

Robot-assisted radical cystectomy versus open radical cystectomy in patients with bladder cancer (RAZOR): an open-label, randomised, phase 3, non-inferiority trial

Parekh DJ, Reis IM, Castle EP i wsp.

Lancet 2018; 391: 2525–2536

Radykalna cystektomia stanowi standardowe chirurgiczne leczenie inwazyjnego raka pęcherza moczowego. Cystektomia w asyście robota stanowi opcję, która może oferować zbliżone wyniki leczenia przy niższym ryzyku powikłań. Porównano czas wolny od progresji u chorych na raka pęcherza moczowego poddanych klasycznej cystektomii z otwartego dostępu z cystektomią przeprowadzoną w asyście robota.

Metody. Otwarte badanie III fazy z losowym doбором chorych typu *non-inferiority* przeprowadzono w 15 amerykańskich ośrodkach. Do badania włączano dorosłych chorych na potwierdzonego histologicznie raka pęcherza moczowego z cechą T1–T4, N0–N1, M0 lub nawrotowego raka przedinwazyjnego pęcherza moczowego. Kryterium wyłączenia stanowiły m.in. uprzedni zabieg operacyjny w obszarze jamy brzusznej lub miednicy przeprowadzony z dostępu otwartego oraz schorzenia uniemożliwiające bezpieczne wytworzenie odmy otrzewnowej. Chorych przydzielono centralnie (1:1) metodą randomizacji blokowej z uwzględnieniem ośrodka, stratyfikując względem chirurgicznej techniki odprowadzania moczu, klinicznej cechy T, stopnia sprawności wg ECOG, do cystektomii w asyście robota lub otwartej radykalnej cystektomii. Wyłącznie patolodzy nie znali przydziału do ramion badania. Pierwotnym punktem końcowym był udział 2-letnich przeżyć wolnych od progresji, z poziomem *non-inferiority* ustanowionym z dolną granicą jednostronnego 97,5-procentowego przedziału ufności (CI) dla różnicy pomiędzy metodami leczenia (cystektomia w asyście robota minus otwarta cystektomia) powyżej 15 punktów procentowych. Pierwotną analizę przeprowadzono w grupie leczonej zgodnie z protokołem. Bezpieczeństwo oceniono w tej samej grupie.

Wyniki. Od 1 lipca 2011 do 18 listopada 2014 roku 176 chorych przydzielano losowo do cystektomii w asyście robota i 174 — do otwartej cystektomii. 17 spośród 176 chorych (10%) z grupy przydzielonej do cystektomii w asyście robota nie zostało poddanych operacji, a 9 chorych (5%) zoperowano inną techniką. 21 spośród 174 chorych (12%) przydzielonych do otwartej cystektomii nie zostało poddanych operacji, a jeden chory (1%) został zoperowany w asyście

robota. 302 chorych (150 w grupie cystektomii w asyście robota i 152 w grupie otwartej cystektomii) włączono do analizy zgodnej z protokołem. Udział 2-letnich przeżyć wolnych od progresji wyniósł 72,3% (95% CI 64,3 do 78,8) w grupie cystektomii w asyście robota i 71,6% (95% CI 63,6 do 78,2) w grupie otwartej cystektomii (różnica 0,7%, 95% CI –9,6% do 10,9%; $p_{\text{non-inferiority}} = 0,001$), wykazując *non-inferiority* cystektomii w asyście robota. Działania niepożądane odnotowano u 101 spośród 150 chorych (67%) poddanych cystektomii w asyście robota i u 105 spośród 152 chorych (69%) poddanych otwartej cystektomii. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi były: zakażenie układu moczowego (53 [35%] w grupie cystektomii w asyście robota vs 39 [26%] w grupie otwartej cystektomii) i pooperacyjna niedrożność jelit (33 [22%] w grupie cystektomii w asyście robota vs 31 [20%] w grupie otwartej cystektomii).

Wnioski. Cystektomia w asyście robota była nie mniej skuteczna niż otwarta cystektomia w zakresie 2-letnich przeżyć wolnych od progresji.

Phase 3 trial of ibrutinib plus rituximab in Waldenström's macroglobulinemia

Dimopoulos M, Tedeschi A, Trotman J i wsp.

N Engl J Med 2018; 378: 2399–2410

Wykazano aktywność monoterapii ibrutinibem u chorych na nawrotową makroglobulinemię Waldenströma, rzadką postać chłoniaka B-komórkowego. Oceniono skuteczność dodania ibrutinibu do rytuksymabu u chorych na dotychczas nieleczoną lub nawrotową makroglobulinemię Waldenströma.

Metody. 150 objawowych chorych przydzielono losowo do leczenia ibrutinibem z rytuksymabem lub do placebo z rytuksymabem. Pierwotnym punktem końcowym był czas wolny od progresji oceniony przez niezależną komisję. Dodatkowymi punktami końcowymi były: udział odpowiedzi, utrzymująca się poprawa parametrów hematologicznych i bezpieczeństwo. Oceniono obecność mutacji MYD88 i CXCR4 w komórkach szpiku kostnego.

Wyniki. Udział 30-miesięcznych przeżyć wolnych od progresji wyniósł 82% w grupie otrzymującej ibrutinib z rytuksymabem w porównaniu do 28% w grupie otrzymującej placebo z rytuksymabem (współczynnik ryzyka progresji lub zgonu 0,20; $p < 0,001$). Korzyść z kojarzenia ibrutinibu z rytuksymabem była obserwowana niezależnie od mutacji MYD88

i CXCR4. Udział odpowiedzi znacznego stopnia był wyższy w grupie otrzymującej ibrutynib z rytuksymabem w porównaniu do leczonych rytuksymabem skojarzonym z placebo (72% vs 32%, $p < 0,001$). Utrzymywanie się podwyższonego stężenia hemoglobiny obserwowano u większego odsetka chorych otrzymujących ibrutynib z rytuksymabem w porównaniu do leczonych rytuksymabem skojarzonym z placebo (73% vs 41%, $p < 0,001$). Najczęstszym działaniem niepożądanym w grupie otrzymujących ibrutynib z rytuksymabem były reakcje związane z wlewem, biegunka, bóle stawów i nudności. Działaniami niepożądanymi w stopniu nasilenia ≥ 3 obserwowanymi częściej w grupie otrzymującej ibrutynib z rytuksymabem były: migotanie przedsionków (12% vs 1%) i nadciśnienie tętnicze (13% vs 4%); działaniami niepożądanymi, które wystąpiły rzadziej w grupie otrzymującej ibrutynib z rytuksymabem, były reakcje związane z wlewem (1% vs 16%) i efekt IgM *flare* (8% vs 47%). Udział poważnych krwawień był zbliżony w obu grupach (4%).

