

Cabazitaxel versus abiraterone or enzalutamide in metastatic prostate cancer

de Wit R., de Bon J., Sternberg C.N. i wsp.

N Engl J Med. 2019; 381: 2506–2518

U chorych na rozlanego opornego na kastrację raka gruczołu krokowego, leczonych uprzednio docetakselem, u których wystąpiła progresja w ciągu 12 miesięcy leczenia abirateronem lub enzalutamidem, porównano skuteczność i bezpieczeństwo kabazytakselu z innym celowanym inhibitorem szlaku androgenowego (abirateronem lub enzalutamidem).

Metody. Chorych leczonych uprzednio docetakselem i jednym z inhibitorów szlaku androgenowego (abirateronem lub enzalutamidem) przydzielono losowo (w stosunku 1:1) do leczenia kabazytakselem (25 mg/m² dożylnie co 3 tygodnie z podawanym codziennie prednizonem i czynnikiem stymulującym wzrost kolonii granulocytów) lub innym inhibitorem szlaku androgenowego (abirateron 1000 mg/d z podawanym codziennie prednizonem lub enzalutamid 160 mg/d). Pierwotnym punktem końcowym był czas wolny od progresji stwierdzonej w badaniu radiologicznym. Wtórnymi punktami końcowymi były: czas całkowitego przeżycia, udział odpowiedzi i bezpieczeństwo.

Wyniki. Do leczenia przydzielono losowo 255 chorych. Po obserwacji, dla której mediana wynosiła 9,2 miesiąca, stwierdzono radiologiczną progresję lub zgon u 95 spośród 129 chorych (73,6%) w grupie otrzymującej kabazytaksel oraz u 101 spośród 126 chorych (80,2%) w grupie otrzymującej inhibitor szlaku androgenowego (współczynnik ryzyka [hazard ratio – HR] 0,54; 95% przedział ufności [confidence interval – CI] 0,40–0,73; $p < 0,001$). Mediana czasu wolnego od progresji widocznej w badaniu radiologicznym wyniosła 8,0 miesięcy w grupie otrzymującej kabazytaksel i 3,7 miesiąca w grupie otrzymującej inhibitor szlaku androgenowego, a mediana czasu całkowitego przeżycia odpowiednio: 13,6 miesiąca i 11,0 miesięcy (HR zgonu 0,64; 95% CI 0,46–0,89; $p = 0,008$). Mediana czasu wolnego od progresji to 4,4 miesiąca w grupie leczonej kabazytakselem i 2,7 miesiąca w grupie leczonej inhibitorem szlaku androgenowego (HR progresji lub zgonu 0,52; 95% CI 0,40–0,68; $p < 0,001$); biochemiczną odpowiedź na leczenie stwierdzono odpowiednio u 35,7% i 13,5% chorych ($p < 0,001$), a radiologiczną u 36,5% i 11,5% ($p = 0,004$). Działania niepożądane w stopniu ≥ 3 . odnotowano u 56,3% chorych otrzymujących kabazytaksel i 52,4% chorych stosujących inhibitor szlaku androgenowego. Nie obserwowano nowych działań niepożądanych.

Wnioski. Zastosowanie kabazytakselu u chorych na rozlanego, opornego na kastrację raka gruczołu krokowego, leczonych uprzednio docetakselem i jednym z inhibitorów szlaku androgenowego (abirateronem lub enzalutamidem) wiąże się z większą skutecznością kliniczną niż leczenie innym inhibitorem szlaku androgenowego.

Supplemental MRI screening for women with extremely dense breast tissue

Bakker M.F., de Lange S.V., Pijnappel R.M. i wsp.

N Engl J Med. 2019; 381: 2091–2102

Zwiększona gęstość gruczołu piersiowego stanowi czynnik ryzyka rozwoju raka piersi i ogranicza skuteczność mammografii. Dotychczas brakowało dowodów potwierdzających poprawę wykrywalności wczesnych raków piersi w grupie chorych o gęstym utkaniu gruczołu po wykonaniu dodatkowo badania piersi techniką rezonansu magnetycznego (*magnetic resonance imaging – MRI*).

Metody. W przeprowadzonym w Holandii wieloośrodkowym badaniu klinicznym z grupą kontrolną losowo przydzielono (1:4) 40 373 kobiety w wieku 50–75 lat ze zwiększoną gęstością gruczołu piersiowego i prawidłowym wynikiem przesiewowej mammografii do grupy zaproszonej dodatkowo na badanie MRI (8061 kobiet) lub do grupy objętej wyłącznie badaniami przesiewowymi z użyciem mammografii (32 312 kobiet). Pierwotnym punktem końcowym była różnica pomiędzy grupami w liczbie raków piersi wykrytych w ciągu 2 lat pomiędzy kontrolnymi mammografiami.

