

Sacituzumab govitecan-hziy in refractory metastatic triple-negative breast cancer

Bardia A, Mayer IA, Vahdat LT i wsp.

N Engl J Med 2019; 380: 741–751

Standardowa chemioterapia wiąże się z niskim udziałem odpowiedzi i krótkim czasem wolnym od progresji wśród chorych na rozlanego potrójnie ujemnego raka piersi po wcześniejszym leczeniu. Sacituzumab govitekan-hziy jest połączeniem humanizowanego przeciwciała monoklonalnego przeciw ludzkiemu 2. antygenowi powierzchni komórek trofoblastu (*trophoblast cell-surface antigen 2* – Trop-2) z lekiem SN-38 (aktywnym metabolitem irynotekanu). Sacituzumab govitekan-hziy pozwala na dostarczenie wysokiego stężenia SN-38 do guza.

Metody. W wieloośrodkowym badaniu I/II fazy chore na zaawansowane nowotwory nabłonkowe otrzymywały sacituzumab govitekan-hziy dożylnie w dniach 1. i 8. 21-dniowego cyklu do progresji lub nieakceptowalnej toksyczności. Sto osiem chorych na rozlanego potrójnie ujemnego raka piersi po przynajmniej 2 wcześniejszych liniach leczenia przeciwnowotworowego otrzymało sacituzumab govitekan-hziy w dawce 10 mg/kg. Głównym punktem końcowym oceny było bezpieczeństwo, udział obiektywnych odpowiedzi (wg *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*, wersja 1.1) ocenianych przez badaczy, czas ich trwania, udział klinicznych korzyści (określonych jako całkowite lub częściowe odpowiedzi lub stabilna choroba przez przynajmniej 6 miesięcy), czas wolny od progresji oraz czas całkowitego przeżycia. W analizach *post hoc* zaślepiona niezależna centralna komisja oceniała udział odpowiedzi i czas ich trwania.

Wyniki. Sto osiem chorych na potrójnie ujemnego raka piersi wcześniej otrzymało od 2 do 10 linii leczenia (mediana 3). W trakcie leczenia 4 chore zmarły, a 3 (2,8%) przerwały leczenie z powodu działań niepożądanych. Do najczęstszych działań niepożądanych 3. lub 4. stopnia ($u \geq 10\%$ chorych) należały niedokrwistość i neutropenia, u 10 chorych (9,3%) wystąpiła gorączka neutropeniczna. Udział odpowiedzi (3 całkowite i 33 częściowe) wyniósł 33,3% (95% przedział ufności [CI] 24,6 do 43,1), mediana czasu ich trwania – 7,7 miesiąca (95% CI 4,9 do 10,8), a w ocenie niezależnej centralnej komisji – odpowiednio 34,3% i 9,1 miesiąca. Udział klinicznych korzyści wyniósł 45,4%. Mediana czasu do progresji wyniosła 5,5 miesięcy (95% CI 4,1 do 6,3), a czas całkowitego przeżycia – 13,0 miesięcy (95% CI 11,2 do 13,7).

Wnioski. Sacituzumab govitekan-hziy był związany z długotrwałymi obiektywnymi odpowiedziami u chorych na rozsia-

nego potrójnie ujemnego raka piersi po kilku liniach leczenia. Głównym działaniem niepożądanym była mielotoksyczność.

A randomized trial of e-cigarettes versus nicotine-replacement therapy

Hajek P, Phillips-Waller A, Przulj D i wsp.

N Engl J Med 2019; 380: 629–637

E-papierosy są powszechnie stosowane podczas prób rzucenia palenia, ale dowody ich skuteczności są ograniczone w porównaniu do produktów zawierających nikotynę, które zostały zaaprobowane do leczenia wspomagającego rzucanie palenia.

Metody. Dorosłych korzystających z U.K. National Health Service pomagającego w rzucaniu palenia przydzielono losowo do stosowania produktów zastępujących nikotynę – do własnego wyboru, w tym ich połączenia, dostarczanych przez 3 miesiące, lub do e-papierosów – dostarczano zestaw startowy, e-papierosy drugiej generacji z 1 butelką z płynem zawierającym nikotynę [18 mg/ml] z możliwością wielokrotnego napełniania, z rekomendacją zakupu kolejnych płynów o zapachu i mocy wg własnego wyboru. Leczenie zawierało również cotygodniowe wsparcie behawioralne przez przynajmniej 4 tygodnie. Głównym punktem końcowym było utrzymanie abstynencji przez rok, która była biochemicznie oceniana podczas ostatniej wizyty kontrolnej. Uczestnicy, którzy wycofali się z obserwacji lub nie zostali poddani biochemicznej ocenie, byli traktowani jako nie-abstynenci. Dodatkowymi punktami końcowymi oceny było używanie preparatów zgłaszane przez uczestników i objawy związane z układem oddechowym.

Wyniki. Ośmiuset osiemdziesięciu sześciu uczestników poddano randomizacji. Udział rocznych abstynencji wyniósł 18,0% w grupie stosującej e-papierosy w porównaniu do 9,9% w grupie stosującej nikotynową terapię zastępczą (względne ryzyko 1,83; 95% przedział ufności [CI] 1,30 do 2,58; $p < 0,001$). Wśród uczestników z roczną abstynencją, stosujący e-papierosy częściej stosowali przydzielony produkt po 52 tygodniach w porównaniu do grupy stosującej nikotynową terapię zastępczą (80% [63 spośród 79 uczestników] vs. 9% [4 spośród 44]). Podrażnienie gardła lub jamy ustnej występowało częściej w grupie stosującej e-papierosy (65,3% vs. 51,2%), a nudności – częściej w grupie stosującej nikotynową terapię zastępczą (37,9%, vs. 31,3%). W grupie stosującej e-papierosy stwierdzono większe zmniejszenie występowania kaszlu i wytwarzania flegmy od początku badania do 52. tygodnia w porównaniu do grupy stosującej nikotynową terapię zastępczą (względne

ryzyko kaszlu 0,8; 95% CI 0,6 do 0,9; względne ryzyko flegmy 0,7; 95% CI 0,6 do 0,9). Nie stwierdzono znamiennej różnicy pomiędzy grupami w chrapaniu i występowaniu uczucia duszności.

