

Perioperative chemotherapy with fluorouracil plus leucovorin, oxaliplatin and docetaxel versus fluorouracil or capecitabine plus cisplatin and epirubicin for locally advanced, resectable gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (FLOT4): a randomised, phase 2/3 trial

Al-Batran SE, Homann N, Pauligk C i wsp.

Lancet. 2019; 393: 1911–2008

Chemioterapia z użyciem docetakselu jest skuteczna w leczeniu uogólnionego raka gruczołowego żołądka i połączenia przełykowo-żołądkowego. Oceniono skuteczność i bezpieczeństwo stosowania trójlekowego schematu okołoperacyjnej chemioterapii FLOT (fluorouracyl z leukoworyną, oksaliplatyna, docetaksel) u chorych na miejscowo zaawansowanego resekcyjnego raka żołądka lub połączenia przełykowo-żołądkowego.

Metody. W otwartym badaniu II/III fazy z grupą kontrolną 716 chorych na resekcyjnego miejscowo zaawansowanego raka żołądka lub połączenia przełykowo-żołądkowego w stopniu zaawansowania co najmniej cT2 i/lub z zajętejmi regionalnymi węzłami chłonnymi przydzielono losowo do grup, w których zastosowano trzy 3-tygodniowe cykle chemioterapii przedoperacyjnej lub trzy takie same cykle chemioterapii pooperacyjnej. Chemioterapia zawierała epirubicynę (50 mg/m²) i cisplatinę (60 mg/m²) podawane dożylnie w 1. dniu cyklu w skojarzeniu z fluorouracylem podawanym dożylnie w ciągłym wlewie (200 mg/m²) lub z kapecytabiną (1250 mg/m²) podawaną doustnie w dniach 1.–21. (ECF/ECX; grupa kontrolna). W grupie badanej podawano do czterech przedoperacyjnych i czterech pooperacyjnych 2-tygodniowych cykli chemioterapii. Zawierała ona docetaksel (50 mg/m²), oksaliplatinę (85 mg/m²), leukoworynę (200 mg/m²) i fluorouracyl (2600 mg/m²) w ciągłym 24-godzinym wlewie dożylnym (FLOT) podawane w 1. dniu cyklu. Pierwotnym punktem końcowym był czas całkowitego przeżycia oceniany w grupach wyodrębnionych zgodnie z zaplanowanym leczeniem.

Wyniki. Od 8 sierpnia 2010 roku do 10 lutego 2015 roku 716 chorych leczonych w 38 niemieckich szpitalach lub przychodniach onkologicznych przydzielono losowo do chemioterapii: 360 – do schematu ECF/ECX i 356 – do schematu FLOT. Czas całkowitego przeżycia (*overall survival* – OS) był dłuższy w grupie, która stosowała chemioterapię według schematu FLOT, niż w grupie leczonych według schematu ECF/ECX. Współczynnik ryzyka (*hazard ratio* – HR) wyniósł 0,77; przedział

ufności [*confidence interval* – CI] 95%, 0,63–0,94. Odnotowano medianę OS wynoszącą 50 miesięcy (38,33 do nieosiągniętej) w porównaniu z 35 miesiącami (27,35–46,26). Udział ciężkich działań niepożądanych związanych z leczeniem był zbliżony w obu ramionach – wystąpiły one w liczbie 96 (27%) w grupie stosującej chemioterapię ECF/ECX oraz 97 (27%) w grupie otrzymującej leki zgodnie z schematem FLOT. Podobnie w obu grupach zbliżona była liczba zgonów związanych z toksycznością leczenia – 2 (<1%). Dziewięćdziesięciu czterech chorych (26%) spośród leczonych z użyciem schematu ECF/ECX i 89 chorych (25%) stosujących schemat FLOT było hospitalizowanych z powodu toksyczności leczenia.

Wnioski. Zastosowanie okołoperacyjnej chemioterapii według schematu FLOT wydłuża czas przeżycia chorych na miejscowo zaawansowanego resekcyjnego raka żołądka i połączenia przełykowo-żołądkowego w porównaniu z okołoperacyjną chemioterapią w schemacie ECF/ECX.

Clinical and genomic risk to guide the use of adjuvant therapy for breast cancer

Sparano JA, Gray RJ, Ravdin PM i wsp.

N Engl J Med. 2019; 380: 2395–2405

W kwalifikacji do uzupełniającej chemioterapii u chorych na raka piersi bierze się pod uwagę czynniki kliniczno-patologiczne i wynik 21-genowego testu molekularnego. Na ich podstawie ocenia się ryzyko nawrotu choroby. Dotychczas nie ustalono, czy uwzględnienie klinicznego ryzyka nawrotu raka piersi dostarcza dodatkowych informacji rokowniczych.

Metody. W prospektywnym badaniu klinicznym u 9427 kobiet chorych na hormonozależnego, HER2-ujemnego raka piersi, bez przerzutów w pachowych węzłach chłonnych, zastosowano 21-genowy test molekularny i oceniono kliniczne ryzyko nawrotu choroby jako niskie lub wysokie – na podstawie rozmiaru guza i stopnia jego histologicznej złośliwości – obliczając współczynniki ryzyka odległego nawrotu w modelu proporcjonalnego ryzyka Coxa. U większości chorych w wieku ≤50 lat będących przed menopauzą stosowano wyłącznie tamoksyfen.

