

### Venetoclax-rituximab in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia

Seymour JF, Kipps TJ, Eichhorst B i wsp.

*N Engl J Med* 2018; 378: 1107–1120

Wenetoklaks blokuje BCL2, antyapoptotyczne białko, którego patologiczna nadekspresja jest kluczowa dla przeżycia komórek przewlekłej białaczki limfatycznej (CLL). Oceniono skuteczność połączenia wenetoklaksu z rytuksymabem u chorych na nawrotową lub oporną CLL.

**Metody.** W otwartym badaniu III fazy 389 chorych przydzielano losowo do leczenia rytuksymabem (podawanym przez 6 miesięcy) w połączeniu z wenetoklaksem (podawanym od 1. dnia cyklu do 2 lat; grupa VR) lub z bendamustyną (podawaną przez 6 miesięcy; grupa BR). Crossover nie był dozwolony. Głównym punktem końcowej oceny był czas do progresji oceniany przez badaczy.

**Wyniki.** Po medianie czasu obserwacji 23,8 miesiąca udział przeżyć wolnych od progresji oceniany przez badaczy był znamienne wyższy w grupie VR (32 zdarzenia związane z progresją lub zgonem u 194 chorych) w porównaniu do grupy BR (114 zdarzeń u 195 chorych); udział 2-letnich przeżyć wolnych od progresji wyniósł odpowiednio 84,9% i 36,3% (współczynnik ryzyka progresji lub zgonu 0,17; 95% przedział ufności [CI] 0,11 do 0,25;  $p < 0,001$  log-rank test). Korzyść utrzymywała się we wszystkich klinicznych i biologicznych podgrupach, w tym w podgrupie chorych z delecją 17p; udział 2-letnich przeżyć wolnych od progresji wśród chorych z delecją 17p wyniósł 81,5% w grupie VR w porównaniu do 27,8% w grupie BR (współczynnik ryzyka 0,13; 95% CI 0,05 do 0,29), a w grupie chorych bez delecji 17p — odpowiednio 85,9% i 41,0% (współczynnik ryzyka 0,19; 95% CI 0,12 do 0,32). Korzyść VR w porównaniu do BR została potwierdzona przez niezależną komisję oceniającą czas do progresji oraz inne dodatkowe punkty końcowe. Udział neutropenii 3. i 4. stopnia był wyższy w grupie VR w porównaniu do BR, ale udziały gorączek neutropenicznych 3. lub 4. stopnia oraz zakażeń były niższe wśród leczonych z udziałem wenetoklaksu w porównaniu do bendamustyny. Udział występowania zespołu lizy guza 3. lub 4. stopnia w grupie VR wyniósł 3,1% (6 spośród 194 chorych).

**Wnioski.** Zastosowanie VR u chorych na nawrotową lub oporną CLL wiązało się ze znamienne wyższym udziałem przeżyć wolnych od progresji w porównaniu do BR.

### *Helicobacter pylori* therapy for the prevention of metachronous gastric cancer

Choi IJ, Kook MC, Kim YI i wsp.

*N Engl J Med* 2018; 378: 1085–1095

U chorych na wczesnego raka żołądka ograniczonego do błony śluzowej lub podśluzowej zazwyczaj stwierdza się zanik gruczołów w błonie śluzowej oraz wysokie ryzyko rozwinięcia kolejnych (metachronicznych) raków żołądka. Odległy wpływ eradykacji *Helicobacter pylori* na zmniejszenie zaniku gruczołów błony śluzowej i zapobieganie powstawaniu metachronicznych raków żołądka pozostaje niejasny.

**Metody.** W prospektywnym, podwójnie zaślepionym, kontrolowanym placebo badaniu z randomizacją 470 chorych po endoskopowym usunięciu wczesnego raka żołądka lub nisko zróżnicowanych gruczolaków przydzielono do eradykacji *H. pylori* z użyciem antybiotyków lub do placebo. Głównymi punktami końcowej oceny było występowanie metachronicznych raków żołądka wykrytych w endoskopii wykonanej po roku obserwacji lub później oraz zmniejszenie stopnia zaniku gruczołów w trzonie i na mniejszej krzywiznie podczas 3-letniej obserwacji.