Wnioski. E-papierosy były bardziej skutecznym środkiem wspomagania rzucenia palenia w porównaniu do nikotynowej terapii zastępczej, jeśli oba produkty były połączone ze wsparciem behawioralnym.

Tisagenlecleucel in adult relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma

Schuster SJ, Bishop MR, Tam CS i wsp.

N Engl J Med 2019; 380: 45–56

Chorzy na rozlanego chłoniaka z dużych komórek B (DLBCL) opornego na pierwszą lub drugą linię leczenia, lub z nawrotem po przeszczepieniu komórek macierzystych, mają złe rokowanie. Wykazano skuteczność tisagenlecleucelu (limfocytów T z chimerycznym receptorem [CAR T-cell] łączących się i eliminujących komórki B z ekspresją CD19) w leczeniu chłoniaków z komórek B w jednoośrodkowym badaniu fazy II a.

Metody. Przeprowadzono międzynarodowe badanie II fazy z centralnie tworzonym tisagenlecleulem u dorosłych chorych na opornego lub nawrotowego DLBCL, niekwalifikujących się lub z progresją po autologicznym przeszczepieniu komórek macierzystych krwi. Głównym punktem końcowym oceny był udział najlepszych odpowiedzi (% chorych z całkowitą lub częściową remisją) oceniany przez niezależną komisję.

Wyniki. Dziewięćdziesiąt trzy chorych otrzymało wlew limfocytów i zostało włączonych do oceny skuteczności. Mediana czasu od podania limfocytów do daty odcięcia wyniosła 14 miesięcy (zakres 0,1 do 26). Udział najlepszych odpowiedzi wyniósł 52% (95% przedział ufności 41 do 62); u 40% chorych stwierdzono całkowitą remisję, a u 12% częściową. Udziały odpowiedzi były podobne we wszystkich podgrupach rokowniczych. Po 12 miesiącach od wstępnej odpowiedzi udział przeżyć wolnych od nawrotu oszacowano na 65% (79% wśród chorych z całkowitą odpowiedzią). Najczęstszymi działaniami niepożądanymi szczególnego zainteresowania 3. lub 4. stopnia były: zespół uwalniania cytokin (22%), zdarzenia neurologiczne (12%), cytopenie trwające powyżej 28 dni (32%), zakażenia (20%) i gorączki neutropeniczne (14%). Trzy chorych zmarło z powodu progresji w ciągu 30 dni od podania leku. Nie stwierdzono zgonów związanych z tisagenlecleulem, zespołem uwalniania cytokin lub obrzękiem mózgu. Nie stwierdzono różnic w odpowiedzi w zależności od ekspresji CD19 ani białek związanych z punktami kontroli immunologicznej na komórkach guza.

Wnioski. Leczenie CAR T-cell przy użyciu tisagenlecleucelu u dorosłych chorych na nawrotowego lub opornego DLBCL wiązało się z wysokim udziałem długotrwałych odpowiedzi.

Oral ixazomib maintenance following autologous stem cell transplantation (TOURMALINE-MM3): a double-blind, randomised, placebo-controlled phase 3 trial

Dimopoulos MA, Gay F, Schjesvold F i wsp.

Lancet 2019; 393: 253–264.

Podtrzymujące leczenie po autologicznym przeszczepieniu komórek macierzystych (*autologous stem cell transplantation* – ASCT) może opóźnić progresję i wydłużyć czas przeżycia u chorych na szpiczaka mnogiego. Iksazomib jest dobrym lekiem do leczenia podtrzymującego ze względu na wygodne doustne podawanie raz w tygodniu i niski profil toksyczności. Oceniono bezpieczeństwo i skuteczność iksazomibu w leczeniu podtrzymującym po ASCT.

Metody. W badaniu III fazy TOURMALINE-MM3 kontrolowanym placebo, prowadzonym w 167 ośrodkach w 30 krajach w Europie, na Środkowym Wschodzie, w Afryce, Azji, Ameryce Północnej i Południowej, dorosłych chorych na objawowego szpiczaka mnogiego (wg kryteriów *Myeloma Working Group*), którzy osiągnęli przynajmniej częściową odpowiedź po standardowym leczeniu indukcyjnym, kondycjonowaniu wysokimi dawkami melfalanu (200 mg/m²) i pojedynczym ASCT (wykonanym w ciągu 12 miesięcy od rozpoznania), przydzielano losowo (3:2) do leczenia iksazomibem lub placebo w dniach: 1., 8. i 15. 28-dniowych cykli przez 2 lata. Początkowa dawka 3 mg była zwiększana do 4 mg od 5. cyklu przy dobrej tolerancji w cyklach 1.–4. Chorych stratyfikowano wg schematu indukcji, stopnia zaawansowania choroby przed indukcją i odpowiedzi po przeszczepieniu. Głównym punktem końcowym oceny był czas wolny od progresji (*progression-free survival* – PFS) w analizie zgodnej z intencją leczenia. Bezpieczeństwo oceniano u wszystkich chorych, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę iksazomibu lub placebo. Obserwacja chorych nadal trwa.

Wyniki. Od 31 lipca 2014 do 14 marca 2016 roku 656 chorych przydzielono losowo do leczenia podtrzymującego iksazomibem (n = 395) lub placebo (n = 261). Po medianie obserwacji 31 miesięcy (IQR 27,3 do 35,7) obserwowano obniżenie ryzyka progresji lub zgonu o 28% wśród chorych leczonych iksazomibem w porównaniu do placebo (mediana PFS 26,5 miesiąca [95% CI 23,7 do 33,8] w porównaniu do 21,3 miesiąca [18,0 do 24,7]; współczynnik ryzyka 0,72, 95% CI 0,58 do 0,89; p = 0,0023). Nie stwierdzono zwiększenia liczby wtórnych nowotworów wśród leczonych w czasie analizy iksazomibem (12 chorych [3%]) w porównaniu do placebo (8 chorych [3%]). Stu ośmiu spośród 394 chorych (27%) wśród leczonych iksazomibem i 51 spośród 259 chorych (20%) w grupie placebo doświadczyło poważnych działań niepożądanych. Jeden chory zmarł podczas leczenia iksazomibem, nie stwierdzono zgonów w trakcie leczenia w grupie placebo.