Wyniki. Oceniony poziom klinicznego ryzyka miał znaczenie rokownicze dla wystąpienia odległego nawrotu u chorych z pośrednią punktacją w 21-genowym teście molekularnym (11–25 punktów w skali 0–100, w której wyższa punktacja oznacza gorsze rokowanie lub silniej wyrażoną potencjalną korzyść z chemioterapii). Chore przydzielano losowo do hor-

monoterapii (HR dla porównania wysokiego i niskiego ryzyka: 2,73; CI: 95%, 1,93–3,87) lub chemioterapii w skojarzeniu z hormonoterapią (HR 2,41, CI: 95%, 1,66–3,48) oraz do chemioterapii w skojarzeniu z hormonoterapią w grupie z wysoką punktacją molekularnego testu: 26–100 (HR 3,17; CI: 95%, 1,94–5,19). Oszacowany 9-letni udział odległych nawrotów wyniósł mniej niż 5% ($\leq 1,8 \pm 0,9\%$) w grupie chorych ≤ 50 lat, u których zastosowano wyłącznie hormonoterapię, u chorych z niską punktacją w molekularnym teście (0–10), niezależnie od klinicznie ocenianego ryzyka, oraz $4,7 \pm 1,0\%$ u chorych z pośrednią punktacją w molekularnym teście i z niskim ryzykiem klinicznym. W tej grupie wiekowej, oszacowane 9-letnie ryzyko odległego nawrotu raka piersi przekroczyło 10% wśród chorych z wysokim klinicznym ryzykiem nawrotu i pośrednią punktacją w molekularnym teście, które stosowały wyłącznie hormonoterapię ($12,3 \pm 2,4\%$) oraz wśród chorych z wysoką punktacją w teście molekularnym, które poddano chemioterapii w skojarzeniu z hormonoterapią ($15,2 \pm 3,3\%$).

Wnioski. Kliniczna ocena ryzyka nawrotu raka piersi dostarcza rokowniczych informacji, które wraz z wynikiem 21-genowego testu molekularnego mogą zostać wykorzystane do wyselekcjonowania chorych przed menopauzą, które odniosłyby potencjalną korzyść z intensywniejszego leczenia systemowego.

Adjuvant chemotherapy plus radiation for locally advanced endometrial cancer

Matei D, Filiaci V, Randall ME i wsp.

N Engl J Med. 2019; 380: 2317–2326

Stopień zaawansowania klinicznego III lub IVA wiąże się ze znamienym ryzykiem nawrotu miejscowo-regionalnego i odległego u chorych na raka trzonu macicy.

Metody. W badaniu klinicznym III fazy z losowym doбором chorych oceniono, czy zastosowanie 6-miesięcznej chemioterapii zawierającej związki platyny w skojarzeniu z radioterapią wydłuża czas wolny od nawrotu (pierwotny punkt końcowy) u chorych na raka trzonu macicy w stopniu zaawansowania klinicznego III lub IVA w porównaniu z 6 cyklami wyłącznej chemioterapii. Wtórny punktami końcowymi były: czas całkowitego przeżycia, ostre i przewlekłe działania niepożądane oraz jakość życia.

Wyniki. Spośród 813 chorych, które włączono do badania, 736 spełniło kryteria włączenia i zostało uwzględnionych w analizie czasu wolnego od nawrotu. W ocenianej grupie 707 chorych poddano interwencji przydzielonej losowo (u 346 – zastosowano chemioradioterapię, a u 361 – wyłącznie chemioterapię). Mediana czasu obserwacji wyniosła 47 miesięcy. Sześćdziesięciomiesięczny udział przeżyć wolnych od nawrotu choroby wyniósł 59% (CI: 95%, 53–65) w grupie poddanej chemioradioterapii i 58% (CI: 95%, 53–64) w grupie stosującej wyłącznie chemioterapię (HR 0,90, CI: 90%, 0,74–1,10). Zastosowanie chemioradioterapii wiązało się z mniejszym 5-letnim ryzykiem

nawrotu w pochwie (2% vs. 7%; HR 0,36, CI: 95%, 0,16–0,82) oraz w miednicznych i paraaortalnych węzłach chłonnych (11% vs. 20%; HR 0,43, CI: 95%, 0,28–0,66) w porównaniu z wyłączną chemioterapią. Udział nawrotów odległych był wyższy w grupie chorych poddanych chemioradioterapii (27% vs. 21%; HR 1,36, CI: 95%, 1,00–1,86). Działania niepożądane w stopniu nasilenia ≥ 3 . stwierdzono u 202 chorych (58%) poddanych chemioradioterapii i 227 chorych (63%) samodzielnie stosujących wyłącznie chemioterapię.

Wnioski. W grupie chorych na raka trzonu macicy w stopniu zaawansowania klinicznego III lub IVA zastosowanie skojarzonej chemioradioterapii nie wiązało się z wydłużeniem czasu wolnego od nawrotu w porównaniu z przyjmowaniem wyłącznie chemioterapii.

Venetoclax and obinutuzumab in patients with CLL and coexisting conditions

Fischer K, Al-Sawaf O, Bahlo J i wsp.

N Engl J Med. 2019; 380: 2225–2236

Inhibitor BCL-2, wenetoklaks, wykazał aktywność w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej (*chronic lymphocytic leukemia* – CLL), ale jego skuteczność u chorych na CLL w skojarzeniu z innymi lekami i przy współistnieniu chorób towarzyszących nie została dotychczas oceniona.

Metody. W otwartym badaniu III fazy oceniono skuteczność wenetoklaksu w skojarzeniu z obinutuzumabem, stosowanych przez ustalony czas u uprzednio nieleczonych chorych na CLL ze współistniejącymi chorobami towarzyszącymi. Chorych z wynikiem >6 w skali Cumulative Illness Rating Scale (skala 0–56; wyższa punktacja oznacza bardziej nasiloną niewydolność narządową) lub z obliczonym klirensiem kreatyniny <70 ml/min przydzielono losowo do leczenia z użyciem wenetoklaksu z obinutuzumabem lub do stosowania chlorambucylu z obinutuzumabem. Pierwotnym punktem końcowym był czas wolny od progresji choroby oceniony przez badacza. Dodatkowo oceniano bezpieczeństwo obu schematów leczenia.