**Wyniki.** 396 chorych włączono do zmodyfikowanej analizy zgodnej z intencją leczenia (194 w grupie leczonej i 202 w grupie placebo). Podczas mediany czasu obserwacji 5,9 roku metachroniczne raki żołądka rozwinęły się u 14 chorych (7,2%) w grupie leczonej i u 27 chorych (13,4%) w grupie placebo (współczynnik ryzyka w grupie leczonej 0,50; 95% przedział ufności 0,26 do 0,94;  $p = 0,03$ ). Wśród 327 chorych w podgrupie poddanej histologicznej analizie zmniejszenie stopnia zaniku gruczołów śluzowych mniejszej krzywizny trzonu żołądka wyniosło 48,4% u chorych w grupie leczonej w porównaniu do 15,0% w grupie otrzymującej placebo ( $p < 0,001$ ). Nie stwierdzono poważnych działań niepożądanych; niewielkie działania niepożądane występowały częściej w grupie leczonej (42,0% vs 10,2%,  $p < 0,001$ ).

**Wnioski.** Chorzy na wczesnego raka żołądka, którzy otrzymywali eradykację *H. pylori*, mieli niższy udział metachronicznych raków żołądka i mniejszy zanik błony śluzowej trzonu żołądka w porównaniu do placebo.

## Ibrutinib plus venetoclax for the treatment of mantle-cell lymphoma

Tam CS, Anderson MA, Pott C i wsp.

*N Engl J Med* 2018; 378: 1211–1223

Zarówno inhibitor BTK — ibrutinib, jak i inhibitor BCL2 — wenetoklaks, stosowane jako wyłączne leczenie, są aktywne u chorych na chłoniaka z komórek płaszczka. Obserwowano udziały całkowitych odpowiedzi 21% dla każdego z wymienionych leków, stosowanych przez długi czas w sposób ciągły. Badania przedkliniczne sugerują możliwość synergizmu połączenia tych leków.

**Metody.** Przeprowadzono badanie II fazy oceniające połączenie ibrutinibu i wenetoklaksu w porównaniu do historycznych wyników badań. Chorzy rozpoczęli leczenie ibrutinibem w dawce 560 mg dziennie. Po 4 tygodniach dodawano wenetoklaks i stoniowo zwiększano jego dawkę co tydzień do 400 mg dziennie. Oba leki podawano do progresji lub nieakceptowalnej toksyczności. Głównym punktem końcowej oceny był udział całkowitych odpowiedzi po 16 tygodniach. Obecność minimalnej choroby resztkowej (MRD) w szpiku kostnym oceniano przy użyciu cytometrii przepływowej, a we krwi — przy użyciu *allele-specific oligonucleotide*-PCR (ASO-PCR).

**Wyniki.** Do badania włączono 24 chorych na chłoniaka z komórek płaszczka, w tym 23 chorych na postać nawrotową lub oporną i jednego wcześniej nieleczzonego. Chorzy byli w wieku od 47 do 81 lat, liczba linii wcześniejszego leczenia wahała się od 0 do 6. U połowy chorych stwierdzono zaburzenia *TP53*, a 75% miało wysokie ryzyko wg indeksu rokowniczego. Udział całkowitych odpowiedzi w TK po 16 tygodniach leczenia wyniósł 42% w porównaniu do historycznych wyników 9% w tym samym punkcie po leczeniu wyłącznie ibrutinibem ( $p < 0,001$ ). Udział całkowitych odpowiedzi w PET wyniósł 62% w 16. tygodniu, a ogólnie 71%. Brak MRD potwierdzono w cytometrii u 67% chorych oraz przy użyciu ASO-PCR u 38%. U 78% chorych odpowiedź na leczenie utrzymywała się po 15 miesiącach. Zespół lizy guza wystąpił u 2 chorych. Częste działania niepożądane: biegunka (83% chorych), zmęczenie (75%), nudności i wymioty (71%) były głównie o niewielkim nasileniu.

**Wnioski.** Podwójna blokada BTK i BCL2 przy użyciu ibrutinibu i wenetoklaksu wiązała się z poprawą wyników leczenia u chorych na chłoniaka z komórek płaszczka o złym rokowaniu w porównaniu do historycznej grupy kontrolnej.

## Duration of adjuvant chemotherapy for stage III colon cancer

Grothey A, Sobrero AF, Shields AF i wsp.