Wnioski. Podtrzymujące leczenie iksazomibem wydłużyło PFS i stanowi dodatkową opcję leczenia podtrzymującego po

przeszczepieniu u chorych na nowo rozpoznanego szpiczaka mnogiego.

A randomized trial of lymphadenectomy in patients with advanced ovarian neoplasms

Harter P, Sehouli J, Lorusso D i wsp.

N Engl J Med 2019; 380: 822–832

W leczeniu chirurgicznym zaawansowanego raka jajnika stosuje się powszechnie miedniczną i paraaortalną limfadenektomię pomimo ograniczonych dowodów z badań klinicznych, które uzasadniałyby takie postępowanie.

Metody. Chore z nowo rozpoznanym zaawansowanym rakiem jajnika (FIGO IIB–IV) – po makroskopowo radykalnym zabiegu operacyjnym oraz z prawidłowym obrazem węzłów chłonnych przed i w czasie zabiegu operacyjnego – śródoperacyjnie przydzielono losowo do limfadenektomii lub odstąpienia od limfadenektomii. Pierwotnym punktem końcowym był czas całkowitego przeżycia.

Wyniki. Od grudnia 2008 do stycznia 2012 roku 323 chore spośród 647 przydzielono losowo do limfadenektomii, a u 324 – od niej odstąpiono. Mediana liczby usuniętych węzłów chłonnych wśród chorych poddanych limfadenektomii wyniosła 57 (35 miednicznych i 22 paraaortalne). Mediana czasu całkowitego przeżycia wyniosła 69,2 miesiące w grupie chorych niepoddanych limfadenektomii i 65,5 miesiąca w grupie poddanych limfadenektomii (współczynnik ryzyka zgonu w grupie poddanej limfadenektomii 1,06; 95% przedział ufności [CI] 0,83 do 1,34; $p = 0,65$), a mediana czasu wolnego od progresji wyniosła 25,5 miesiąca w obu grupach (współczynnik ryzyka zgonu lub progresji w grupie poddanych limfadenektomii 1,11; 95% CI 0,92 do 1,34; $p = 0,29$). Poważne powikłania pooperacyjne występowały częściej wśród poddanych limfadenektomii (np. konieczność ponownej laparotomii 12,4% vs. 6,5% [$p = 0,01$]; umieralność w ciągu 60 dni od zabiegu operacyjnego 3,1% vs. 0,9% [$p = 0,049$]).

Wnioski. Przeprowadzenie miednicznej i paraaortalnej limfadenektomii w grupie chorych na zaawansowanego raka jajnika – po makroskopowo radykalnym zabiegu operacyjnym, z prawidłowym obrazem węzłów chłonnych przed i w trakcie zabiegu operacyjnego – nie wydłuża czasu całkowitego przeżycia ani czasu do progresji, natomiast wiąże się z wyższym odsetkiem pooperacyjnych powikłań.

Apixaban to prevent venous thromboembolism in patients with cancer

Carrier M, Abou-Nassar K, Mallick R i wsp.

N Engl J Med 2019; 380: 711–719

U chorych w aktywnej fazie choroby nowotworowej istnieje podwyższone ryzyko wystąpienia powikłań zakrzepowo-zato-

rowych. Wiąże się to ze znaczną umieralnością i wysokimi nakładami na opiekę zdrowotną. Skala Khorana 0–6 (wyższa punktacja świadczy o wyższym ryzyku żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej) określa onkologicznych chorych z podwyższonym ryzykiem tego powikłania i może potencjalnie pomóc w kwalifikacji chorych do profilaktycznego leczenia przeciwkrzepliwego.

Metody. W podwójnie zaślepionym badaniu klinicznym kontrolowanym placebo z losowym doбором chorych oceniono skuteczność i bezpieczeństwo stosowania apiksabanu. Profilaktycznie podawano 2,5 mg leku dwa razy dziennie chorym z umiarkowanym i wysokim ryzykiem żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (≥ 2 w skali Khorana), którzy rozpoczęli chemioterapię w trybie ambulatoryjnym. Pierwotnym punktem końcowym oceniającym skuteczność profilaktyki była liczba obiektywnie udokumentowanych incydentów zakrzepowo-zatorowych w ciągu 180 dni obserwacji. Głównym punktem końcowym oceniającym bezpieczeństwo była liczba epizodów poważnego krwawienia.

Wyniki. Do zmodyfikowanej analizy zgodnej z intencją leczenia włączono 563 spośród 574 chorych poddanych przydziałowi losowemu. Choroba zakrzepowo-zatorowa wystąpiła u 12 spośród 288 chorych (4,2%) otrzymujących apiksaban i u 28 spośród 275 chorych (10,2%) otrzymujących placebo (współczynnik ryzyka 0,41; 95% przedział ufności [CI] 0,26 do 0,65; $p < 0,001$). Poważne krwawienie miało miejsce u 10 chorych (3,5%) w grupie otrzymującej apiksaban i u 5 chorych (1,8%) w grupie otrzymującej placebo (współczynnik ryzyka 2,00; 95% CI 1,01 do 3,95; $p = 0,046$). Podczas leczenia poważne krwawienie wystąpiło u 6 chorych (2,1%) w grupie otrzymującej apiksaban i u 3 chorych (1,1%) w grupie otrzymującej placebo (współczynnik ryzyka 1,89; 95% CI 0,39 do 9,24).