Wyniki. Czterystu trzydziestu dwóch chorych (mediana wieku 72 lata; mediana punktacji w Cumulative Illness Rating Scale 8; mediana klirensu kreatyniny 66,4 ml/min) przydzielono losowo, włączając po 216 chorych do każdej z grup. Po obserwacji, której mediana wyniosła 28,1 miesiąca odnotowano 30 zdarzeń (progresji choroby lub zgonów) w grupie leczonej wenetoklaksem z obinutuzumabem i 77 – w grupie otrzymującej chlorambucyl z obinutuzumabem (HR 0,35, CI: 95%, 0,23–0,53; $p < 0,001$). Oszacowany w modelu Kaplana-Meiera udział 24-miesięcznych przeżyć wolnych od progresji był znamienne wyższy w grupie otrzymującej wenetoklaks z obinutuzumabem w porównaniu z grupą leczoną chlorambucylem z obinutuzumabem: 88,2% (CI: 95%, 83,7–92,6) vs. 64,1% (CI: 95%, 57,4–70,8). Korzyść obserwowano także u chorych z delecją i/lub mutacją w genie *TP53* oraz u chorych z niezmutowanymi

genami kodującymi łańcuchy ciężkie immunoglobulin. Neutropenia w 3. lub 4. stopniu nasilenia wystąpiła u 52,8% chorych otrzymujących wenetoklaks z obinutuzumabem i u 48,1% leczonych chlorambucylem z obinutuzumabem. Udział zakażeń w 3. lub 4. stopniu nasilenia wyniósł 17,5% wśród chorych otrzymujących wenetoklaks z obinutuzumabem i 15,0% wśród leczonych chlorambucylem z obinutuzumabem. Ogólna umieralność osiągnęła 9,3% w grupie otrzymującej wenetoklaks z obinutuzumabem i 7,9% w grupie leczonej chlorambucylem z obinutuzumabem; różnica nie była znamienna.

Wnioski. Zastosowanie wenetoklaksu z obinutuzumabem w grupie chorych na dotychczas nieleczoną CLL z chorobami towarzyszącymi wiązało się z dłuższym czasem wolnym od progresji niż po zastosowaniu leczenia opartego na chlorambucylu z obinutuzumabem.

Ibrutinib and venetoclax for first-line treatment of CLL

Jain N, Keating M, Thompson P i wsp.

N Engl J Med. 2019; 380: 2095–2103

Ibrutinib (inhibitor kinazy tyrozynowej Brutona) i wenetoklaks (inhibitor BCL-2) są zarejestrowane w leczeniu chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową (CLL). W badaniach przedklinicznych wykazano potencjał synergistyczny połączenia obu leków.

Metody. W badaniu II fazy oceniono skuteczność ibrutynibu w skojarzeniu z wenetoklaksem u starszych chorych na uprzednio nieleczoną CLL z grupy wysokiego ryzyka. U wszystkich chorych występowała przynajmniej jedna z cech: delecja chromosomu 17p, mutacja genu *TP53*, delecja chromosomu 11q, niezmutowany gen *IGHV* lub wiek ≥ 65 lat. Chorzy otrzymywali ibrutinib w monoterapii (420 mg raz dziennie) przez 3 cykle, a następnie kontynuowali ibrutinib z wenetoklaksem (cotygodniowa eskalacja dawki do 400 mg raz dziennie) przez 24 cykle. Ocenę odpowiedzi na leczenie przeprowadzono według kryteriów International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia 2008. Minimalną chorobę resztkową w szpiku kostnym oceniono przy użyciu wielokolorowej cytometrii przepływową (czułość 10^{-4}).

Wyniki. Leczeniu poddano 80 chorych. Mediana wieku wyniosła 65 lat (26–83). Chorzy ≥ 70 lat stanowili 30% ocenianej grupy. U 92% wykryto niezmutowany gen *IGHV*, aberrację genu *TP53* lub delecję chromosomu 11q. Udział chorych, którzy osiągnęli całkowitą remisję (z normalizacją obrazu krwi obwodowej lub bez normalizacji) i remisję bez wykrywanej minimalnej choroby resztkowej, narastał w trakcie trwania leczenia skojarzonego. Po 12 cyklach leczenia skojarzonego u 88% chorych uzyskano całkowitą remisję lub całkowitą remisję bez pełnej normalizacji obrazu krwi obwodowej, a u 61% chorych potwierdzono remisję z niewykrywaną minimalną chorobą resztkową. Odpowiedzi stwierdzono także u chorych w wieku podeszłym oraz we

wszystkich grupach wysokiego ryzyka. U 3 chorych wystąpiły laboratoryjne cechy zespołu lizy guza. Profil działań niepożądanych był zbliżony do uprzednio opisywanego w przypadku monoterapii ibrutynibem i wenetoklaksem.

Wnioski. Potwierdzono skuteczność wenetoklaksu i ibrutynibu stosowanych doustnie w skojarzeniu u starszych chorych na CLL z grupy wysokiego ryzyka.

Daratumumab plus lenalidomide and dexamethasone for untreated myeloma

Facon T, Kumar S, Plesner T i wsp.

N Engl J Med. 2019; 380: 2104–2115

Standardowym leczeniem u chorych na nowo rozpoznanego szpiczaka mnogiego, którzy nie kwalifikują się do autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych, jest skojarzenie lenalidomidu z deksametazonem. Oceniono, czy dodanie daratumumabu do obowiązującego standardu leczenia znamienne zmniejszy ryzyko progresji choroby lub ryzyko zgonu.

Metody. Siedmiuset trzydziestu siedmiu chorych na nowo rozpoznanego szpiczaka mnogiego, którzy nie zostali zakwalifikowani do autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych, przydzielono losowo do leczenia polegającego na stosowaniu daratumumabu skojarzonego z lenalidomidem i deksametazonem lub do stosowania lenalidomidu z deksametazonem (grupa kontrolna). Leczenie kontynuowano do wystąpienia progresji choroby lub nieakceptowalnych działań niepożądanych. Pierwotnym punktem końcowym był czas wolny od progresji.

Wyniki. Po obserwacji, której mediana wyniosła 28 miesięcy progresję choroby lub zgon stwierdzono u 240 chorych – 97 spośród 368 chorych (26,4%) wśród otrzymujących dodatkowo daratumumab i 143 spośród 369 chorych (38,8%) z grupy kontrolnej. Oszacowany udział 30-miesięcznych przeżyć bez progresji wyniósł 70,6% (CI: 95%, 65,0–75,4) w grupie otrzymującej dodatkowo daratumumab i 55,6% (CI: 95%, 49,5–61,3) w grupie kontrolnej (HR progresji choroby lub zgonu 0,56, CI 95%, 0,43–0,73, $p < 0,001$). Całkowite odpowiedzi uzyskano u 47,6% chorych w grupie otrzymującej dodatkowo daratumumab i u 24,9% w grupie kontrolnej ($p < 0,001$). Obecność minimalnej choroby resztkowej (< 1 komórka nowotworowa/ 10^5 krwinek białych: $p < 0,001$) wykluczono u 24,2% chorych w grupie otrzymującej dodatkowo daratumumab w porównaniu z 7,3% chorych w grupie kontrolnej. Do najczęstszych działań niepożądanych w 3. lub 4. stopniu nasilenia należały: neutropenia (50,0% w grupie otrzymującej daratumumab vs. 35,3% w grupie kontrolnej), niedokrwistość (11,8% vs. 19,7%), limfopenia (15,1% vs. 10,7%) oraz zapalenie płuc (13,7% vs. 7,9%).