Wnioski. Zastosowanie ibrutynibu w skojarzeniu z rytuksymabem u chorych na uprzednio nieleczoną lub nawrotową makroglobulinemię Waldenströma wiąże się ze znamienne wyższym udziałem przeżyć wolnych od progresji w porównaniu do rytuksymabu skojarzonego z placebo. Migotanie przedsionków i nadciśnienie tętnicze występowały częściej wśród otrzymujących ibrutynib z rytuksymabem, natomiast reakcje związane z wlewem i efekt IgM *flare* — częściej w grupie otrzymującej rytuksymab z placebo.

Enzalutamide in men with nonmetastatic, castration-resistant prostate cancer

Hussain M, Fizazi K, Saad F i wsp.

N Engl J Med 2018; 378: 2465–2474

U chorych na miejscowo zaawansowanego opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z szybkim narastaniem stężenia PSA ryzyko odległych przerzutów jest wysokie. Enzalutamid, który wydłuża czas całkowitego przeżycia chorych na raka gruczołu krokowego w stadium uogólnienia, może opóźnić powstanie odległych przerzutów u chorych na miejscowo zaawansowanego opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z szybkim narastaniem PSA.

Metody. W podwójnie zaślepionym badaniu III fazy chorych na miejscowo zaawansowanego opornego na kastrację raka gruczołu krokowego i czasem podwojenia PSA ≤ 10 miesięcy, kontynuujących hormonoterapię, przydzielono losowo (2:1) do enzalutamidu (160 mg) lub placebo podawanych raz dziennie. Pierwotnym punktem końcowym był czas wolny od odległych przerzutów (określony jako czas od randomizacji do radiologicznej progresji lub do zgonu bez potwierdzonej radiologicznej progresji).

Wyniki. 1401 chorych (mediana czasu podwojenia PSA 3,7 miesiąca) przydzielono losowo do ramion badania. Do

28 czerwca 2017 roku u 219 spośród 933 chorych (23%) z grupy otrzymującej enzalutamid stwierdzono odległe przerzuty lub zgon w porównaniu do 228 spośród 468 (49%) z grupy otrzymującej placebo. Mediana czasu wolnego od odległych przerzutów wyniosła 36,6 miesiąca w grupie otrzymującej enzalutamid w porównaniu do 14,7 miesiąca w grupie otrzymującej placebo (współczynnik ryzyka odległych przerzutów lub zgonu 0,29; 95% przedział ufności 0,24 do 0,35; $p < 0,001$). Czas do wdrożenia kolejnego leczenia przeciwnowotworowego był dłuższy w grupie otrzymującej enzalutamid w porównaniu do placebo (39,6 vs 17,7 miesiąca; współczynnik ryzyka 0,21; $p < 0,001$; takie leczenie zastosowano u 15% vs 48% chorych), podobnie jak czas do biochemicznej progresji (37,2 vs 3,9 miesiąca; współczynnik ryzyka 0,07; $p < 0,001$; progresję stwierdzono u 22% vs 69% chorych). W pierwszej analizie cząstkowej przeżycia całkowitego stwierdzono zgony 103 chorych (11%) w grupie otrzymującej enzalutamid i 62 chorych (13%) w grupie otrzymującej placebo. Działania niepożądane w stopniu ≥ 3 obserwowano u 31% chorych otrzymujących enzalutamid w porównaniu do 23% chorych otrzymujących placebo.

Wnioski. Zastosowanie enzalutamidu u chorych na miejscowo zaawansowanego opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z szybkim narastaniem PSA znamienne (o 71%) obniża ryzyko odległych przerzutów i zgonu. Obserwowane działania niepożądane pokrywały się z ustalonym na podstawie dotychczasowych danych profilem toksyczności enzalutamidu.

Ribociclib plus endocrine therapy for premenopausal women with hormone-receptor-positive, advanced breast cancer (MONALEESA-7): a randomised phase 3 trial

Tripathy D, Im SA, Colleoni M i wsp.

Lancet Oncol 2018; 19: 904–915

W badaniu MONALEESA-2 wykazano wydłużenie czasu wolnego od progresji w pierwszej linii leczenia pomenopauzalnych chorych na hormonododatniego, HER2-ujemnego zaawansowanego raka piersi po zastosowaniu rybocyklibu w skojarzeniu z letrozolem w porównaniu do wyłącznego leczenia letrozolem. W badaniu MONALEESA-7 oceniono skuteczność i bezpieczeństwo stosowania rybocyklibu skojarzonego z hormonoterapią u przedmenopauzalnych chorych na zaawansowanego, hormonododatniego raka piersi.

Metody. Podwójnie zaślepione kontrolowane placebo badanie III fazy z losowym przydziałem chorych przeprowadzono w 188 ośrodkach w 30 krajach. Do badania włączono przedmenopauzalne chore (w wieku 18–59 lat) na potwierdzonego cytologicznie lub histologicznie hormono-dodatniego, HER2-ujemnego zaawansowanego raka piersi, w stopniu sprawności 0–1 wg ECOG, z chorobą mierzalną wg kryteriów

RECIST 1.1 lub z obecnością przynajmniej jednego litycznego przerzutu do kości, które nie były dotychczas leczone inhibitorami kinaz 4- i 6-zależnych od cyklin. Dopuszczano wcześniejszą hormonoterapię i chemioterapię indukcyjną lub uzupełniającą oraz jedną linię paliatywną chemioterapii. Chore przydzielano losowo (1:1) do doustnego rybocyklibu (600 mg/dz przez 3 tygodnie z tygodniową przerwą) lub placebo w skojarzeniu z doustnym tamoksyfenem (20 mg/dz) lub doustnym inhibitorem aromatazy (letrozol 2,5 mg lub anastrozol 1 mg/dz) stosowanymi z gosereliną (3,6 mg podskórną w 1. dniu 28-dniowego cyklu). Analizę skuteczności przeprowadzono w grupie zgodnej z intencją leczenia, natomiast analizę bezpieczeństwa u wszystkich chorych, którzy otrzymali przynajmniej jedno podanie ocenianych leków. Pierwotnym punktem końcowym był czas wolny od progresji oceniany przez badacza.