Wnioski. Zastosowanie apiksabanu u chorych na nowotwory z umiarkowanym i wysokim ryzykiem choroby zakrzepowo-zatorowej, rozpoczynających ambulatoryjną chemioterapię, znamienne obniżało ryzyko choroby zakrzepowo-zatorowej. Jednak udział poważnych krwawień był wyższy w grupie otrzymującej apiksaban.

Rivaroxaban for thromboprophylaxis in high-risk ambulatory patients with cancer

Khorana A, Soff G, Kakkar A i wsp.

N Engl J Med 2019; 380: 720–728

Chorzy, którzy otrzymują systemowe leczenie onkologiczne, są obarczeni ryzykiem żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej. Korzyść z profilaktyki przeciwzakrzepowej w tej grupie chorych jest niejasna.

Metody. W podwójnie zaślepionym badaniu klinicznym chorych na nowotwory z grupy wysokiego ryzyka (w skali Khorana [0–6] ≥ 2 – wyższa punktacja wskazuje na wyższe ryzyko żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej), u których wykluczono zakrzepić żył głębokich, leczonych ambulatoryjnie, do grup otrzy-

mujących rywaroksaban (10 mg/d) lub placebo. Obserwację prowadzono przez 180 dni, a oceny kontrolne przeprowadzano co 8 tygodni. Pierwotnym punktem końcowym było wystąpienie w ciągu tych 180 dni obiektywnie potwierdzonej zakrzepicy proksymalnych żył głębokich kończyny dolnej, zatorowości płucnej, objawowej zakrzepicy żył głębokich kończyny górnej lub zakrzepicy żył dystalnych żył głębokich kończyny dolnej, lub zgonu spowodowanego żylną chorobą zakrzepowo-zatorową. W zaplanowanej dodatkowej analizie przeprowadzonej w tej grupie te same punkty końcowe oceniono w okresie interwencji terapeutycznej (od pierwszego dnia przyjęcia leku do 2 dni po przyjęciu ostatniej dawki). Pierwotnym punktem końcowym oceniającym bezpieczeństwo było wystąpienie poważnego krwawienia.

Wyniki. Czterdziestu dziewięciu spośród 1080 chorych włączonych do badania (4,5%) nie poddano przydziałowi losowemu ze względu na wykrycie zakrzepicy podczas badań przesiewowych. Spośród 841 chorych poddanych przydziałowi losowemu wystąpienie pierwotnego punktu końcowego odnotowano u 25 spośród 420 chorych (6,0%) w grupie otrzymującej rywaroksaban i u 37 spośród 421 (8,8%) w grupie otrzymującej placebo (współczynnik ryzyka 0,66; 95% przedział ufności [CI] 0,40 do 1,09; $p = 0,10$) w okresie do 180 dni obserwacji. W zaplanowanej analizie dotyczącej okresu interwencji terapeutycznej wystąpienie pierwotnego punktu końcowego odnotowano u 11 chorych (2,6%) w grupie otrzymującej rywaroksaban i u 27 (6,4%) w grupie otrzymującej placebo (współczynnik ryzyka 0,40; 95% CI 0,20 do 0,80). Poważne krwawienie wystąpiło u 8 spośród 405 chorych (2,0%) w grupie otrzymującej rywaroksaban i u 4 spośród 404 (1,0%) w grupie otrzymującej placebo (współczynnik ryzyka 1,96; 95% CI 0,59 do 6,49).

Wnioski. Zastosowanie rywaroksabanu u chorych na nowotwory wysokiego ryzyka, którzy byli leczeni ambulatoryjnie, nie prowadziło do znaczącego zmniejszenia częstości występowania żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej lub zgonu z jej przyczyny podczas 180 dni obserwacji. W okresie terapeutycznej interwencji rywaroksaban istotnie obniżał częstość występowania zdarzeń zakrzepowo-zatorowych, a jego stosowanie wiązało się z niskim ryzykiem poważnego krwawienia.

Trastuzumab emtansine for residual invasive HER2-positive breast cancer

Von Minckwitz G, Huang Ch, Mano M i wsp.

N Engl J Med 2019; 380: 617–628

Rokowanie chorych z przetrwałym inwazyjnym rakiem piersi po indukcyjnej chemioterapii i leczeniu anty-HER2 jest gorsze w porównaniu do chorych bez przetrwałej choroby. Zastosowanie trastuzumabu emtanzyny (T-DM1), koniugatu przeciwciała – trastuzumabu i cytostatyku – emtanzyny (DM1), pochodnej majtanzyny, która jest inhibitorem mikrotubul,

poprawia wyniki leczenia chorych na rozlanego raka piersi, które wcześniej poddano chemioterapii i leczeniu anty-HER2.

Metody. Otwarte badanie kliniczne III fazy przeprowadzono u chorych na HER2-dodatniego wczesnego raka piersi, z przetrwałą inwazyjną chorobą w piersi lub w pachowych węzłach chłonnych po indukcyjnym leczeniu zawierającym taksany (w monoterapii lub w skojarzeniu z antracyklinami) i trastuzumab. Chore po zabiegu operacyjnym przydzielano do grupy otrzymującej w ramach leczenia uzupełniającego 14 cykli T-DM1 lub trastuzumabu. Pierwotnym punktem końcowym był czas wolny od inwazyjnej choroby (określony jako czas wolny od nawrotu inwazyjnego nowotworu w tej samej piersi, miejscowo-regionalnego nawrotu po tej samej stronie, inwazyjnego raka drugiej piersi, odległych przerzutów lub zgonu).