Wnioski. Zastosowanie daratumumabu z lenalidomidem i deksametazonem w grupie chorych na nowo rozpoznanego szpiczaka mnogiego, którzy nie kwalifikowali się do autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych, znamienne

zmniejszyło ryzyko progresji lub zgonu w porównaniu terapią lenalidomidem i deksametazonem. W grupie chorych, którzy otrzymywali daratumumab częściej występowały neutropenia i zapalenie płuc.

Alpelisib for *PIK3CA*-mutated, hormone receptor-positive advanced breast cancer

André F, Ciruelos E, Rubovszky G i wsp.

N Engl J Med. 2019; 380: 1929–1940

Mutacje w genie *PIK3CA* występują u około 40% chorych na hormonozależnego, HER2-ujemnego raka piersi. W badaniach klinicznych wczesnych faz potwierdzono przeciwnowotworową aktywność inhibitora PI3Kα – alpelisybu.

Metody. W badaniu III fazy z losowym doбором chorych porównano alpelisyb (300 mg/d) podawany w skojarzeniu z fulwestranem (w dawce 500 mg co 28 dni i raz w dniu 15.) z połączeniem fulwestrantu z placebo u chorych na zaawansowanego hormonozależnego, HER2-ujemnego raka piersi, które wcześniej poddano hormonoterapii. Chore włączano do dwóch grup zależnie od mutacji genu *PIK3CA* w guzie. Pierwotnym punktem końcowym był czas wolny od progresji oceniony przez badacza. Wtórnymi punktami końcowymi były: udział odpowiedzi oraz bezpieczeństwo terapii.

Wyniki. Pięćset siedemdziesiąt dwie chore przydzielono losowo do leczenia, w tym 341 chorych z potwierdzoną mutacją genu *PIK3CA* w guzie. U chorych na raka piersi z mutacją *PIK3CA* po obserwacji o medianie wynoszącej 20 miesięcy czas wolny od progresji wyniósł 11,0 miesięcy (CI: 95%, 7,5–14,5) wśród leczonych alpelisybem z fulwestranem w porównaniu z 5,7 miesiąca (CI: 95%, 3,7–7,4) w przypadku otrzymujących fulwestrant z placebo (HR progresji lub zgonu 0,65, CI: 95%, 0,50–0,85; $p < 0,001$). U chorych na raka piersi bez mutacji w genie *PIK3CA* HR wyniósł 0,85 (CI: 95%, 0,58–1,25; prawdopodobieństwo współczynnika ryzyka $< 1,00$, 79,4%). Udział odpowiedzi był wyższy u chorych na raka piersi z mutacją *PIK3CA* otrzymujących alpelisyb z fulwestranem niż u chorych otrzymujących fulwestrant z placebo (26,6% vs. 12,8%); w tej grupie wśród chorych z mierzalną chorobą odsetki odpowiedzi wyniosły odpowiednio: 35,7% i 16,2%. W całej grupie chorych do najczęstszych działań niepożądanych w 3. lub 4. stopniu nasilenia należały: hiperglikemia (36,6% w grupie otrzymującej alpelisyb z fulwestranem vs. 0,7% w grupie otrzymującej fulwestrant z placebo) i wysypka (9,9% vs. 0,3%). Biegunka w 3. stopniu nasilenia wystąpiła u 6,7% chorych, które otrzymywały alpelisyb z fulwestranem. U chorych (0,3%) otrzymujących fulwestrant z placebo nie odnotowano biegunki w 4. stopniu nasilenia. Odsetek chorych, które zakończyły leczenie alpelisybem i placebo z powodu działań niepożądanych wyniósł odpowiednio 25,0% i 4,2%.

Wnioski. Zastosowanie alpelisybu z fulwestranem wydłużyło czas wolny od progresji u chorych na hormonozależnego,

HER2-ujemnego raka piersi z mutacją w genie *PIK3CA*, u których uprzednio stosowano hormonoterapię,

Anti-BCMA CAR T-Cell therapy bb2121 in relapsed or refractory multiple myeloma

Raje N, Berdeja J, Lin Y i wsp.

N Engl J Med. 2019; 380: 1726–1737

Przedkliniczne badania sugerują, że bb2121, chimeryczny receptor antygenowy (*chimeric antigen receptor* – CAR) limfocytów T, który łączy się z antygenem dojrzewania limfocytów B (*B-cell maturation antigen* – BCMA), może znaleźć zastosowanie w leczeniu szpiczaka mnogiego.

Metody. W badaniu I fazy chorym na nawrotowego lub opornego szpiczaka mnogiego podawano bb2121 w jednorazowym wlewie w dawkach: 50×10^6 , 150×10^6 , 450×10^6 lub 800×10^6 CAR-dodatnich (CAR+) limfocytów T w fazie eskalacji dawki oraz od 150×10^6 do 450×10^6 CAR+ limfocytów T w fazie rozszerzania grupy. Chorzy otrzymali uprzednio przynajmniej 3 linie systemowego leczenia, w tym inhibitor proteasomu i lek immunomodulujący, lub potwierdzono u nich oporność na oba wyżej wymienione rodzaje systemowego leczenia. Pierwotnym punktem końcowym było bezpieczeństwo terapii.