Wyniki. Od 17 grudnia 2014 do 1 sierpnia 2016 roku 672 chore przydzielono losowo do ramion badania, w tym 335 do rybocyklibu i 337 do placebo. W ocenie badaczy mediana czasu wolnego od progresji wyniosła 23,8 miesiąca (95% CI 19,2 — nieosiągnięty) w grupie otrzymującej rybocyklib w porównaniu do 13,0 miesiąca (11,0–16,4) w grupie otrzymującej placebo (współczynnik ryzyka 0,55, 95% CI 0,44–0,69; $p < 0,0001$). Działaniami niepożądanymi w 3. i 4. stopniu nasilenia odnotowanymi u $> 10\%$ chorych w obu grupach były: neutropenia (203 spośród 335 chorych [61%] w grupie otrzymującej rybocyklib i 12 spośród 337 [4%] w grupie placebo) i leukopenia (48 [14%] i 4 [1%]). Poważne działania niepożądane stwierdzono u 60 spośród 335 chorych (18%) w grupie otrzymującej rybocyklib i 39 spośród 337 (12%) w grupie placebo, spośród których odpowiednio 15 (4%) i 6 (2%) było związanych z zastosowanym leczeniem. 12 spośród 335 chorych (4%) w grupie otrzymującej rybocyklib i 10 spośród 337 chorych (3%) w grupie otrzymującej placebo zakończyło leczenie z powodu działań niepożądanych. Nie odnotowano zgonów związanych z leczeniem. Odnotowano 11 zgonów (5 [1%] w grupie otrzymującej rybocyklib i 6 [2%] w grupie otrzymującej placebo) w okresie do 30 dni po leczeniu, większość z nich była związana z progresją raka piersi (3 [1%] i 6 [2%]). Przyczyną jednego z pozostałych dwóch zgonów było wewnątrzczaszkowe krwawienie u chorej otrzymującej leczenie przeciwkrzepliwą, a drugi był spowodowany wcześniejszym krwawieniem z rany.

Wnioski. Skojarzenie rybocyklibu z hormonoterapią jest dobrze tolerowane i wydłuża czas wolny od progresji u przedmenopauzalnych chorych na hormonododatniego, HER2-ujemnego, zaawansowanego raka piersi w porównaniu do placebo skojarzonego z hormonoterapią. Skojarzenie rybocyklibu z hormonoterapią może stanowić nową opcję pierwszej linii leczenia w tej grupie chorych.

Talazoparyb in patients with advanced breast cancer and a germline *BRCA* mutation

Litton J, Rugo H, Ettl J i wsp.

N Engl J Med 2018; 379: 753–763

Wykazano przeciwnowotworową aktywność inhibitora PARP talazoparybu u chorych na zaawansowanego raka piersi z germlinalną mutacją *BRCA1* lub *BRCA2*.

Metody. W otwartym badaniu III fazy z losowym doborem chore na zaawansowanego raka piersi z germlinalną mutacją *BRCA1/2* przydzielono losowo (2:1) do talazoparybu (1 mg/d) lub do standardowej jednolekowej chemioterapii wybranej przez lekarza (kapecytabina, erybulina, gemcytabina lub winorelbina w ciągłych 21-dniowych cyklach). Pierwotnym punktem końcowym był czas wolny od progresji.

Wyniki. Spośród 431 chorych poddanych randomizacji 287 chorych przydzielono losowo do talazoparybu i 144 do standardowego leczenia. Mediana czasu wolnego od progresji była znamienne dłuższa w grupie otrzymującej talazoparyb w porównaniu do standardowego leczenia (8,6 miesiąca vs 5,6 miesiąca; współczynnik ryzyka progresji lub zgonu 0,54; 95% przedział ufności [CI] 0,41 do 0,71; $p < 0,001$). Mediana współczynnika ryzyka zgonu wyniosła 0,76 (95% CI 0,55 do 1,06; $p = 0,11$ [57% zdarzeń]). Udział obiektywnych odpowiedzi był wyższy w grupie otrzymującej talazoparyb w porównaniu do standardowego leczenia (62,6% vs 27,2%; iloraz szans 5,0; 95% CI 2,9 do 8,8; $p < 0,001$). Hematologiczne działania niepożądane w 3.–4. stopniu nasilenia (głównie niedokrwistość) odnotowano u 55% chorych otrzymujących talazoparyb i u 38% chorych poddanych standardowemu leczeniu; niehematologiczne działania niepożądane w stopniu 3. wystąpiły odpowiednio u 32% i 38% chorych. Oceniane przez chorych wyniki leczenia były lepsze dla talazoparybu; odnotowano znamienne całkowitą poprawę stanu zdrowia i ogólnej jakości życia oraz znamienne opóźnienie w wystąpieniu ich znamienego klinicznie pogorszenia.

Wnioski. Zastosowanie talazoparybu wydłuża czas wolny od progresji chorych na zaawansowanego raka piersi z mutacją germlinalną *BRCA1/2*. Oceniane przez chorych wyniki leczenia były lepsze dla talazoparybu.

Sodium thiosulfate for protection from cisplatin-induced hearing loss

Brock PR, Maibach R, Childs M i wsp.