*N Engl J Med* 2018; 378: 1177–1188

Od 2004 roku 6-miesięczna chemioterapia z udziałem oksaliplaty z fluoropirymidyną jest standardem uzupełniającego leczenia chorych na raka okrężnicy w III stopniu zaawansowania. Ze względu na to, że stosowanie oksaliplaty wiąże się z narastającą neurotoksycznością, skrócenie leczenia mogłoby zmniejszyć udział działań niepożądanych i oszczędzić wydatki na opiekę zdrowotną.

**Metody.** Przeprowadzono prospektywną, zaplanowaną analizę 6 badań III fazy z randomizacją, które były prowadzone jednocześnie w celu oceny *noninferiority* uzupełniającego leczenia wg schematu FOLFOX (fluorouracyl, leukoworyna i oksaliplaty) lub CAPOX (kapecytabina i oksaliplaty) podawanych przez 3 miesiące w porównaniu do leczenia przez 6 miesięcy. Głównym punktem końcowej oceny był udział 3-letnich przeżyć bez progresji. *Noninferiority* 3-miesięcznego w porównaniu do 6-miesięcznego leczenia można by było stwierdzić, jeśliby górna granica dwustronnego 95% przedziału ufności dla współczynnika ryzyka nie przekroczyła 1,12.

**Wyniki.** Po wystąpieniu 3263 zdarzeń związanych z nawrotem choroby lub zgonem u 12 834 chorych nie potwierdzono *noninferiority* 3-miesięcznego w porównaniu do 6-miesięcznego leczenia w całej grupie (współczynnik ryzyka 1,07; 95% CI 1,00 do 1,15). Stwierdzono *noninferiority* krótszego leczenia dla schematu CAPOX (współczynnik ryzyka 0,95; 95% CI 0,85 do 1,06), ale nie dla FOLFOX (współczynnik ryzyka 1,16; 95% CI 1,06 do 1,26). Wśród chorych, u których stwierdzono guzy T1, T2 lub T3 i N1, 3-miesięczne leczenie było nie gorsze niż przez 6 miesięcy, udział 3-letnich przeżyć wolnych od choroby wyniósł odpowiednio 83,1% i 83,3% (współczynnik ryzyka 1,01; 95% CI 0,90 do 1,12). Wśród chorych w stopniu zaawansowania T4 i/lub N2 udział przeżyć wolnych od choroby był wyższy w grupie leczonej przez 6 miesięcy w porównaniu do leczenia trwającego 3 miesiące (64,4% vs 62,7%; współczynnik ryzyka 1,12; 95% CI 1,03 do 1,23;  $p = 0,01$ ).

**Wnioski.** Nie potwierdzono *noninferiority* uzupełniającego leczenia FOLFOX lub CAPOX trwającego 3 miesiące w całej grupie chorych na raka okrężnicy w III stopniu zaawansowania w porównaniu do leczenia przez 6 miesięcy. Wśród chorych otrzymujących CAPOX przez 3 miesiące leczenia uzupełniającego było równie skuteczne jak leczenie przez 6 miesięcy, szczególnie w podgrupach niskiego ryzyka.

## Nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib in advanced renal-cell carcinoma

Motzer RJ, Tannir NM, McDermott DF i wsp.

*N Engl J Med* 2018; 378: 1277–1290

Zastosowanie niwolumabu w połączeniu z ipilimumabem w badaniu pilotażowym wiązało się z uzyskaniem obiektywnych odpowiedzi u chorych na raka nerkowokomórkowego. W badaniu III fazy porównano połączenie niwolumabu z ipilimumabem i z sunitynibem u wcześniej nieleczonych chorych na zaawansowanego jasnokomórkowego raka nerkowokomórkowego.

**Metody.** Chorych przydzielano losowo w stosunku 1:1 do leczenia niwolumabem (3 mg/kg) w połączeniu z 4 dawkami ipilimumabu (1 mg/kg) podawanymi dożylnie co 3 tygodnie, a następnie niwolumabem (3 mg/kg) podawanym co 2 tygodnie lub do sunitynibu (50 mg) podawanego doustnie przez 4 tygodnie w 6-tygodniowych cyklach. Głównymi punktami oceny końcowej był czas całkowitego przeżycia (współczynnik alfa 0,04), udział obiektywnych odpowiedzi (współczynnik alfa 0,001) i czas do progresji (współczynnik alfa 0,009) u chorych średniego i wysokiego ryzyka.