Wyniki. Przedstawiono wyniki leczenia pierwszych 33 chorych, którzy otrzymali wlewy bb2121. Punkt odcięcia dla analizy danych ustalono po 6,2 miesiąca od daty ostatniego wlewu. Najczęstszymi niepożądanymi działaniami w stopniu nasilenia ≥ 3 . były zdarzenia hematologiczne: neutropenia (u 85% chorych), leukopenia (u 58%), niedokrwistość (u 45%) i małopłytkowość (u 45%). U 25 chorych (76%) wystąpił zespół uwolnienia cytokin: w stopniu 1.–2. u 23 chorych (70%) i w stopniu 3. u 2 chorych (6%). Neurologiczne działania niepożądane wystąpiły u 14 chorych (42%), w tym u 13 chorych (39%) w 1.–2. stopniu nasilenia. U 1 chorego (3%) odnotowano odwracalne neurologiczne działanie niepożądane w 4. stopniu nasilenia. Udział obiektywnych odpowiedzi wyniósł 85%, włączając 15 chorych (45%) z całkowitą odpowiedzią. U 6 spośród 15 chorych, u których stwierdzono całkowitą odpowiedź, doszło do nawrotu szpiczaka. Mediana czasu wolnego od progresji wyniosła 11,8 miesiąca (CI: 95%, 6,2–17,8). U wszystkich 16 chorych z potwierdzoną odpowiedzią (częściową lub całkowitą), u których możliwa była ocena minimalnej choroby resztkowej (*minimal residual disease* – MRD), wykluczono jej obecność ($\leq 10^{-4}$ jądrzastych komórek). Powiększanie rezerwuaru CAR+ limfocytów T wiązało się z odpowiedzią na leczenie, a ich obecność stwierdzano do roku po wlewie.

Wnioski. Przedstawiono wstępne dane dotyczące profilu toksyczności komórkowej immunoterapii anti-BCMA u chorych na nawrotowego lub opornego szpiczaka mnogiego. Potwierdzono przeciwnowotworową aktywność leczenia.

Atezolizumab plus bevacizumab versus sunitinib in patients with previously untreated metastatic renal cell carcinoma (IMmotion151): a multicentre, open-label, phase 3, randomised controlled trial

Rini B, Powles T, Atkins M i wsp.

Lancet. 2019; 393: 2404–2415

W badaniu II fazy wykazano wydłużenie czasu wolnego od progresji u chorych na uogólnionego raka nerki z immunоекспresją PD-L1 po zastosowaniu atezolizumabu w skojarzeniu z bewacyzumabem w porównaniu z użyciem sunitynibu. Przedstawiono wyniki badania klinicznego III fazy IMmotion151, w ramach którego zastosowanie atezolizumabu z bewacyzumabem porównywano z użyciem sunitynibu w pierwszej linii leczenia chorych na uogólnionego raka nerki.

Metody. Do wieloośrodkowego (152 ośrodki onkologiczne z 21 krajów, głównie europejskich, amerykańskich i azjatyckich) otwartego badania III fazy z losowym doбором chorych włączono chorych na raka nerki z komponentem jasnokomórkowym lub mięsakiowym, którzy wcześniej nie byli leczeni. Chorych przydzielano losowo w stosunku 1:1, do przyjmowania atezolizumabu w dawce 1200 mg w skojarzeniu z bewacyzumabem w dawce 15 mg/kg mc. (podawanych dożylnie co 3 tygodnie) lub do leczenia sunitynibem w dawce 50 mg (podawanego doustnie raz dziennie przez 4 tygodnie z 2-tygodniowymi przerwami w leczeniu). Nie stosowano zaślepienia chorych i badaczy względem przydziału do leczenia. Chorzy, badacze, członkowie niezależnej komisji radiologicznej i sponsor byli zaślepieni względem ekspresji PD-L1. Pierwotnymi punktami końcowymi były: czas wolny od progresji w grupie chorych na PD-L1-dodatniego raka nerki i całkowity czas przeżycia w grupach wyodrębnionych zgodnie z zaplanowanym leczeniem.

Wyniki. Spośród 915 chorych, włączonych do badania od 20 maja 2015 roku do 12 października 2016 roku, 454 osoby przydzielono losowo do stosowania atezolizumabu z bewacyzumabem, a 461 – do leczenia sunitynibem. U 362 spośród 915 chorych (40%) potwierdzono ekspresję PD-L1. Mediana czasu obserwacji dla pierwotnej analizy przeżycia wolnego od progresji wyniosła 15 miesięcy, a dla częściowej analizy czasu całkowitego przeżycia – 24 miesiące. W grupie chorych na PD-L1-dodatniego raka nerki mediana czasu wolnego od progresji wyniosła 11,2 miesiąca w grupie stosującej atezolizumab z bewacyzumabem wobec 7,7 miesiąca w grupie otrzymującej sunitynib (HR: 0,74, CI: 95%, 0,57–0,96, p = 0,0217). W grupie zgodnej z intencją leczenia HR dla mediany czasu przeżycia całkowitego wyniósł 0,93 (0,76–1,14), a w częściowej analizie nie osiągnięto granicy znamienności. U 182 spośród 451 chorych (40%) w grupie otrzymującej atezolizumab z bewacyzumabem i u 240 spośród 446 chorych (54%) w grupie stosującej sunitynib stwierdzono związane z leczeniem działania niepożądane w 3. lub 4. stopniu nasilenia. U 24 chorych

(5%) z grupy otrzymującej atezolizumab z bewacyzumabem i u 37 (8%) w grupie leczonej sunitynibem wystąpiły działania niepożądane, które doprowadziły do zakończenia leczenia.

Wnioski. Zastosowanie atezolizumabu z bewacyzumabem u chorych na uogólnionego raka nerki było dobrze tolerowane i wydłużyło czas wolny od progresji w porównaniu z leczeniem sunitynibem. Ocena potencjalnej korzyści w odniesieniu do przeżywalności całkowitej wymaga dłuższego okresu obserwacji. Na podstawie wyników omawianego badania atezolizumab w skojarzeniu z bewacyzumabem może być stosowany jako opcja leczenia 1. linii u wybranych chorych na zaawansowanego raka nerki.

Stereotactic ablative radiotherapy versus standard of care palliative treatment in patients with oligometastatic cancers (SABR-COMET): a randomised, phase 2, open-label trial

Palma D, Olson R, Harrow S i wsp.

Lancet. 2019; 393: 2051–2058

Paradygmat choroby oligometastatycznej zakłada, że część chorych z ograniczoną liczbą przerzutów odległych można wyleczyć, jeśli zostaną one zniszczone. Brakuje dowodów z badań klinicznych z losowym doбором chorych i grupą kontrolną, które potwierdzałyby tę hipotezę. Oceniono bezpieczeństwo stereotaktycznej radioterapii (*stereotactic ablative radiotherapy* – SABR) oraz jej wpływ na przeżycie, wyniki leczenia przeciwnowotworowego i jakość życia chorych z kontrolowanym pierwotnym ogniskiem nowotworu i z przerzutami odległymi w liczbie do pięciu.