N Engl J Med 2018; 378: 2376–2385

Chemioterapia z udziałem cisplatyny w połączeniu z zabiegiem operacyjnym stanowi skuteczne leczenie u dzieci chorych na wątrobiaka zarodkowego (*hepatoblastoma*). Niestety, to leczenie może prowadzić do znacznego, nieodwracalnego uszkodzenia słuchu. W niniejszym badaniu porównano cisplatynę z cisplatyną z odroczonej podaniem

tiosiarczanu sodu. Celem było zmniejszenie częstości i nasilenia powodowanej przez cisplatynę ototoksyczności, bez pogorszenia przeżycia całkowitego i wolnego od zdarzeń.

Metody. Dzieci w wieku od 1. miesiąca do 18 lat chore na wątrobiaka zarodkowego standardowego ryzyka (zajęcie ≤ 3 segmentów wątroby, bez cech uogólnienia choroby, alfa-fetoproteina < 100 ng/ml) przydzielono losowo do leczenia wyłącznie cisplatyną (80 mg/m² wlew 6-godzinny) lub cisplatyną z tiosiarczanem sodu (20 g/m² podawany dożylnie w 15-minutowym wlewie 6 godzin po zakończeniu wlewu cisplatyny). Chorzy otrzymywali 4 cykle chemioterapii przedoperacyjnie oraz 2 po zabiegu operacyjnym. Pierwotnym punktem oceny był próg słyszalności czystych tonów oceniany w audiometrii u chorych w wieku $\geq 3,5$ roku. Utratę słuchu oceniano w stopniach w skali Brocka (od 0 do 4, wyższe stopnie oznaczają większe uszkodzenie słuchu). Oceniano również udział 3-letnich przeżyć całkowitych oraz wolnych od zdarzeń.

Wyniki. Do badania włączono 109 dzieci, które przydzielono losowo do cisplatyny z tiosiarczanem sodu (57 chorych) lub wyłącznie do cisplatyny (52 chorych). Podanie tiosiarczanu sodu spowodowało niewiele działań niepożądanych wysokich stopni. Próg słyszenia oceniono u 101 dzieci. Utrata słuchu stopnia ≥ 1 wystąpiła u 18 spośród 55 dzieci (33%) w grupie z cisplatyną i tiosiarczanem sodu w porównaniu z 29 spośród 46 dzieci (63%) otrzymujących wyłącznie cisplatynę, co wskazuje na zmniejszenie częstości występowania utraty słuchu o 48% wśród chorych otrzymujących tiosiarczan sodu (ryzyko względne 0,52; 95% przedział ufności 0,33 do 0,81; $p = 0,002$). Po czasie obserwacji o medianie 52 miesięcy udział 3-letnich przeżyć wolnych od zdarzeń wynosił 82% (95% przedział ufności 69 do 90) w grupie otrzymującej cisplatynę z tiosiarczanem sodu oraz 79% (95% przedział ufności 65 do 88) w grupie otrzymującej wyłącznie cisplatynę, udział 3-letnich przeżyć całkowitych wyniósł odpowiednio 98% (95% przedział ufności 88 do 100) oraz 92% (95% przedział ufności 81 do 97).

Wnioski. Podanie tiosiarczanu sodu 6 godzin po zakończeniu wlewu cisplatyny zmniejszyło częstość występowania powodowanego przez cisplatynę uszkodzenia słuchu u dzieci leczonych z powodu wątrobiaka zarodkowego standardowego ryzyka, nie powodując pogorszenia czasu przeżycia całkowitego i wolnego od zdarzeń.

Cabozantinib in patients with advanced and progressing hepatocellular carcinoma

Abou-Alfa GK, Meyer T, Cheng AL i wsp.

N Engl J Med 2018; 379: 54–63

Kabozantinib hamuje kinazy tyrozynowe, w tym receptorów 1., 2. i 3. dla czynnika wzrostu śródbłonnków MET i AXL, które mają wpływ na progresję raka wątrobowokomórko-

wego oraz powstawanie oporności na sorafenib stosowany w 1. linii leczenia zaawansowanej choroby. W podwójnie zaślepionym randomizowanym badaniu III fazy porównano skuteczność kabozantinibu z placebo u uprzednio leczonych chorych na zaawansowanego raka wątrobowokomórkowego.

Metody. Do badania włączono 707 chorych, których przydzielono losowo (2:1) do leczenia kabozantinibem (60 mg raz dziennie) lub placebo. Do badania włączano chorych po leczeniu sorafenibem, z progresją po jednej lub dwóch liniach leczenia systemowego z powodu zaawansowanego raka wątrobowokomórkowego. Pierwotnym punktem oceny był czas całkowitego przeżycia. Oceniano również czas do progresji oraz udział obiektywnych odpowiedzi.

Wyniki. W drugiej analizie zaplanowanej w trakcie badania wykazano znamienne wydłużenie czasu przeżycia w grupie otrzymującej kabozantinib w porównaniu do placebo. Mediana czasu całkowitego przeżycia wyniosła 10,2 miesiąca w grupie otrzymującej kabozantinib w porównaniu do 8 miesięcy w grupie otrzymującej placebo (współczynnik ryzyka zgonu 0,76; 95% przedział ufności 0,63 do 0,92; $p = 0,005$). Mediana czasu do progresji wyniosła odpowiednio 5,2 i 1,9 (współczynnik ryzyka progresji lub zgonu 0,44; 95% przedział ufności 0,36 do 0,52; $p < 0,001$), a udział obiektywnych odpowiedzi — odpowiednio 4% oraz $> 1\%$ ($p = 0,009$). Działania niepożądane w stopniu 3. i 4. wystąpiły u 68% chorych leczonych kabozantinibem oraz u 36% otrzymujących placebo. Najczęściej występowały erytrodyzesteza dłoniowo-podeszwowa (17% vs 0%, kabozantinib vs placebo), nadciśnienie tętnicze (16% vs 2%), wzrost stężenia aminotransferazy asparaginowej (12% vs 7%), zmęczenie (10% vs 4%) oraz biegunka (10% vs 2%).

Wnioski. Kabozantinib wydłuża czas przeżycia całkowitego oraz wolnego od progresji u wcześniej leczonych chorych na zaawansowanego raka wątrobowokomórkowego w porównaniu do placebo. W grupie leczonej kabozantinibem działania niepożądane występowały około dwukrotnie częściej niż w grupie otrzymującej placebo.