**Wyniki.** 1096 chorych przydzielono do leczenia niwolumabem z ipilimumabem (550 chorych) lub sunitynibem (546 chorych), w tym odpowiednio 425 i 422 chorych średniego i wysokiego ryzyka. Po medianie czasu obserwacji 25,2 miesiąca u chorych średniego i wysokiego ryzyka udział 18-miesięcznych całkowitych przeżyć wyniósł 75% (95% przedział ufności [CI] 70 do 78) wśród leczonych niwolumabem z ipilimumabem i 60% (95% CI 55 do 65) wśród leczonych sunitynibem; mediana czasu całkowitego przeżycia nie została osiągnięta wśród leczonych niwolumabem z ipilimumabem w porównaniu do 26,0 miesiący wśród leczonych sunitynibem (współczynnik ryzyka zgonu 0,63;  $p < 0,001$ ). Udział obiektywnych odpowiedzi wyniósł odpowiednio 42% i 27% ( $p < 0,001$ ), a udział całkowitych odpowiedzi odpowiednio 9% i 1%. Mediana czasu do progresji wyniosła odpowiednio 11,6 miesiąca i 8,4 miesiąca (współczynnik ryzyka progresji lub zgonu 0,82;  $p = 0,03$ , nieznamienny dla wcześniej określonego progu 0,009). Niepożądane działania związane z leczeniem wystąpiły u 509 spośród 547 chorych (93%) wśród leczonych niwolumabem z ipilimumabem i u 521 spośród 535 chorych (97%) wśród leczonych sunitynibem, a w stopniu 3. lub 4. — odpowiednio u 250 chorych (46%) i 335 chorych (63%). Niepożądane działania związane z leczeniem prowadzące do jego przerwania wystąpiły odpowiednio u 22% i 12% chorych.

**Wnioski.** Udział całkowitych przeżyć i obiektywnych odpowiedzi u wcześniej nieleczonych chorych na zaawansowanego raka nerkowokomórkowego średniego i wysokiego ryzyka był znamienne wyższy wśród leczonych niwolumabem w połączeniu z ipilimumabem w porównaniu do leczonych sunitynibem.

## Atezolizumab versus chemotherapy in patients with platinum-treated locally advanced or metastatic urothelial carcinoma (IMvigor211): a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial

Powles T, Durán I, van der Heijden MS i wsp.

*Lancet* 2018; 391: 748–757

Istnieje niewiele możliwości leczenia chorych na zaawansowanego lub rozsianego raka dróg moczowych z progresją po chemioterapii zawierającej związku platyny. Oceniono bezpieczeństwo i skuteczność atezolizumabu (leku przeciw ligandowi dla 1. receptora programowanej śmierci komórki [PD-L1]) w porównaniu do chemioterapii w tej grupie chorych.

**Metody.** Przeprowadzono otwarte wieloośrodkowe, kontrolowane badanie III fazy (IMvigor211) w 217 akademickich centrach medycznych i ośrodkach onkologicznych głównie w Europie, Ameryce Północnej, Azji i Oceanii. Chorych na rozsianego raka dróg moczowych (w wieku  $\geq 18$  lat) z progresją po chemioterapii zawierającej pochodne platyny przydzielono losowo (1:1) do leczenia atezolizumabem w dawce 1200 mg lub do chemioterapii (zależnie od wyboru lekarza: winflunina 320 mg/m<sup>2</sup>, paklitaksel 175 mg/m<sup>2</sup> lub docetaksel 75 mg/m<sup>2</sup>) podawanej dożylnie co 3 tygodnie. Randomizację stratyfikowano zależnie od ekspresji PD-L1 (ekspresja  $< 1\%$  [IC0] lub  $1\%$  do  $< 5\%$  [IC1] komórek układu immunologicznego naciekających guz vs  $\geq 5\%$  [IC2/3]), rodzaju chemioterapii (winflunina vs taksoidy), obecności przerzutów w wątrobie (tak vs nie) oraz liczby niekorzystnych czynników rokowniczych (0 vs 1–3). Chorzy i badacze znali przydział do leczenia, natomiast nie znali ekspresji PD-L1. Główny punkt końcowej oceny, czas całkowitego przeżycia, był oceniany w określonych grupach: IC2/3, IC1/2/3 oraz w grupie zgodnej z intencją leczenia. Badanie nadal trwa, ale rekrutacja została zakończona.