Wyniki. W częściowej analizie, która obejmowała 1486 chorych (743 przydzielonych losowo do grupy otrzymującej T-DM1 i 743 do grupy otrzymującej trastuzumab) chorobę inwazyjną lub zgon stwierdzono u 91 (12,2%) w grupie otrzymującej T-DM1 i u 165 (22,2%) w grupie otrzymującej trastuzumab. Udział 3-letnich przeżyć wolnych od inwazyjnej choroby wyniósł 88,3% w grupie otrzymującej T-DM1 i 77,0% w grupie otrzymującej trastuzumab. Czas wolny od inwazyjnej choroby był znacząco dłuższy wśród otrzymujących T-DM1 w porównaniu do otrzymujących trastuzumab (współczynnik ryzyka inwazyjnej choroby lub zgonu 0,50; 95% przedział ufności 0,39 do 0,64; $p < 0,001$). Przerzuty odległe stanowiły pierwszą manifestację nawrotu inwazyjnej choroby u 10,5% chorych otrzymujących T-DM1 i 15,9% chorych stosujących trastuzumab. Dane dotyczące profilu bezpieczeństwa T-DM1 były zbieżne z dotychczasowymi doniesieniami. Stwierdzono więcej działań niepożądanych w grupie otrzymującej T-DM1 w porównaniu do grupy otrzymującej wyłącznie trastuzumab.

Wnioski. Zastosowanie T-DM1 u chorych na wczesnego HER2-dodatniego raka piersi z inwazyjną chorobą przetrwałą po zakończeniu indukcyjnego leczenia obniża ryzyko nawrotu inwazyjnego raka piersi lub zgonu o 50% w porównaniu do zastosowania wyłącznie trastuzumabu.

Hybrid minimally invasive esophagectomy for esophageal cancer

Mariette Ch, Markar S, Dabakuyo-Yonli T i wsp.

N Engl J Med 2019; 380: 152–162

U ponad połowy chorych poddawanych otwartej ezofagektomii z powodu raka przełyku występują pooperacyjne, głównie płucne, powikłania. Dotychczas nie potwierdzono, czy hybrydowa minimalnie inwazyjna ezofagektomia wiąże się z mniejszym ryzykiem powikłań w porównaniu do zabiegu otwartego.

Metody. W wieloośrodkowym otwartym badaniu klinicznym chorych (w wieku od 18 do 75 lat) na resekcyjnego raka środkowej i 1/3 dolnej części przełyku przydzielono losowo do przezskłatkowej otwartej ezofagektomii (zabieg otwarty)

lub hybrydowej minimalnie inwazyjnej ezofagektomii (zabieg hybrydowy). Hybrydowy zabieg operacyjny składał się z dwupolowej brzuszno-klatkowej operacji (nazywanej procedurą Ivor–Lewisa) z laparoskopową mobilizacją żołądka i otwartą prawostronną torakotomią. Pierwotnym punktem końcowym było wystąpienie śródoperacyjnego lub pooperacyjnego powikłania w stopniu ≥ 2 wg klasyfikacji Clavien-Dindo (oznaczającym poważne powikłanie wymagające interwencji) w okresie 30 dni. Analizę przeprowadzono w populacji zgodnej z intencją leczenia.

Wyniki. Od października 2009 roku do kwietnia 2012 roku 103 chorych przydzielono losowo do hybrydowego zabiegu operacyjnego i 104 – do zabiegu otwartego. U 110 chorych odnotowano 312 poważnych działań niepożądanych. Poważne śródoperacyjne lub pooperacyjne powikłania odnotowano u 37 chorych (36%) w grupie poddanej hybrydowej ezofagektomii w porównaniu do 67 chorych (64%) w grupie poddanej zabiegowi otwartemu (iloraz szans 0,31; 95% przedział ufności [CI] 0,18 do 0,55; $p < 0,001$). Poważne powikłania płucne wystąpiły u 18 spośród 102 chorych (18%) z grupy poddanej hybrydowej ezofagektomii w porównaniu do 31 spośród 103 (30%) poddanych otwartej ezofagektomii. Udział 3-letnich przeżyć całkowitych w grupie chorych poddanych hybrydowej ezofagektomii wyniósł 67% (95% CI 57 do 75) w porównaniu do 55% (95% CI 45 do 64) w grupie chorych poddanych otwartej ezofagektomii. Udział przeżyć wolnych od choroby wyniósł odpowiednio 57% (95% CI 47 do 66) i 48% (95% CI 38 do 57).

Wnioski. Przeprowadzenie hybrydowej minimalnie inwazyjnej ezofagektomii wiąże się z niższym odsetkiem poważnych śródoperacyjnych i pooperacyjnych powikłań, szczególnie płucnych, w porównaniu do otwartej ezofagektomii, i zapewnia porównywalny udział 3-letnich całkowitych przeżyć oraz przeżyć wolnych od choroby.

Lomustine-temozolomide combination therapy versus standard temozolomide therapy in patients with newly diagnosed glioblastoma with methylated MGMT promoter (CeTeG/NOA-09): a randomised, open-label, phase 3 trial

Herrlinger U, Tzaridis T, Mack F i wsp.

Lancet 2019; 393: 678–688

Wyniki poprzednich nierandomizowanych badań II fazy sugerują, że skojarzenie lomustyny i temozolomidu z radioterapią może być skuteczniejsze od skojarzenia temozolomidu z radioterapią w leczeniu glejaka wielopostaciowego z metylacją promotora *MGMT*. W badaniu klinicznym III fazy CeTeG/NOA-09 oceniono skuteczność kojarzenia lomustyny i temozolomidu z radioterapią w tym wskazaniu.

Metody. W otwartym badaniu III fazy chorych na glejaka wielopostaciowego z metylacją promotora *MGMT*, w wieku 18–70 lat, w dobrym stanie sprawności (KPS $\geq 70\%$), leczonych

w 17 niemieckich szpitalach uniwersyteckich, przydzielono losowo (1:1) do standardowej chemioradioterapii z temozolomidem (75 mg/m²/d w skojarzeniu z radioterapią [59–60 Gy], a następnie 6 cykli temozolomidu 150–200 mg/m²/d przez pierwsze 5 dni 4-tygodniowego cyklu) lub do 6 cykli lomustyny (100 mg/m² w 1. dniu) w skojarzeniu z temozolomidem (100–200 mg/m²/d w dniach 2.–6. 6-tygodniowego cyklu) w skojarzeniu z radioterapią (59–60 Gy). Pierwotnym punktem końcowym był czas całkowitego przeżycia w grupie zgodnej z intencją leczenia.