Recurrent glioblastoma treated with recombinant poliovirus

Desjardins A, Gromeier M, Herndon JE i wsp.

N Engl J Med 2018; 379:150–161

Rozpoznanie glejaka wielopostaciowego WHO IV jest związane ze złym rokowaniem, żadna z obecnie stosowanych metod leczenia nie pozwala na uzyskanie wyleczenia. Przeprowadzono badanie kliniczne w tej grupie chorych w celu ustalenia dawki oraz oceny toksyczności chimerycznego rekombinowanego poliorinowirusa (PVSRIPO) podawanego doguzowo z wykorzystaniem konwekcji. PVSRIPO rozpoznaje receptor CD155 poliwirusa, którego ekspresję stwierdza

się często na komórkach nowotworowych guzów litych oraz na głównych składowych mikrośrodowiska guza.

Metody. Do badania włączano dorosłych chorych z potwierdzonym histopatologicznie nawrotem nadnamiotowego glejaka wielopostaciowego WHO IV, z obecnością zmiany mierzalnej (obecność wzmacniającego się po kontraście guza o największym wymiarze ≥ 1 cm oraz $\leq 5,5$ cm). W badaniu oceniono 7 dawek (pomiędzy 10^7 i 10^{10}) TCID₅₀ (*tissue-culture infectious doses* — stężenie roztworu wirusa, które powoduje zakażenie 50 komórek w badanej hodowli komórkowej) najpierw w fazie z eskalacją dawki, a następnie w fazie rozszerzonej (*dose expansion* — włączenie dodatkowych chorych na wybranym poziomie dawki).

Wyniki. Od maja 2012 do maja 2017 roku 61 chorych otrzymało PVSRIPO. Poziom dawki -1 ($5,0 \times 10^7$ TCID₅₀) został wybrany jako dawka do badania II fazy. Zaobserwowano jedno działanie niepożądane ograniczające dawkę u chorego, który otrzymał dawkę na poziomie 5 (10^{10} TCID₅₀). Bezpośrednio po usunięciu cewnika wystąpiło krwawienie śródczaszkowe w stopniu 4. Aby ograniczyć miejscowy odczyn zapalny wokół guza po podaniu leku, przedłużono podawanie glikokortykosteroidów. Piąty poziom dawki obniżano, aby uzyskać dawkę do badania II fazy. W rozszerzonej fazie badania, do której włączono dodatkowych chorych na wcześniej wybranym poziomie dawki, u 19% chorych wystąpiły działania niepożądane związane z PVSPIRO w stopniu ≥ 3 . Krzywa przeżycia u chorych leczonych PVSPIRO osiągnęła *plateau* na poziomie 21% (95% przedział ufności 11 do 33) po 24 miesiącach; utrzymywało się ono do 36 miesięcy.

Wnioski. Nie wykazano potencjału doguzowego podania PVSRIPO do wywoływania objawów neuroinfekcji u chorych z nawrotem glejaka wielopostaciowego WHO IV. Udział 2- i 3-letnich przeżyć wśród chorych otrzymujących immunoterapię PVSRIPO był większy niż w historycznych kontrolach.

Pembrolizumab versus paclitaxel for previously treated, advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (KEYNOTE-061): a randomised, open-label, controlled, phase 3 trial

Shitara K, Özgüroğlu M, Bang YJ i wsp.

Lancet 2018; 392: 123–133

Rokowanie chorych na zaawansowanego raka żołądka i połączenia przełykowo-żołądkowego z progresją po chemioterapii 1. linii jest złe. Porównano pembrolizumab z paklitakselem u chorych z progresją po leczeniu 1. linii z zastosowaniem pochodnych platyny i fluoropirymidyny.

Metody. Otwarte randomizowane badanie III fazy przeprowadzono w 148 ośrodkach w 30 krajach. Chorych przydzielano losowo (1:1) do leczenia pembrolizumabem w dawce 200 mg co 3 tygodnie przez okres do 2 lat lub do leczenia paklitakselem w standardowej dawce. Pierwotnym punk-

tem oceny był czas przeżycia całkowitego oraz wolnego od progresji u chorych z dodatnim (≥ 1) wynikiem PDL-1 (*programmed cell death ligand 1*) ocenionym za pomocą wskaźnika CPS (*combined positive score* — CPS). Bezpieczeństwo oceniano u wszystkich chorych niezależnie od CPS. Jednostronny próg znamienności dla całkowitego przeżycia wyniósł $p = 0,0135$.

Wyniki. Od 4 czerwca 2015 do 26 lipca 2016 do badania włączono 592 chorych. Spośród 395 chorych z PD-L1 CPS ≥ 1 , 196 przydzielono losowo do leczenia pembrolizumabem, a 199 — paklitakselem. Do 26 października 2016 roku zmarło 326 chorych w grupie z CPS ≥ 1 (151 spośród 196 chorych [77%] leczonych pembrolizumabem oraz 175 spośród 199 [88%] otrzymujących paklitaksel). Mediana czasu całkowitego przeżycia wyniosła 9,1 miesiąca (95% przedział ufności 6,2–10,7) wśród leczonych pembrolizumabem oraz 8,3 miesiąca (7,6–9,0) wśród leczonych paklitakselem (współczynnik ryzyka [HR] 0,82, 95% przedział ufności 0,66–1,03; jednostronne $p = 0,0421$). Mediana czasu do progresji wyniosła 1,5 miesiąca (95% przedział ufności 1,4–2,0) wśród leczonych pembrolizumabem i 4,1 miesiąca (3,1–4,2) wśród leczonych paklitakselem (HR 1,27, 95% przedział ufności 1,03–1,57). Związane z leczeniem działania niepożądane 3.–5. stopnia oceniane w całej grupie wystąpiły u 42 spośród 294 chorych (14%) leczonych pembrolizumabem i u 96 spośród 276 chorych (35%) otrzymujących paklitaksel.

Wnioski. Pembrolizumab nie wydłużył znamienne czasu całkowitego przeżycia w leczeniu 2. linii chorych na zaawansowanego raka żołądka i połączenia przełykowo-żołądkowego z PD-L1 CPS ≥ 1 w porównaniu do paklitakselu. Pembrolizumab miał bardziej korzystny profil bezpieczeństwa od paklitakselu. Trwają kolejne badania z pembrolizumabem w tym wskazaniu.