Metody. Otwarte badanie II fazy z losowym doбором chorych przeprowadzono w 10 ośrodkach w Kanadzie, Holandii, Szkocji i Australii. Do badania włączono dorosłych chorych z kontrolowanym pierwotnym ogniskiem nowotworu i 1–5 przerzutami odległymi, w dobrym stanie sprawności (0–1 wg ECOG) i spodziewanym przeżyciem >6 miesięcy. Po stratyfikacji na podstawie liczby przerzutów odległych (1–3 vs. 4–5) chorych przydzielono losowo (w stosunku 1:2) do wyłącznego standardowego leczenia paliatywnego (grupa kontrolna) lub standardowego leczenia paliatywnego i stereotaktycznej radioterapii na obszar wszystkich zmian przerzutowych (grupa SABR). Pierwotnym punktem końcowym był czas całkowitego przeżycia. Wszystkie analizy przeprowadzono w grupie wyodrębnionej zgodnie z zaplanowanym leczeniem.

Wyniki. Od 10 lutego 2012 roku do 30 sierpnia 2016 roku 99 chorych przydzielono losowo do grupy kontrolnej (33 chorych, 33%) i do grupy SABR (66 chorych, 67%), poddawanej następnie stereotaktycznej radioterapii. U 2 chorych (3%) z grupy SABR nie przeprowadzono zaplanowanego leczenia i zostali oni wyłączeni z badania. Również 2 chorych (6%) z grupy kontrolnej zostało wyłączonych z udziału w badaniu. Mediana czasu obserwacji wyniosła 25 miesięcy (IQR 19–54) w grupie

kontrolnej w porównaniu z 26 miesiącami (23–37) w grupie SABR. Mediana czasu całkowitego przeżycia wyniosła 28 miesięcy (CI: 95%, 19–33) w grupie kontrolnej oraz 41 miesięcy (26 – nie osiągnięto) w grupie SABR (HR 0,57, CI: 95%, 0,30–1,10; $p = 0,090$). Działania niepożądane w stopniu nasilenia ≥ 2 odnotowano u 3 spośród 33 chorych (9%) z grupy kontrolnej i u 19 spośród 66 chorych (29%) z grupy SABR ($p = 0,026$), bezwzględny wzrost o 20% (CI 95%, 5–34). W grupie SABR odnotowano 3 zgonu (4,5%, 3/66 chorych) związane z leczeniem, a w grupie kontrolnej takich zgonów nie stwierdzono.

Wnioski. Zastosowanie stereotaktycznej radioterapii w omawianej grupie chorych wiązało się z wydłużeniem całkowitego przeżycia. W grupie SABR odnotowano 3 zgonu (4,5%, 3/66 chorych) związane z leczeniem. Wyniki badań III fazy są niezbędne do ostatecznego potwierdzenia korzyści w zakresie przeżywalności całkowitej i określenia maksymalnej liczby przerzutów odległych, przy której zastosowanie stereotaktycznej radioterapii wiąże się z potencjalną korzyścią kliniczną.

Five-year outcomes with dabrafenib plus trametinib in metastatic melanoma

Robert C, Grob JJ, Stroyakovskiy D i wsp.

N Engl J Med. 2019; 381: 626–636

U chorych na nieoperacyjnego czerniaka z mutacjami *BRAF* V600E lub V600K obserwowano wydłużenie przeżycia wolnego od progresji oraz czasu całkowitego przeżycia po skojarzonym leczeniu inhibitorami *BRAF* i *MEK*. Dotychczas nie były znane odległe wyniki tego leczenia. Aby ocenić udział 5-letnich przeżyć osób z utrzymującą się korzyścią z leczenia inhibitorami *BRAF* i *MEK* oceniono dane z badań z losowym doborem chorych.

Metody. Uwzględniono dane dotyczące wydłużonego przeżycia pochodzące z dwóch badań z losowym doborem chorych, przeprowadzonych z udziałem uprzednio nieleczonych chorych, którzy otrzymywali inhibitor *BRAF* – dabrafenib (150 mg 2 razy dziennie) – z inhibitorem *MEK* – trametinibem (2 mg raz dziennie) w badaniach COMBI-d i COMBI-v. Mediana czasu obserwacji wynosiła 22 miesiące (0–76). Pierwotnym punktem końcowym oceny w badaniach COMBI-d i COMBI-v były odpowiednio czas wolny od progresji i czas całkowitego przeżycia.

Wyniki. Pięciuset sześćdziesięciu trzech chorych przydzielono losowo do leczenia dabrafenibem z trametinibem (211 w badaniu COMBI-d oraz 352 w badaniu COMBI-v). Udział 4- i 5-letnich przeżyć wolnych od progresji wyniósł odpowiednio 21% (CI: 95%, 17–24) oraz 19% (CI: 95%, 15–22), a przeżyć całkowitych (4- i 5-letnich) odpowiednio 37% (CI: 95%, 33–42) i 34% (CI: 95%, 30–38). W analizie wieloczynnikowej oceniano wyjściowo: stan sprawności chorych, wiek, płeć, liczbę narządów z przerzutami oraz stężenie dehydrogenazy mleczanowej (*lactate dehydrogenase* – LDH), które znamienne wpływały na czas wolny od progresji oraz czas całkowitego przeżycia. Całkowitą

odpowieź na leczenie uzyskano u 109 chorych (19%) i była ona związana z dobrymi wynikami odległymi z udziałem pięcioletnich przeżyć całkowitych 71% (CI: 95%, 62–79).

Wnioski. Poprawę odległych wyników leczenia uzyskano u około 1/3 chorych na nieoperacyjnego lub rozlanego czerniaka z mutacjami *BRAF* V600E lub V600K.

Overall survival with ribociclib plus endocrine therapy in breast cancer

Im S-A, Lu Y-S, Bardia A i wsp.