**Wyniki.** Od 13 stycznia 2015 do 15 lutego 2016 roku 931 chorych ze 198 ośrodków przydzielono losowo do leczenia atezolizumabem ( $n = 467$ ) lub do chemioterapii ( $n = 464$ ). W grupie IC2/3 ( $n = 234$ ) czas całkowitego przeżycia nie różnił się znamienne pomiędzy leczonymi atezolizumabem i poddanymi chemioterapii (mediana 11,1 miesiąca [95% CI 8,6–15,5;  $n = 116$ ] vs 10,6 miesiąca [8,4–12,2;  $n = 118$ ]; stratyfikowany współczynnik ryzyka [HR] 0,87, 95% CI 0,63–1,21;  $p = 0,41$ ), co uniemożliwiło dalsze formalne analizy statystyczne. Udział potwierdzonych obiektywnych odpowiedzi był podobny w obu leczonych grupach IC2/3: obiektywną odpowiedź stwierdzono u 26 spośród 113 chorych (23%) leczonych atezolizumabem w porównaniu do 25 spośród 116 (22%) poddanych chemioterapii. Utrzymywanie się odpowiedzi było dłuższe wśród leczonych atezolizumabem w porównaniu do poddanych chemioterapii (mediana 15,9 miesiąca [95% CI 10,4 do nieosiągnięty] vs 8,3 miesiąca

[5,6–13,2]; HR 0,57, 95% CI 0,26–1,26). W grupie zgodnej z intencją leczenia wystąpiło mniej niepożądanych zdarzeń 3.–4. stopnia wśród chorych leczonych atezolizumabem w porównaniu do chorych poddanych chemioterapii (91 spośród 459 chorych [20%] vs 189 spośród 443 [43%]) oraz mniej zdarzeń prowadzących do zakończenia leczenia (34 [7%] vs 78 chorych [18%]).

**Wnioski.** Atezolizumab nie wiązał się ze znamienym wydłużeniem czasu całkowitego przeżycia u chorych na opornego na pochodne platyny rozsialego raka dróg moczowych z nadekspresją PD-L1 (IC2/3) w porównaniu do chemioterapii, ale miał korzystniejszy profil bezpieczeństwa. Wstępna analiza w grupie zgodnej z intencją leczenia wykazała długotrwałe odpowiedzi i dobrą tolerancję leczenia, co było zgodne z wynikami badania II fazy.

### **Adjuvant chemoradiotherapy versus radiotherapy alone for women with high-risk endometrial cancer (PORTEC-3): final results of an international, open-label, multicentre, randomised, phase 3 trial**

De Boer SM, Powell ME, Mileskin L.

*Lancet Oncol* 2018; 19: 295–309

Chore na raka trzonu macicy zwykle mają dobre rokowanie, jednak chore z czynnikami wysokiego ryzyka mają większe ryzyko nawrotu. W badaniu PORTEC-3 oceniano korzyść z uzupełniającej chemioterapii w trakcie i po radioterapii (chemioradioterapia) w porównaniu do wyłącznej radioterapii na obszar miednicy u chorych na raka trzonu macicy z czynnikami wysokiego ryzyka.

**Metody.** Otwarte międzynarodowe badanie III fazy PORTEC-3 prowadzono w 103 ośrodkach w 6 badaniach klinicznych współpracujących w ramach Gynaecological Cancer Intergroup. Chore na raka trzonu macicy z czynnikami wysokiego ryzyka w I stopniu zaawansowania (wg FIGO 2009): typ endometrioidalny G-3 z głębokim naciekaniami mięśniówki macicy lub/i naciekaniami przestrzeni limfatyczno-naczyniowej, typ endometrioidalny stopień II lub III lub stopnie I–III typ jasnokomórkowy lub surowiczny. Chore przydzielano losowo (1:1) do wyłącznej radioterapii (48,6 Gy w 1,8-Gy frakcjach podawanych przez 5 dni w tygodniu) lub do radioterapii i chemioterapii (składającej się z 2 cykli cisplatyny w dawce 50 mg/m<sup>2</sup> podawanych podczas radioterapii, a następnie 4 cykli karboplatyny AUC5 z paklitakselem 175 mg m<sup>2</sup>), stosując stratyfikację wg ośrodka, limfadenektomii, stopnia zaawansowania i typu histologicznego. Głównymi punktami końcowej oceny były czas całkowitego przeżycia i czas do progresji. Do ostatecznej analizy w grupie zgodnej z intencją leczenia stosowano metodę Kaplana-Meiera, test *log-rank* i analizę regresji Coxa z uwzględnieniem czynników stratyfikacyjnych. Badanie zamknięto 20 grudnia

2013 roku po osiągnięciu planowanego naboru; obserwacja nadal trwa.