Atezolizumab for first-line treatment of metastatic nonsquamous NSCLC

Socinski MA, Jotte RM, Cappuzzo F i wsp.

N Engl J Med 2018; 378: 2288–2301

Niszczące komórki nowotworowe właściwości atezolizumabu mogą być wzmożone przez zablokowanie immunosupresji wywoływanej przez naczyniowy, śródbłonkowy czynnik wzrostu — bewacyzumab. W otwartym badaniu III fazy IMpower150 oceniono skuteczność atezolizumabu w połączeniu z chemioterapią z bewacyzumabem u chorych na nierozsianego niepłaskonabłonkowego, niedrobnokomórkowego raka płuca (NSCLC), którzy nie otrzymywali wcześniej chemioterapii.

Metody. Chorych przydzielano losowo do atezolizumabu w połączeniu z karboplatiną i paklitakselem (ACP), bewacyzumabu z karboplatiną i paklitakselem (BCP) lub do atezolizumabu z BCP (ABCP), podawanych co 3 tygodnie przez

4–6 cykli, a następnie do uzupełniającego leczenia atezolizumabem, bewacyzumabem lub oboma lekami. Głównymi punktami końcowej oceny były: czas do progresji oceniany przez badacza, zarówno w grupie leczonej zgodnie z intencją leczenia, jak i w grupie bez zaburzeń molekularnych (grupa WT — *wild-type genotype*; z wyłączeniem chorych z molekularnymi zaburzeniami *EGFR* lub *ALK*) i w grupie WT z wysoką ekspresją efektorowych limfocytów w guzie (grupa *Teff-high* WT) oraz czas całkowitego przeżycia w grupie WT. Grupę leczoną ABCP porównywano z leczonymi BCP, zanim porównano grupę ACP z BCP.

Wyniki. W grupie WT 356 chorych przydzielono losowo do leczenia ABCP i 336 — do BCP. Mediana czasu do progresji była dłuższa wśród leczonych ABCP w porównaniu do BCP (8,3 miesiąca vs 6,8 miesiąca; współczynnik ryzyka progresji lub zgonu 0,62; 95% przedział ufności [CI] 0,52 do 0,74; $p < 0,001$); w grupie *Teff-high* WT — odpowiednio 11,3 miesiąca i 6,8 miesiąca (współczynnik ryzyka 0,51 [95% CI 0,38 do 0,68]; $p < 0,001$). Czas wolny od progresji był również dłuższy w grupie ABCP w porównaniu do BCP w całej grupie leczonej zgodnie z intencją (wraz z chorymi z molekularnymi zaburzeniami *EGFR* i *ALK*), wśród chorych z niską ekspresją lub bez ekspresji PD-L1 oraz w grupie z niską ekspresją *Teff* i w grupie z przerzutami do wątroby. Mediana czasu całkowitego przeżycia w grupie WT była dłuższa wśród leczonych ABCP niż wśród leczonych BCP (19,2 miesiąca vs 14,7 miesiąca; współczynnik ryzyka zgonu 0,78; 95% CI 0,64 do 0,96; $p = 0,02$). Profil bezpieczeństwa ABCP był zgodny z wcześniej raportowanym ryzykiem związanym z podawaniem poszczególnych leków.

Wnioski. Dołączenie atezolizumabu do bewacyzumabu z chemioterapią znamienne wydłużyło czas wolny od progresji i czas całkowitego przeżycia chorych na rozlanego niepłaskonabłonkowego NSCLC, niezależnie od ekspresji PD-L1 oraz występowania zaburzeń genetycznych *EGFR* lub *ALK*.

PD-1 blockade with cemiplimab in advanced cutaneous squamous-cell carcinoma

Migden MR, Rischin D, Schmuits CD i wsp.

N Engl J Med 2018; 379: 341–351

Nie zatwierdzono żadnego leczenia systemowego dla chorych na zaawansowanego płaskonabłonkowego raka skóry. Ten typ nowotworu może odpowiadać na leczenie immunologiczne, ponieważ ładunek mutacji w guzie jest wysoki, a ryzyko tej choroby jest ściśle związane z immunosupresją. W badaniu I fazy z eskalacją dawki cemiplimabu obserwowano znaczne i długotrwałe odpowiedzi u chorych na rozlanego płaskonabłonkowego raka skóry.

Metody. Przedstawiono wyniki rozszerzonej grupy z badania I fazy z użyciem cemiplimabu chorych na miejscowo

zaawansowanego lub rozlanego płaskonabłonkowego raka skóry, jak również wyniki pilotażowego badania II fazy w grupie z chorobą rozlaną. W obu badaniach chorzy otrzymywali dożylnie cemiplimab (3 mg/kg) co 2 tygodnie, odpowiedź oceniano co 8 tygodni. W badaniu II fazy głównym punktem końcowej oceny był udział odpowiedzi ocenianych przez niezależną komisję.

Wyniki. W rozszerzonej grupie badania I fazy odpowiedzi po leczeniu cemiplimabem stwierdzono u 13 spośród 26 chorych (50%; 95% przedział ufności [CI] 30 to 70). W grupie rozlanej z badania II fazy odpowiedzi stwierdzono u 28 spośród 59 chorych (47%; 95% CI 34 do 61). Mediana czasu obserwacji wyniosła 7,9 miesiąca w grupie rozlanej z badania II fazy. Wśród 28 chorych z odpowiedzią na leczenie jej czas trwania przekroczył 6 miesięcy u 57%; 82% chorych miało odpowiedź i kontynuowało leczenie cemiplimabem w chwili zamknięcia bazy danych. Udział działań niepożądanych wyniósł przynajmniej 15% w rozlanej grupie chorych z badania II fazy. Były to: biegunka, zmęczenie, nudności, zaparcia i wysypka. 7% chorych przerwało leczenie z powodu działań niepożądanych.