N Engl J Med. 2019; 381: 307–316

Wcześniejsza analiza przeprowadzona w ramach niniejszego badania III fazy wykazała, że skojarzenie hormonoterapii z inhibitorem cyklozależnych kinaz 4. i 6. wydłużyło czas wolny od progresji u chorych na zaawansowanego raka piersi z ekspresją receptorów steroidowych, bez ekspresji HER2, po menopauzie lub w wieku okołomenopauzalnym w porównaniu ze stosowaniem wyłącznie hormonoterapii. Obecnie przedstawiono wyniki analizy typu *interim* przewidzianej protokołem badania, oceniono drugoplanowy punkt końcowy – czas całkowitego przeżycia.

Metody. Chore przydzielano losowo do stosowania hormonoterapii (goserelina z inhibitorem aromatazy lub tamoksyfenem) w skojarzeniu z rybocyklibem lub z placebo. Czas przeżycia całkowitego obliczono z zastosowaniem testu log-rank w połączeniu z metodą Kaplana-Meiera.

Wyniki. Do niniejszej analizy włączono dane 672 chorych. Spośród 335 chorych otrzymujących rybocyklib zmarły 83 (24,8%), a w grupie otrzymującej placebo – 109 spośród 337 (32,3%). Połączenie stosowania rybocyklibu z leczeniem hormonalnym wiązało się ze znamienym wydłużeniem czasu całkowitego przeżycia w porównaniu ze stosowaniem wyłącznie hormonoterapii. Oszacowany udział całkowitych przeżyć po 42 miesiącach wyniósł 70,2% (CI: 95%, 63,5–76,0) w grupie otrzymującej rybocyklib oraz 46,0% (CI: 95%, 32,0–58,9) w grupie stosującej placebo (współczynnik ryzyka zgonu 0,71, CI: 95%, 0,54–0,95, $p = 0,00973$, test log-rank). Wśród chorych leczonych inhibitorami aromatazy obserwowana poprawa czasu przeżycia była taka sama jak w całej ocenianej grupie (współczynnik ryzyka zgonu 0,70, CI: 95%, 0,50–0,98). Udział chorych, u których zastosowano kolejne linie leczenia przeciwnowotworowego był podobny w obu grupach (68,9% w grupie otrzymującej rybocyklib i 73,2% wśród przyjmujących placebo). Czas od randomizacji do progresji choroby w trakcie 2. linii leczenia lub do zgonu był dłuższy w grupie leczonej rybocyklibem w porównaniu z grupą otrzymujących placebo (współczynnik ryzyka progresji choroby lub zgonu 0,69, CI: 95%, 0,55–0,87).

Wnioski. Wykazano, że skojarzenie hormonoterapii z inhibitorem cyklozależnych kinaz 4. i 6. prowadziło do znamienego wydłużenia czasu przeżycia całkowitego u chorych na zaawansowanego raka piersi z ekspresją receptorów steroidowych,

bez ekspresji HER2 w porównaniu ze stosowaniem wyłącznie hormonoterapii. W dłuższym okresie obserwacji nie stwierdzono nowych zdarzeń dotyczących toksyczności leczenia.

Maintenance olaparib for germline *BRCA*-mutated metastatic pancreatic cancer

Golan T, Hammel P, Reni M i wsp.
N Engl J Med. 2019; 381: 317–327

Chorzy z germinalnymi mutacjami *BRCA1* lub *BRCA2* stanowią niewielką podgrupę chorych na rozlanego raka trzustki. Inhibitor PARP – polimerazy poli-(ADP-rybozy) – olaparyb wykazuje w tej grupie aktywność przeciwnowotworową.

Metody. Aby ocenić skuteczność olaparybu w leczeniu podtrzymującym u chorych na rozlanego raka trzustki z germinalnymi mutacjami *BRCA1* lub *BRCA2*, u których nie doszło do progresji choroby w trakcie stosowanej w 1. linii leczenia chemioterapii zawierającej związek platyny, przeprowadzono metodą podwójnie ślepej próby badanie kliniczne III fazy, z randomizacją chorych i grupą kontrolną. Chorych przydzielano losowo (w stosunku 3:2) do leczenia podtrzymującego z zastosowaniem olaparybu (300 mg 2 razy dziennie) lub do stosowania placebo. Pierwotnym punktem końcowym był czas wolny od progresji oceniony centralnie, niezależnie, w sposób zaślepiiony.

Wyniki. Spośród 3315 chorych poddanych skryningowi, 154 przydzielono losowo do leczenia przewidzianego protokołem (92 do leczenia olaparybem i 62 do stosowania placebo). Mediana czasu wolnego od progresji była znamienne dłuższa w grupie otrzymującej olaparyb (7,4 miesiąca vs. 3,8 miesiąca; HR dla progresji choroby lub zgonu 0,53, CI: 95%, 0,35–0,82, $p = 0,004$). W analizie czasu całkowitego przeżycia przeprowadzonej w trakcie trwania badania, przy dojrzałości danych wynoszącej 46%, nie wykazano różnicy pomiędzy grupami otrzymującymi olaparyb lub placebo (mediana, 18,9 miesiąca vs. 18,1 miesiąca, HR dla zgonu 0,91; CI: 95%, 0,56–1,46; $p = 0,68$). Nie stwierdzono również znamienych różnic w jakości życia związanej ze zdrowiem (skala 100-punktowa, wyższe wartości oznaczają lepszą jakość życia) na podstawie kwestionariusza jakości życia Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) – European Quality of Life Questionnaire; różnica pomiędzy grupami wyniosła 2,47 punkta, CI: 95%, –7,27–2,33). Częstość zdarzeń niepożądanych w stopniu 3. i wyższym wyniosła odpowiednio 40% i 23% w grupach otrzymujących olaparyb i placebo (różnica pomiędzy grupami 16 punktów procentowych, CI: 95%, –0,02–31). Odpowiednio 5% i 2% chorych zakończyło udział w badaniu z powodu działań niepożądanych zastosowanego leczenia.

Wnioski. Podtrzymujące leczenie olaparybem wydłużyło czas wolny od progresji u chorych na rozlanego raka trzustki z germinalnymi mutacjami *BRCA1* lub *BRCA2* w porównaniu z czasem w grupie stosującej placebo.