Wyniki. Od 17 lipca 2011 roku do 8 kwietnia 2014 roku do leczenia losowo przydzielono 141 chorych. Stu dwudziestu dziewięciu chorych (63 w grupie otrzymującej temozolomid i 66 w grupie otrzymującej lomustynę z temozolomidem) włączono do analizy zgodnej z intencją leczenia. Mediana czasu całkowitego przeżycia wydłużyła się z 31,4 miesiąca (95% CI 27,7 do 47,1) w grupie otrzymującej temozolomid do 48,1 miesiąca (32,6 miesiąca – nieoceniały) w grupie otrzymującej lomustynę z temozolomidem (współczynnik ryzyka [HR] 0,60, 95% CI 0,35 do 1,03; $p = 0,0492$ w teście log-rank). Znamiennej różnicy w czasie całkowitego przeżycia pomiędzy grupami wykazano we wtórnej analizie przeprowadzonej w grupie zgodnej z intencją leczenia ($n = 141$, HR 0,60, 95% CI 0,35 do 1,03; $p = 0,0432$ w teście log-rank). Działania niepożądane w stopniu ≥ 3 obserwowano u 32 spośród 63 chorych (51%) w grupie otrzymującej temozolomid i u 39 spośród 66 chorych (59%) otrzymujących lomustynę z temozolomidem. Nie odnotowano zgonów związanych z leczeniem.

Wnioski. Wyniki przedstawionego badania sugerują, że skojarzenie lomustyny z temozolomidem może wydłużyć czas przeżycia chorych na nowo rozpoznanego glejaka wielopostaciowego z metylacją promotora *MGMT*. Powyższe wyniki należy interpretować z ostrożnością ze względu na ograniczoną liczebność badanej grupy.

Brentuximab vedotin with chemotherapy for CD30-positive peripheral T-cell lymphoma (ECHELON-2): a global, double-blind, randomised, phase 3 trial

Horwitz S, O'Connor OA, Pro B i wsp.

Lancet 2019; 393: 229–240

W badaniu klinicznym ECHELON-2 porównano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania brentuksymabu vedotin, cyklofosfamid, doksorubicyny i prednizonu (A+CHP) z cyklofosfamidem, doksorubicyną, winkrystyną i prednizonem (CHOP) w leczeniu CD30-dodatnich chłoniaków z obwodowych komórek T.

Metody. Podwójnie zaślepienie kontrolowane placebo badanie III fazy ECHELON-2 prowadzono w 132 ośrodkach w 17 krajach. Chorych na wcześniej nieleczony CD30-dodatni chłoniak T-komórkowy (75% stanowił układowy wielokoko-

mórkowy anaplastyczny chłoniak), którzy spełniali kryteria włączenia przydzielano losowo (1:1) do 6 lub 8 21-dniowych cykli A+CHP lub CHOP. Przydział losowy stratyfikowano względem podtypu histologicznego oraz międzynarodowego wskaźnika prognostycznego (IPI). Wszyscy chorzy otrzymali dożylnie cyklofosfamid 750 mg/m² i doksorubicynę 50 mg/m² w 1. dniu 1. cyklu i doustnie prednizon 100 mg/d w dniach 1.–5. cyklu, a następnie dożylnie brentuksymab wedotin w dawce 1,8 mg/kg i placebo (grupa A+CHP) lub winkrystynę w dawce 1,4 mg/m² i placebo (grupa CHOP) w 1. dniu każdego cyklu. Pierwotnym punktem końcowym był czas wolny od progresji oceniany przez niezależny zaślepiiony komitet centralny i analizowany w grupie zgodnej z intencją leczenia.

Wyniki. Od 24 stycznia 2013 do 7 listopada 2016 roku 452 spośród 601 chorych ocenionych pod kątem kryteriów włączenia, przydzielono losowo (po 226) do grupy otrzymującej A+CHP lub CHOP. Mediana czasu wolnego od progresji wyniosła 48,2 miesiąca (95% CI 35,2 – nieoceniały) w grupie otrzymującej A+CHP i 20,8 miesiąca (12,7 do 47,6) w grupie otrzymującej CHOP (współczynnik ryzyka 0,71 [95% CI 0,54 do 0,93], $p = 0,0110$). Udział działań niepożądanych, w tym częstość występowania i nasilenie gorączki neutropenicznej (41 chorych [18%] otrzymujących A+CHP i 33 [15%] otrzymujących CHOP) oraz obwodowej neuropatii (odpowiednio 117 [52%] i 124 [55%]) były zbliżone w obu grupach. Śmiertelne działania niepożądane wystąpiły u siedmiu chorych (3%) w grupie otrzymującej A+CHP i u dziewięciu (4%) w grupie otrzymującej CHOP.

Wnioski. Zastosowanie schematu A+CHP w leczeniu pierwszej linii CD30-dodatniego chłoniaka T-komórkowego jest dobrze tolerowane i znamienne wydłuża czas wolny od progresji oraz czas całkowitego przeżycia w porównaniu do schematu CHOP.

Pembrolizumab versus methotrexate, docetaxel, or cetuximab for recurrent or metastatic head-and-neck squamous cell carcinoma (KEYNOTE-040): a randomised, open-label, phase 3 study

Cohen EEW, Soulières D, Le Tourneau C i wsp.
Lancet 2019; 393: 156–167

Możliwości skutecznego leczenia nawrotowych lub rozsia-
nych nowotworów głowy i szyi są ograniczone. W badaniach
wczesnych faz pembrolizumab wykazał przeciwnowotworową
aktywność i akceptowalną toksyczność. Porównano skutecz-
ność i bezpieczeństwo pembrolizumabu ze standardowym
leczeniem chorych na płaskonabłonkowego raka głowy i szyi.