**Wyniki.** Od 23 listopada 2006 do 20 grudnia 2013 roku do badania włączono 686 kobiet. 660 chorych włączono do ostatecznej analizy, spośród których 330 zostało przydzielonych do chemioradioterapii i 330 do radioterapii. Mediana czasu obserwacji wyniosła 60,2 miesiąca (IQR 48,1–73,1). Udział 5-letnich całkowitych przeżyć wyniósł 81,8% (95% CI 77,5–86,2) wśród poddanych chemioradioterapii w porównaniu do 76,7% (72,1–81,6) poddanych radioterapii (zmodyfikowany współczynnik ryzyka [HR] 0,76, 95% CI 0,54–1,06; *p* = 0,11); udział 5-letnich przeżyć do progresji wyniósł odpowiednio 75,5% (95% CI 70,3–79,9) i 68,6% (63,1–73,4; HR 0,71, 95% CI 0,53–0,95; *p* = 0,022). Niepożądane działania w stopniu ≥ 3 w trakcie leczenia wystąpiły u 198 spośród 330 chorych (60%) poddanych chemioradioterapii w porównaniu do 41 spośród 330 (12%) poddanych radioterapii (*p* < 0,0001). Neuropatia (stopień ≥ 2) przetrwała po 3 latach znamienne częściej po chemioradioterapii w porównaniu do radioterapii (20 chorych [8%] vs jedna [1%]; *p* < 0,0001). Większość chorych zmarła z powodu raka trzonu macicy; przyczyna zgonu 4 chorych (po 2 w każdej z grup) pozostała niejasna. Jedna chora z grupy poddanej radioterapii zmarła z powodu progresji lub późnych powikłań leczenia; 3 chore zmarły (2 w grupie poddanej chemioradioterapii i jedna w grupie poddanej radioterapii) albo z powodu choroby towarzyszącej, albo z powodu późnych powikłań leczenia. **Wnioski.** Uzupełniająca chemioterapia podawana w trakcie i po radioterapii nie wydłużyła 5-letnich całkowitych przeżyć, ale wydłużyła czas do progresji chorych na raka trzonu macicy z czynnikami wysokiego ryzyka. Skojarzone leczenie u chorych z czynnikami wysokiego ryzyka powinno być rozważane indywidualnie. Konieczna jest dalsza obserwacja w celu oceny wpływu chemioterapii na odległe wyniki leczenia.

### **Apalutamide treatment and metastasis-free survival in prostate cancer**

Smith MR, Saad F, Chowdhury S i wsp.

*N Engl J Med* 2018 378: 1408–1418

Apalutamid, kompetycyjny inhibitor receptora androgenowego, jest przedmiotem badań w leczeniu raka gruczołu krokowego. Oceniono skuteczność apalutamidu u chorych na nierozsialego, opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z wysokim ryzykiem rozsiewu.

**Metody.** Przeprowadzono podwójnie ślepe, kontrolowane placebo badanie III fazy. Chorych na nierozsialego, opornego na kastrację raka gruczołu krokowego, z czasem podwojenia PSA krótszym niż 10 miesięcy, przydzielano losowo (2:1) do leczenia apalutamidem (240 mg/dzień) lub placebo. Wszyscy chorzy kontynuowali leczenie antyandrogenowe.

Pierwotnym punktem oceny był czas wolny od odległych przerzutów liczony od randomizacji do pierwszego rozpoznania przerzutów w badaniach obrazowych lub do zgonu.

**Wyniki.** Do badania włączono 1207 chorych (806 otrzymało apalutamid, natomiast 401 placebo). W zaplanowanej analizie przeprowadzonej po wystąpieniu 378 zdarzeń mediana czasu wolnego od przerzutów wyniosła 40,5 miesiąca w grupie leczonej apalutamidem w porównaniu do 16,2 miesiąca w grupie otrzymującej placebo (współczynnik ryzyka wystąpienia przerzutów lub zgonu 0,28; 95% przedział ufności 0,23 do 0,35;  $p < 0,001$ ). Czas do wystąpienia objawowej progresji choroby był znamienne dłuższy w grupie otrzymującej apalutamid niż placebo (współczynnik ryzyka 0,45; 95% przedział ufności 0,32 do 0,63;  $p < 0,001$ ). Działania niepożądane prowadzące do przerwania leczenia wystąpiły u 10,6% chorych otrzymujących apalutamid oraz 7,0% otrzymujących placebo. Działania niepożądane, które wystąpiły częściej u przyjmujących apalutamid, to: wysypka (23,8% vs 5,5%), niedoczynność tarczycy (8,1% vs 2,0%) oraz złamania (11,7% vs 6,5%).