Wnioski. Wśród chorych na płaskonabłonkowego raka skóry cemiplimab wiązał się z uzyskaniem odpowiedzi u około połowy chorych oraz z działaniami niepożądanymi, które zwykle towarzyszą inhibitorom punktów kontrolnych układu immunologicznego.

Sunitinib alone or after nephrectomy in metastatic renal-cell carcinoma

Méjean A, Ravaud A, Thezenas S i wsp.

N Engl J Med 2018; 379: 417–427

Cytoredukcyjna nefrektomia już od 20 lat jest standardem leczenia chorych na rozlanego raka nerki, potwierdzonym w badaniach z losowym doбором chorych i w dużych badaniach retrospektywnych, jednak skuteczność leczenia celowanego rzuciła wyzwanie temu standardowi. Oceniono rolę nefrektomii u chorych na rozlanego raka nerki otrzymujących leczenie celowane.

Metody. W badaniu III fazy chorych na rozlanego jasnokomórkowego raka nerki w stosunku 1:1, którzy kwalifikowali się do nefrektomii, przydzielono losowo do nefrektomii, a następnie do leczenia sunitynibem (leczenie standardowe) lub do wyłącznego leczenia sunitynibem. Chorych stratyfikowano zależnie od grup ryzyka (pośredniego lub wysokiego) wg modelu rokowniczego *Memorial Sloan Kettering Cancer Center* (MSKCC). Chorzy otrzymywali sunitynib w 6-tygodniowych cyklach w dawce 50 mg dziennie przez 28 dni z 14 dniami przerwy. Głównym punktem końcowej oceny był czas całkowitego przeżycia.

Wyniki. 450 chorych włączono do badania od września 2009 do września 2017. Podczas planowej analizy w trakcie

badania mediana czasu obserwacji wyniosła 50,9 miesiąca, stwierdzono 326 zgonów. Wyniki w grupie leczonej wyłącznie sunitynibem były nie gorsze niż w grupie poddanej nefrektomii przed leczeniem sunitynibem w odniesieniu do czasu całkowitego przeżycia (stratyfikowany współczynnik ryzyka zgonu 0,89; 95% przedział ufności 0,71 do 1,10; górna granica 95% przedziału ufności dla *non-inferiority* $\leq 1,20$). Mediana czasu całkowitego czasu przeżycia wyniosła 18,4 miesiąca wśród leczonych sunitynibem i 13,9 miesiąca w grupie poddanej nefrektomii przed leczeniem sunitynibem. Nie stwierdzono znamienych różnic w udziale odpowiedzi ani w czasie do progresji. Działania niepożądane w każdej z grup były zgodne z przewidywanymi.

Wnioski. Wyniki leczenia chorych na rozlanego jasnokomórkowego raka nerki z grupy pośredniego i wysokiego ryzyka wg MSKCC wyłącznie sunitynibem były nie gorsze niż wśród uprzednio poddanych nefrektomii.

Combined nivolumab and ipilimumab in melanoma metastatic to the brain

Tawbi HA, Forsyth PA, Algazi A i wsp.

N Engl J Med 2018; 379: 722–730

Przerzuty do mózgu są częstą przyczyną okaleczających powikłań neurologicznych i zgonów u chorych na rozlanego czerniaka. Wcześniejsze badania niwolumabu połączonego z ipilimumabem u chorych na rozlanego czerniaka wykazywały chorych z nieleczonymi przerzutami do mózgu. Oceniono skuteczność i bezpieczeństwo niwolumabu w połączeniu z ipilimumabem u chorych na czerniaka z nieleczonymi przerzutami do mózgowia.

Metody. W otwartym wieloośrodkowym badaniu II fazy chorych na rozlanego czerniaka z przynajmniej jednym mierzalnym niepoddanym radioterapii przerzutem do mózgu (wymiar guz 0,5 do 3 cm) bez objawów neurologicznych otrzymywali niwolumab (1 mg/kg) z ipilimumabem (3 mg/kg) co 3 tygodnie do 4 dawek, a następnie niwolumab (3 mg/kg) co 2 tygodnie do progresji lub nieakceptowalnej toksyczności. Głównym punktem końcowej oceny był udział wewnątrzczaszkowych klinicznych korzyści, określony jako udział chorych ze stabilną chorobą przez przynajmniej 6 miesięcy lub z całkowitą lub częściową odpowiedzią.

Wyniki. Wśród 94 chorych z medianą czasu obserwacji 14,0 miesiący udział wewnątrzczaszkowych klinicznych korzyści wyniósł 57% (95% przedział ufności [CI] 47 do 68), udział całkowitych odpowiedzi — 26%, udział częściowych odpowiedzi — 30%, a udział stabilizacji choroby przez przynajmniej 6 miesięcy — 2%. Udział pozaczaszkowych klinicznych korzyści wyniósł 56% (95% CI 46 do 67). Udział związanych z leczeniem działań niepożądanych 3. lub 4. stopnia wyniósł 55%, w tym związanych z centralnym układem nerwowym — 7%. Jeden chory zmarł z powodu zapalenia

mięśnia sercowego związanego z immunoterapią. Profil bezpieczeństwa był podobny do podawanego u chorych na czerniaka bez przerzutów do mózgu.

Wnioski. Połączenie niwolumabu z ipilimumabem wiązało się ze znamieną klinicznie wewnątrzczaszkową korzyścią, spójną z aktywnością zewnątrzczaszkową, u chorych na czerniaka z wcześniej nieleczonymi przerzutami do mózgu.

Adjuvant chemotherapy guided by a 21-gene expression assay in breast cancer

Sparano JA, Gray RJ, Makower DF i wsp.

N Engl J Med 2018; 379: 111–121

Test oceniający ekspresję 21 genów w komórkach raka piersi pozwala przewidzieć korzyść z zastosowania chemioterapii, jeśli wskaźnik ryzyka nawrotu (RS — *recurrence score*) jest wysoki, i niskie ryzyko nawrotu w przypadku niezastosowania chemioterapii, jeśli jest niski. Jednak niejasna jest korzyść z zastosowania chemioterapii u większości chorych z pośrednim wynikiem testu.