Erdafitinib in locally advanced or metastatic urothelial carcinoma

Loriot Y, Necchi A, Park SH i wsp.
N Engl J Med. 2019; 381: 338–348

Zaburzenia w genie kodującym receptor dla czynnika wzrostu fibroblastów (*fibroblast growth factor receptor* – FGFR) występują powszechnie w raku z nabłonka dróg moczowych i mogą być związane z mniejszą wrażliwością tego nowotworu na immunoterapię. Erdafitynib – inhibitor kinaz tyrozynowych FGFR1–4 – wykazał aktywność w modelach przedklinicznych oraz w badaniu I fazy z udziałem chorych z zaburzeniami w genie *FGFR*.

Metody. Do otwartego badania klinicznego II fazy włączono chorych na miejscowo zaawansowanego nieoperacyjnego lub rozlanego raka z nabłonka dróg moczowych z określonymi zaburzeniami *FGFR*. U wszystkich chorych stwierdzono progresję choroby podczas stosowania lub po zakończeniu 1. linii chemioterapii lub w ciągu 12 miesięcy od zakończenia chemioterapii indukcyjnej albo uzupełniającej. Dopuszczano uprzednie stosowanie immunoterapii. Początkowo, w fazie eskalacji dawki, przydzielano chorych losowo do leczenia erdafitynibem w sposób przerywany lub ciągły. Na podstawie analizy przeprowadzonej w trakcie badania wyznaczono dawkę początkową wynoszącą 8 mg dziennie podawaną w sposób ciągły, z możliwością farmakodynamicznie kontrolowanej eskalacji dawki do 9 mg. Pierwotnym punktem końcowym był udział obiektywnych odpowiedzi. Oceniano również czas wolny od progresji choroby, czas trwania odpowiedzi na leczenie oraz czas całkowitego przeżycia.

Wyniki. Do badania z wybraną dawką włączono 99 chorych, mediana liczby przebytych cykli leczenia erdafitynibem wyniosła 5. Z tej grupy 43% chorych otrzymało wcześniej przynajmniej dwie linie leczenia, u 79% stwierdzono przerzuty w narządach wewnętrznych, u 53% klirens kreatyniny wynosił mniej niż 60 ml/min. Udział potwierdzonych odpowiedzi po leczeniu erdafitynibem wyniósł 40% (3% odpowiedzi całkowitych i 37% częściowych). Spośród 22 chorych poddanych uprzednio immunoterapii, potwierdzone odpowiedzi na leczenie uzyskano u 59%. Mediana czasu wolnego od progresji wyniosła 5,5 miesiąca, a mediana czasu całkowitego przeżycia – 13,8 miesiąca. Związane z leczeniem działania niepożądane w stopniu 3. lub wyższym, prowadzące do modyfikacji dawki, wystąpiły u 46% chorych, a u 13% chorych były przyczyną przerwania leczenia. Nie stwierdzono zgonów spowodowanych toksycznością leczenia.

Wnioski. Leczenie erdafitynibem prowadziło do uzyskania obiektywnej odpowiedzi na leczenie u 40% uprzednio leczonych chorych na miejscowo zaawansowanego nieoperacyjnego lub rozlanego raka z nabłonka dróg moczowych z określonymi zaburzeniami w genie *FGFR*. Związane z leczeniem działania niepożądane w stopniu 3. lub wyższym wystąpiły u prawie połowy chorych.

Enzalutamide with standard first-line therapy in metastatic prostate cancer

Davis ID, Martin AJ, Stockler MR i wsp.

N Engl J Med. 2019; 381: 121–131

Leczenie enzalutamidem – inhibitorem receptora androgenowego – wydłuża czas całkowitego przeżycia chorych na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego. Nie wiadomo, czy dodanie enzalutamidu do leków hamujących wydzielanie testosteronu, z lub bez wczesnego leczenia docetaksem, wydłuża czas przeżycia chorych na rozsialego hormonowrażliwego raka gruczołu krokowego.

Metody. W otwartym badaniu III fazy z randomizacją chorych przydzielano do leczenia hamującego wydzielanie testosteronu w połączeniu z enzalutamidem lub standardowym niesteroidowym lekiem antyandrogenowym (grupa leczona standardowo). Pierwotnym punktem końcowym był czas całkowitego przeżycia. Oceniano również czas wolny od progresji na podstawie zmian stężenia swoistego antygenu sterczowego (*prostate-specific antigen* – PSA), czas wolny od klinicznej progresji oraz działania niepożądane.

Wyniki. Do badania włączono 1125 chorych. Mediana czasu obserwacji wyniosła 34 miesiące. Wśród chorych otrzymujących enzalutamid zmarły 102 osoby, natomiast w grupie leczonej standardowo – 143 (HR 0,67, CI: 95%, 0,52–0,86, $p = 0,002$).

Szacowany metodą Kaplana-Meiera udział 3-letnich przeżyć wyniósł 80% (z uwzględnieniem 94 zdarzeń) w grupie leczonej enzalutamidem oraz 72% (z uwzględnieniem 130 zdarzeń) w grupie leczonej standardowo. Enzalutamid wydłużał również czas wolny od progresji biochemicznej (PSA) (odpowiednio 174 i 333 zdarzenia, HR 0,39, $p < 0,001$) oraz progresji klinicznej (odpowiednio 167 i 320 zdarzeń, HR 0,40, $p < 0,001$). Z powodu działań niepożądanych leczenie przerywano częściej u otrzymujących enzalutamid niż w grupie leczonej standardowo (odpowiednio 33 i 14 przypadków). Zmęczenie odczuwało więcej chorych otrzymujących enzalutamid, u 7 osób stosujących enzalutamid wystąpiły drgawki (1%), których nie odnotowano u żadnego z chorych leczonych standardowo.

Wnioski. Dołączenie enzalutamidu do leków hamujących wydzielanie testosteronu wydłuża czas wolny od progresji oraz czas całkowitego przeżycia chorych na rozsialego, hormonowrażliwego raka gruczołu krokowego. Przyjmowanie enzalutamidu wiązało się z częstszym występowaniem działań niepożądanych, w tym drgawek, zwłaszcza u chorych otrzymujących wcześniej docetaksel.

Opracowali:

Anna Kowalczyk

Ewa Szutowicz-Zielińska

Anna Wrona

Krzysztof Konopa