**Wnioski.** U chorych na nierozsianego, opornego na kastrację raka gruczołu krokowego leczenie apalutamidem w porównaniu z placebo znamienne wydłuża czas przeżycia wolnego od przerzutów oraz czas do objawowej progresji choroby.

### **Lenvatinib versus sorafenib in first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised phase 3 non-inferiority trial**

Kudo M, Finn RS, Qin S i wsp.

*Lancet* 2018; 391: 1163–1173

W badaniu II fazy stwierdzono aktywność lenwatinibu, inhibitora receptorów VEGF 1–3, receptorów FGF 1–4, receptorów PDGF  $\alpha$ , RET i KIT, w raku wątrobowokomórkowym. Celem przeprowadzonego badania była ocena czasu całkowitego przeżycia chorych na nieoperacyjnego raka wątrobowokomórkowego otrzymujących w pierwszej linii leczenia lenwatinib w porównaniu z sorafenibem.

**Metody.** W 154 ośrodkach w 20 krajach Azji, Pacyfiku, Europy i Ameryki Północnej przeprowadzono otwarte, wieloośrodkowe badanie III fazy typu *non-inferiority*, do którego włączano chorych na nieoperacyjnego raka wątrobowokomórkowego, wcześniej nieleczonych z powodu zaawansowanej choroby. Stratyfikacja obejmowała region, obecność makroskopowego nacieku żyły wrotnej, obecność przerzutów poza wątrobą, stan sprawności wg ECOG oraz masę ciała. Chorych przydzielano losowo 1:1 do leczenia doustnym lenwatinibem (12 mg/dzień dla chorych ważących  $\geq 60$  kg lub 8 mg/dzień dla ważących  $< 60$  kg) lub sorafenibem 400 mg dwa razy dziennie w 28-dniowych

cyklach. Pierwotnym punktem oceny był czas całkowitego przeżycia, mierzony od randomizacji do zgonu. Ocena skuteczności leczenia przeprowadzono zgodnie z intencją leczenia, w analizie bezpieczeństwa uwzględniono wyłącznie chorych leczonych. Margines dla *non-inferiority* ustalono na 1,08.

**Wyniki.** Od 1 marca 2013 do 30 lipca 2015 roku 1492 chorych oceniono pod kątem możliwości udziału w badaniu. 954 chorych spełniających kryteria włączenia, przydzielono losowo do leczenia lenwatinibem ( $n = 478$ ) lub sorafenibem ( $n = 476$ ). Mediana czasu przeżycia chorych leczonych lenwatinibem wyniosła 13,6 miesiąca (95-procentowy przedział ufności 12,1–14,9) i była nie gorsza od mediany chorych otrzymujących sorafenib (12,3 miesiąca 10,4–13,9; współczynnik ryzyka 0,92, 95% przedział ufności 0,79–1,06), spełniając wyznaczone kryteria dla *non-inferiority*. Najczęściej obserwowanymi działaniami niepożądanymi w grupie leczonej lenwatinibem były nadciśnienie (201 [42%]), biegunka (184 [39%]), pogorszenie apetytu (162 [34%]), utrata masy ciała (147 [31%]), natomiast w grupie leczonej sorafenibem — zespół dłoniowo-podeszwy (249 [52%]), biegunka (220 [46%]), nadciśnienie (144 [30%]) oraz pogorszenie apetytu (127 [27%]).

**Wnioski.** Czas przeżycia całkowitego chorych na nieoperacyjnego raka wątrobowokomórkowego leczonych lenwatinibem był nie gorszy od uzyskanego w grupie chorych leczonych sorafenibem. Profil bezpieczeństwa i toksyczność lenwatinibu nie różniły się od wcześniej obserwowanych.

### **3 versus 6 months of adjuvant oxaliplatin-fluoropyrimidine combination therapy for colorectal cancer (SCOT): an international, randomised, phase 3, non-inferiority trial**

Iveson TJ, Kerr RS, Saunders MP i wsp.

