające się z sekwencyjnego leczenia limfocytami CAR-T CD7 i haploidentycznego HSCT u 10 chorych na nawrotową lub oporną na leczenie białaczkę lub chłoniaka CD7-dodatniego. Po tym, jak leczenie komórkami CAR-T doprowadziło do całkowitej remisji z niepełną odpowiedzią hematologiczną, chorych poddano haploidentycznemu HSCT bez farmakologicznej ablacji szpiku lub leków profilaktycznych w kierunku GVHD. Ścisłe monitorowano działania toksyczne i skuteczność terapii.

Wyniki. Po leczeniu komórkami CAR-T u wszystkich 10 chorych uzyskano całkowitą remisję z niepełną poprawą stanu hematologicznego i niedokrwistością 4. stopnia. Po haploidentycznym HSCT 1 chory zmarł (13 dnia z powodu wstrząsu septycznego i zapalenia mózgu), 8 chorych miało pełny chimerizm dawcy, a 1 u chorego stwierdzono autologiczną hematopoezę. U trzech chorych wystąpiła ostra GVHD związana z HSCT 2. stopnia. Mediana okresu obserwacji po leczeniu komórkami CAR-T wyniosła 15,1 miesiąca (zakres 3,1–24,0 mies.). Sześciu chorych pozostało w całkowitej remisji z minimalną chorobą resztkową, u 2 doszło do nawrotu białaczki CD7-ujemnej, a 1 chory zmarł z powodu wstrząsu septycznego po 3,7 miesiąca. Szacowane roczne przeżycie całkowite wyniosło 68% (95% CI 43–100), a szacowane roczne przeżycie wolne od choroby – 54% (95% CI, 29–100).

Wnioski. Sekwencyjne leczenie komórkami CAR-T CD7 i haploidentycznym HSCT jest bezpieczne i skuteczne, powoduje remisję ale także poważne, choć odwracalne zdarzenia niepożądane. Strategia ta może być brana pod uwagę u chorych na nowotwory CD7-dodatnie, którzy nie kwalifikują się do konwencjonalnego allogenicznego HSCT.

Anna Kowalczyk
Ewa Szutowicz
Magdalena Dróżka
Anna Laskowska
Paweł Szymański