Metody. W 97 ośrodkach medycznych w 20 krajach w otwartym
badaniu III fazy chorych na płaskonabłonkowego raka głowy
i szyi z progresją podczas lub po chemioterapii zawierającej
związki platyny (otrzymywanej z powodu nawrotu lub rozsiewu)
lub z nawrotem, albo progresją w okresie 3–6 miesięcy po lecze-

niu skojarzonym (z użyciem chemioterapii zawierającej związki
platyny), stosowanym w miejscowo zaawansowanym stadium,
przydzielono losowo (1:1) do pembrolizumabu (200 mg poda-
wanych dożylnie co 3 tygodnie) lub do leczenia standardowego
wybranego przez badacza (metotreksat, docetaksel lub cetuksy-
mab w standardowych dawkach). Pierwotnym punktem końco-
wym był czas całkowitego przeżycia w grupie zgodnej z intencją
leczenia. Bezpieczeństwo analizowano w grupie leczonej.

Wyniki. Od 24 grudnia 2014 roku do 13 maja 2016 roku 247
chorych przydzielono losowo do leczenia pembrolizumabem
lub 248 do leczenia standardowego. Do 15 maja 2017 stwier-
dzono 181 zgonów wśród 247 chorych (73%) otrzymujących
pembrolizumab i 207 – wśród 248 (83%) otrzymujących
standardowe leczenie. Mediana czasu całkowitego przeżycia
w grupie zgodnej z intencją leczenia wyniosła 8,4 miesiąca
(95% CI 6,4 do 9,4) wśród otrzymujących pembrolizumab
i 6,9 miesiąca (5,9 do 8,0) wśród otrzymujących standardowe le-
czenie (współczynnik ryzyka 0,80, 0,65–0,98; $p = 0,0161$). Mniej
chorych w grupie otrzymującej pembrolizumab doświadczyło
działań niepożądanych w stopniu ≥ 3 (33 spośród 246 [13%] vs.
85 spośród 234 [36%]). W grupie, która otrzymywała pembro-
lizumab, najczęstszym działaniem niepożądanym związanym
z leczeniem była niedoczynność tarczycy (u 33 chorych [13%]),
a w grupie otrzymującej standardowe leczenie – zmęczenie
(u 43 [18%]). Zgony związane z leczeniem stwierdzono u 4 cho-
rych leczonych pembrolizumabem (nieznana przyczyna, per-
foracja jelita grubego, progresja nowotworu, zespół Stevensa
i Johnsona) i u 2 chorych otrzymujących standardowe leczenie
(progresja nowotworu i zapalenie płuc).

Wnioski. Klinicznie znaczące wydłużenie czasu całkowitego
przeżycia i korzystny profil toksyczności uzasadnia dalsze bada-
nia nad skutecznością wyłącznego leczenia pembrolizumabem
chorych na nawrotowe lub rozsiane nowotwory głowy i szyi,
lub w skojarzeniu z radiochemioterapią w grupie chorych we
wcześniejszych stadiach zaawansowania choroby.

Radiotherapy plus cetuximab or cisplatin in human papillomavirus-positive oropharyngeal cancer (NRG Oncology RTOG 1016): a randomised, multicentre, non-inferiority trial

Gillison ML, Trotti AM, Harris J i wsp.
Lancet 2019; 393: 40–50

Chorzy na HPV-dodatniego płaskonabłonkowego raka gardła
środkowego poddani radioterapii skojarzonej z cisplatyną mają
szansę na długoletnie przeżycie. Nie oceniono dotychczas,
czy zastąpienie cisplatyny cetuksymabem – przeciwciałem
przeciwko receptorowi dla naskórkowego czynnika wzrostu
– może zmniejszyć toksyczność leczenia przy zapewnieniu
długoletniego przeżycia. Oceniono, czy zastosowanie cetu-
ksymabu zapewni wysoki udział przeżyć przy zmniejszeniu
ostrych i późnych działań niepożądanych.

Metody. Wieloośrodkowe badanie kliniczne RTOG 1016 typu *non-inferiority*, z losowym doborem chorych przeprowadzono w 182 ośrodkach onkologicznych w USA i Kanadzie. Kryteria włączenia stanowiły: histologiczne rozpoznanie HPV-dodatniego raka gardła środkowego; T1–T2, N2a–N3 M0 lub T3–T4, N0–N3 M0; stopień sprawności wg Zubroda 0 lub 1, ukończone 18 lat, prawidłowa funkcja szpiku kostnego, wątroby i nerek. Chorych przydzielono losowo (1:1) do radioterapii skojarzonej z cetuksymabem lub radioterapii z cisplatyną. Przeprowadzono stratyfikację względem cechy T (T1–T2 vs. T3–T4), cechy N (N0–N2a vs. N2b–N3), stanu sprawności wg Zubroda (0 vs. 1) i historii palenia tytoniu (≤ 10 paczkolet vs. > 10 paczkolet). Chorych przydzielono do grupy stosującej dożylnie cetuksymab w dawce nasycającej 400 mg/m² podanej 5–7 dni przed rozpoczęciem radioterapii, a następnie 7 cotygodniowych wlewnów cetuksymabu w dawce 250 mg/m² (całkowita dawka 2150 mg/m²) lub cisplatyny 100 mg/m² w dniach 1. i 22. radioterapii (200 mg/m²). Wszyscy chorzy otrzymali przyspieszoną radioterapię zaplanowaną w technice intensywnej modulacji w dawce 70 Gy w 35 frakcjach przez okres 6 tygodni, 6 frakcji w tygodniu (z dwiema frakcjami podawanymi jednego dnia, z odstępem przynajmniej 6 godzin pomiędzy frakcjami). Pierwotnym punktem końcowym był czas całkowitego przeżycia określony jako czas od przydziału losowego do zgonu z jakiegokolwiek przyczyny, z marginesem *non-inferiority* na poziomie 1,45. Pierwotną analizę przeprowadzono zgodnie z intencją leczenia.