*Lancet Oncol* 2018; 19: 562–578

U chorych na raka jelita grubego w III stopniu zaawansowania zazwyczaj podaje się uzupełniającą chemioterapię z udziałem oksaliplatyny przez 6 miesięcy. Oceniono, czy leczenie trwające 3 miesiące nie będzie gorsze od leczenia 6-miesięcznego.

**Metody.** Badanie III fazy SCOT typu *non-inferiority* z losowym doborem chorych przeprowadzono w 244 ośrodkach. Chorych powyżej 18. roku życia w II (z czynnikami wysokiego ryzyka) lub III stopniu zaawansowania stratyfikowano wg ośrodka, rodzaju leczenia, płci, stopnia zaawansowania, cechy T, cechy N oraz dawki kapecytabiny w chwili rozpoczęcia leczenia. Chorych przydzielano losowo (1:1) do 3 lub 6 miesięcy uzupełniającego leczenia z udziałem oksaliplatyny (CAPOX — kapecytabina z oksaliplatyną lub FOLFOX — fluorouracyl w bolusie i we wlewie w połączeniu z oksaliplatyną). Schemat leczenia był wybrany przed randomizacją

przez lekarza prowadzącego i pacjenta. Głównym punktem końcowej oceny był czas wolny od choroby, a marginesem *non-inferiority* był współczynnik ryzyka 1,13. Pierwszą analizę przeprowadzono w grupie zgodnej z intencją leczenia, a analizę dotyczącą bezpieczeństwa w grupie chorych, którzy rozpoczęli leczenie. Obserwacja chorych trwa.

**Wyniki.** Od 27 marca 2008 do 29 listopada 2013 roku 6088 chorych przydzielono losowo do leczenia. Planowano podawać FOLFOX u 1981 chorych i CAPOX u 4107 chorych. 3044 chorych przydzielono do 3-miesięcznego leczenia i 3044 — do leczenia przez 6 miesięcy. 9 chorych przydzielonych do grupy leczonej przez 3 miesiące i 14 chorych przydzielonych do leczenia przez 6 miesięcy nie zgodziło się na wykorzystanie ich danych, więc w analizie zgodnej z intencją leczenia wykorzystano dane 3035 chorych przydzielonych do leczenia przez 3 miesiące i 3030 przydzielonych do leczenia przez 6 miesięcy. Do chwili analizy wystąpiły 1482 zdarzenia związane z nawrotem choroby, w tym 740 w grupie leczonej przez 3 miesiące i 742 w grupie leczonej przez 6 miesięcy. Udział 3-letnich przeżyć wolnych od choroby wyniósł 76,7% (95% CI 75,1–78,2%) wśród leczonych przez 3 miesiące i 77,1% (75,6–78,6%) wśród leczonych przez 6 miesięcy, współczynnik ryzyka wyniósł 1,006 (0,909–1,114, test dla *non-inferiority*  $p = 0,012$ ), był zniżej niższy od

określonego marginesu *non-inferiority*. Obwodowa neuropatia w stopniu  $\geq 2$  była częstsza wśród leczonych przez 6 miesięcy (237 spośród 409 chorych [58%] ocenianych pod względem bezpieczeństwa) w porównaniu do leczonych przez 3 miesiące (103 spośród 420 chorych [25%]) i utrzymywała się długo, wpływając na pogorszenie jakości życia. Wystąpiło 1098 poważnych działań niepożądanych (492 wśród leczonych przez 3 miesiące i 606 wśród leczonych przez 6 miesięcy) oraz 32 zgony związane z leczeniem (16 w każdej z grup).

**Wnioski.** 3-miesięczne uzupełniające leczenie z udziałem oksaliplatyny nie było gorsze od leczenia 6-miesięcznego u chorych na raka jelita grubego i odbytnicy w II (z czynnikami ryzyka) lub III stopniu zaawansowania i wiązało się z obniżeniem toksyczności i poprawą jakości życia. Mimo że badanie nie miało odpowiedniej mocy, dane sugerują, że krótsze leczenie wiąże się z podobnymi wynikami leczenia i lepszą jakością życia i może stanowić nowy standard leczenia.

Opracowali:

**Dr n. med. Anna Kowalczyk**  
**Dr n. med. Ewa Szutowicz-Zielińska**  
**Dr n. med. Anna Wrona**  
**Dr n. med. Krzysztof Konopa**