Metody. Przeprowadzono prospektywne badanie, do którego włączono 10 273 chorych na raka piersi z ekspresją receptorów hormonalnych, bez ekspresji HER2 oraz bez przerzutów do pachowych węzłów chłonnych. Spośród 9719 chorych z danymi po odpowiednim czasie obserwacji u 6711 (69%) stwierdzono pośredni wynik testu RS 11–25, a następnie przydzielono losowo do chemioterapii i hormonoterapii lub do wyłącznej hormonoterapii. Badanie zaprojektowano, aby wykazać *non-inferiority* wyłącznej hormonoterapii w odniesieniu do czasu wolnego od inwazyjnej choroby (określonej jako czas bez nawrotu choroby inwazyjnej, drugiego pierwotnego nowotworu lub zgonu).

Wyniki. Wyłączna uzupełniająca hormonoterapia była nie gorsza od chemioterapii i hormonoterapii w analizie czasu wolnego od choroby inwazyjnej (współczynnik ryzyka nawrotu choroby inwazyjnej, drugiego pierwotnego nowotworu lub zgonu [hormonoterapia vs chemioterapia i hormonoterapia] 1,08; 95% przedział ufności 0,94 do 1,24; $p = 0,26$). Po 9 latach udziały przeżyć wolnych od choroby inwazyjnej (83,3% w grupie poddanej wyłącznej hormonoterapii i 84,3% w grupie poddanej chemioterapii i hormonoterapii), przeżyć wolnych od rozsiewu (94,5% i 95,0%) oraz wolnych od rozsiewu i miejscowo-regionalnego nawrotu (92,2% i 92,9%) i całkowitych przeżyć (93,9% i 93,8%) były podobne w obu grupach. Korzyść z zastosowania chemioterapii w odniesieniu do przeżycia wolnego od inwazyjnej choroby różniła się do połączeniu wyniku testu RS i wieku ($p = 0,004$). Pewną korzyść z zastosowania chemioterapii stwierdzono u kobiet w wielu ≤ 50 lat z wynikiem testu 16–25.

Wnioski. Wyłączna uzupełniająca hormonoterapia oraz hormonoterapia i chemioterapia mają podobną skuteczność

u chorych na raka piersi z ekspresją receptorów hormonalnych, bez ekspresji HER2 oraz bez przerzutów do pachowych węzłów chłonnych z pośrednim wynikiem 21-genowego testu oceniającego ryzyko nawrotu, chociaż stwierdzono pewną korzyść z zastosowania chemioterapii u kobiet w wieku ≤ 50 lat.

Tailoring adjuvant endocrine therapy for premenopausal breast cancer

Francis PA, Pagani O, Fleming GF i wsp.
N Engl J Med 2018; 379: 122–137

W badaniach *Suppression of Ovarian Function Trial* (SOFT) i *Tamoxifen and Exemestane Trial* (TEXT) udziały 5-letnich nawrotów raka piersi były znacząco niższe wśród przedmenopauzalnych chorych, które otrzymywały inhibitor aromatazy eksemestan w połączeniu z zablokowaniem funkcji jajników w porównaniu do leczonych tamoksyfenem w połączeniu z zablokowaniem funkcji jajników. Dołączenie zablokowania funkcji jajników do tamoksyfenu nie wiązało się ze znaczącym obniżeniem udziału nawrotów w porównaniu do leczonych wyłącznie tamoksyfenem. Przedstawiono wyniki obu badań po dłuższym okresie obserwacji.

Metody. Kobiety przed menopauzą przydzielano losowo do leczenia przez 5 lat tamoksyfenem, tamoksyfenem w połączeniu z zablokowaniem funkcji jajników lub eksemestaniem w połączeniu z zablokowaniem funkcji jajników w badaniu SOFT i do leczenia tamoksyfenem w połączeniu z zablokowaniem funkcji jajników lub eksemestaniem w połączeniu z zablokowaniem funkcji jajników w badaniu TEXT. Randomizację stratyfikowano w zależności od otrzymywania chemioterapii.

Wyniki. W badaniu SOFT udział 8-letnich przeżyć wolnych od choroby wyniósł 78,9% wśród leczonych wyłącznie ta-

moksyfenem, 83,2% wśród leczonych tamoksyfenem w połączeniu z zablokowaniem funkcji jajników i 85,9% wśród leczonych eksemestaniem w połączeniu z zablokowaniem funkcji jajników ($p = 0,009$ dla wyłącznego tamoksyfenu vs tamoksyfenu w połączeniu z zablokowaniem funkcji jajników), udział 8-letnich całkowitych przeżyć odpowiednio 91,5%, 93,3% i 92,1% ($p = 0,01$), a wśród kobiet, które miażdżkowały po chemioterapii, odpowiednio 85,1%, 89,4% i 87,2%. Wśród chorych bez receptora HER2, które otrzymały chemioterapię, udział 8-letnich odległych przerzutów wśród leczonych eksemestaniem w połączeniu z zablokowaniem funkcji jajników był niższy niż wśród leczonych tamoksyfenem w połączeniu z zablokowaniem funkcji jajników (o 7 punktów procentowych w badaniu SOFT i o 5 punktów procentowych w badaniu TEXT). Udział działań niepożądanych 3. lub wyższego stopnia wyniósł 24,6% wśród leczonych wyłącznie tamoksyfenem, 31,0% wśród leczonych tamoksyfenem w połączeniu z zablokowaniem funkcji jajników i 32,3% wśród leczonych eksemestaniem w połączeniu z zablokowaniem funkcji jajników.

Wnioski. Dołączenie zablokowania funkcji jajników do tamoksyfenu u chorych na raka piersi przed menopauzą wiązało się ze znacząco wyższym udziałem 8-letnich przeżyć wolnych od choroby i całkowitych w porównaniu do wyłącznego leczenia tamoksyfenem. Zastosowanie eksemestanu w połączeniu z zablokowaniem funkcji jajników wiązało się z nawet wyższym udziałem przeżyć wolnych od nawrotu. Częstość działań niepożądanych była wyższa wśród leczonych w połączeniu z zablokowaniem funkcji jajników w porównaniu do leczonych wyłącznie tamoksyfenem.

Opracowali:

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