Wyniki. Chorych włączano do badania od 9 czerwca 2011 do 31 lipca 2014 roku. Ośmiuset czterdziestu dziewięciu spośród 987 chorych włączonych do badania przydzielono losowo do radioterapii z cetuksymabem ($n = 425$) lub radioterapii z cisplatyną ($n = 424$). Ostatecznie kryteria włączenia spełniło 399 chorych przyjmujących cetuksymab i 406 chorych leczonych cisplatyną. Po medianie czasu obserwacji 4,5 roku zastosowanie radioterapii w skojarzeniu z cetuksymabem nie spełniło kryterium *non-inferiority* dla całkowitego przeżycia (współczynnik ryzyka [HR] 1,45, jednostronny 95% górny CI 1,94; $p = 0,5056$ dla kryterium *non-inferiority*; jednostronny log-rank; $p = 0,0163$). Oszacowany udział 5-letnich całkowitych przeżyć wyniósł 77,9% (95% CI 73,4 do 82,5) w grupie otrzymującej cetuksymab w porównaniu z 84,6% (80,6–88,6) w grupie otrzymującej cisplatynę. Czas wolny od progresji był znacząco krótszy w grupie otrzymującej cetuksymab w porównaniu do leczonych cisplatyną (HR 1,72, 95% CI 1,29 do 2,29; $p = 0,0002$; udział 5-letnich przeżyć wolnych od progresji – 67,3%, 95% CI 62,4 do 72,2 vs. 78,4%, 73,8 do 83,0), a ryzyko nawrotu miejscowo-regionalnego było znacząco wyższe w grupie otrzymującej cetuksymab w porównaniu do leczonych cisplatyną (HR 2,05, 95% CI 1,35 do 3,10; udziały 5-letnich przeżyć 17,3%, 95% CI 13,7 do 21,4 vs. 9,9%, 6,9 do 13,6). Udziały ostrych umiarkowanych i ciężkich działań niepożądanych (77,4%, 95% CI 73,0 do 81,5 vs. 81,7%, 77,5 do 85,3; $p = 0,1586$) oraz późnych umiarkowanych i ciężkich działań niepożądanych (16,5%, 95% CI 12,9 do 20,7 vs. 20,4%, 16,4 do 24,8; $p = 0,1904$) były zbliżone w obu badanych grupach.

Wnioski. Zastosowanie radioterapii w skojarzeniu z cetuksymabem w grupie chorych na HPV-dodatniego raka gardła środkowego jest związane z krótszym czasem całkowitego przeżycia i krótszym czasem wolnym od progresji w porównaniu do skojarzenia radioterapii z cisplatyną. Leczeniem z wyboru chorych na HPV-dodatniego raka gardła środkowego jest skojarzenie radioterapii z cisplatyną.

Radiotherapy plus cisplatin or cetuximab in low-risk human papillomavirus-positive oropharyngeal cancer (De-ESCALaTE HPV): an open-label randomised controlled phase 3 trial

Mehanna H, Robinson M, Hartley A i wsp.

Lancet 2019; 393: 51–60

Częstość zachorowań na raka gardła środkowego związanego z zakażeniem wirusem HPV wśród młodszych chorych szybko narasta. W tej grupie chorych zaproponowano zastosowanie cetuksymabu – przeciwciała przeciwko receptorowi dla naskórkowego czynnika wzrostu – celem obniżenia intensywności leczenia i ograniczenia toksyczności cisplatyny. Nie ma badań z losowym doborem chorych potwierdzających skuteczność tej strategii.

Metody. W 32 ośrodkach w Irlandii, Holandii i Wielkiej Brytanii przeprowadzono otwarte kontrolowane badanie III fazy u dorosłych chorych na HPV-dodatniego raka gardła środkowego (niepalących lub z historią palenia tytoniu < 10 paczkolet). Chorych spełniających kryteria włączenia przydzielano losowo (1:1) do dożylnej cisplatyny (100 mg/m² w dniach 1., 22. i 43. radioterapii) lub dożylnego cetuksymabu (w dawce nasycającej 400 mg/m², a następnie 7 cotygodniowych wlewnów 250 mg/m²) w skojarzeniu z radioterapią (70 Gy w 35 frakcjach). Pierwotnym punktem końcowym było wystąpienie ciężkich (3.–5. stopień nasilenia) działań niepożądanych w okresie 24 miesięcy od zakończenia leczenia. Pierwotny punkt końcowy był oceniany w grupie zgodnej z intencją leczenia i zgodnej z protokołem.

Wyniki. Od 12 listopada 2012 do 1 października 2016 roku do badania włączono 334 chorych (166 do grupy otrzymującej cisplatynę i 168 do grupy otrzymującej cetuksymab). Udziały ostrych i późnych działań niepożądanych w 3.–5. stopniu nasilenia w okresie 24 miesięcy były zbliżone w obu grupach (średnia liczba zdarzeń u jednego chorego – 4,8 [95% CI 4,2 do 5,4] w grupie otrzymującej cisplatynę vs. 4,8 [4,2 do 5,4] w grupie otrzymującej cetuksymab; $p = 0,98$). Udziały działań niepożądanych we wszystkich stopniach nasilenia w okresie 24 miesięcy także nie różniły się znacząco (średnia liczba zdarzeń u jednego chorego – 29,2 [95% CI 27,3 do 31,0] w grupie otrzymującej cisplatynę vs. 30,1 [28,3 do 31,9] w grupie otrzymującej cetuksymab; $p = 0,49$). Wykazano znaczące różnice pomiędzy cisplatyną i cetuksymabem w udziale 2-letnich przeżyć całkowitych (97,5% vs. 89,4%, współczynnik ryzyka 5,0

[95% CI 1,7 do 14,7]; $p = 0,001$) i udziale 2-letnich nawrotów (6,0% vs. 16,1%, 3,4 [1,6 do 7,2]; $p = 0,0007$).

Wnioski. Zastosowanie cetuksymabu w porównaniu do cisplatyny nie zmniejsza toksyczności leczenia, ale wiąże się ze znacznie gorszą kontrolą miejscową. Skojarzenie cisplatyny z radioterapią powinno stanowić standard leczenia chorych na HPV-dodatniego raka gardła środkowego niskiego ryzyka.

Opracowali:

Anna Kowalczyk

Ewa Szutowicz-Zielińska

Anna Wrona

Krzysztof Konopa