Wyniki. Wskaźnik wykrywalności raków piersi rozpoznanych pomiędzy kontrolnymi badaniami mammograficznymi wyniósł 2,5 na 1000 badań przesiewowych w grupie zaproszonej na MRI i 5,0 na 1000 badań przesiewowych w grupie poddanej wyłącznie mammografii, z różnicą 2,5 na 1000 badań przesiewowych (95% przedział ufności [confidence interval – CI] 1,0–3,7; $p < 0,001$). Zaproszenie przyjęło 59% kobiet, którym zaproponowano wykonanie rezonansu magnetycznego. Spośród 20 raków piersi wykrytych w okresie pomiędzy przesiewowymi mammografiami w grupie zaproszonej na MRI, 4 nowotwory rozpoznano u kobiet, u których wykonano MRI (0,8 na 1000 badań przesiewowych) i 16 u kobiet, które nie przyjęły zaproszenia (4,9 na 1000 badań przesiewowych). Wskaźnik wykrywalności raka piersi za pomocą MRI w grupie chorych poddanych temu badaniu określono jako 16,5 na 1000 badań przesiewowych (95% CI 13,3–20,5). Dodatnia wartość

predykcyjna wyniosła 17,4% (95% CI 14,2–21,2) dla wykonania dodatkowych badań i 26,3% (95% CI 21,7–31,6) dla wykonania biopsji. Wskaźnik wyników fałszywie dodatnich wynosił 79,8 na 1000 badań przesiewowych. U 0,1% kobiet, u których wykonano MRI wystąpiło działanie niepożądane lub poważne działanie niepożądane podczas lub w okresie bezpośrednio po badaniu przesiewowym.

Wnioski. Wykonanie dodatkowo przesiewowego badania techniką MRI u kobiet ze zwiększoną gęstością piersi i prawidłowym wynikiem mammografii wiązało się z rozpoznaniem znamiennej mniejszej liczby raków piersi w ciągu 2 lat pomiędzy kontrolnymi mammografiami.

Nivolumab plus ipilimumab in advanced non-small-cell lung cancer

Hellmann M.D., Paz-Ares L., Caro R.B. i wsp.

N Engl J Med. 2019; 381: 2020–2031

W badaniu wczesnej fazy wykazano, że udział odpowiedzi u chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) leczonych niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem był wyższy po zastosowaniu leczenia wyłącznie niwolumabem, szczególnie wśród chorych na nowotwory z ekspresją PD-L1. Długotrwała korzyść ze stosowania połączenia niwolumabu z ipilimumabem u chorych na NDRP wymaga oceny.

Metody. W otwartym badaniu klinicznym III fazy chorych na uogólnionego lub nawrotowego NDRP z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$ przydzielono losowo w stosunku 1:1:1 do grup leczonych odpowiednio: niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem, niwolumabem stosowanym w monoterapii lub do grupy poddawanej chemioterapii. Z kolei chorych z ekspresją PD-L1 $< 1\%$ odpowiednio do leczenia niwolumabem w połączeniu z ipilimumabem, niwolumabem w skojarzeniu z chemioterapią lub do wyłącznej chemioterapii. Chorzy nie byli uprzednio poddawani chemioterapii. Pierwotnym punktem końcowym był czas całkowitego przeżycia w grupie chorych na NDRP z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$ leczonych niwolumabem w połączeniu z ipilimumabem w porównaniu z chorymi poddanymi chemioterapii.

Wyniki. Mediana czasu całkowitego przeżycia w grupie chorych na NDRP z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$ wyniosła 17,1 miesiąca (95% przedział ufności [confidence interval – CI] 15,0–20,1) w grupie otrzymującej niwolumab z ipilimumabem i 14,9 miesiąca (95% CI 12,7–16,7) w grupie poddanej chemioterapii ($p = 0,007$). Udział 2-letnich przeżyć całkowitych wyniósł odpowiednio 40,0% i 32,8%. Odnotowano medianę trwania odpowiedzi 23,2 miesiąca w grupie leczonych niwolumabem w połączeniu z ipilimumabem i 6,2 miesiąca w przypadku poddanych chemioterapii. Korzyść stwierdzono również w grupie chorych na NDRP z ekspresją PD-L1 $< 1\%$: mediana czasu całkowitego przeżycia wyniosła odpowiednio 17,2 miesiąca (95% CI, 12,8–22,0) i 12,2 miesiąca (95% CI, 9,2–14,3). W całej badanej grupie mediana czasu całkowitego przeżycia wyniosła

17,1 miesiąca (95% CI, 15,2–19,9) dla leczonych niwolumabem w połączeniu z ipilimumabem i 13,9 miesiąca (95% CI, 12,2–15,1) wśród poddanych chemioterapii. Udział działań niepożądanych w stopniu nasilenia 3.–4. wyniósł 32,8% w grupie otrzymujących niwolumab z ipilimumabem i 36,0% wśród poddanych chemioterapii.

Wnioski. Zastosowanie niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem w pierwszej linii leczenia zaawansowanego NDRP wydłuża czas całkowitego przeżycia w porównaniu z chemioterapią, niezależnie od stopnia ekspresji PD-L1. Nie wykazano nowych działań niepożądanych zastosowanego leczenia systemowego po dłuższym czasie obserwacji.

Long-term primary results of accelerated partial breast irradiation after breast-conserving surgery for early-stage breast cancer: a randomised, phase 3, equivalence trial

Vicini F.A., Cecchini R.S., White J.R. i wsp.

Lancet. 2019; 394: 2155–2164

Napromienianie całej piersi po zabiegu oszczędzającym wykonanym z powodu wczesnego raka sutka zmniejsza ryzyko nawrotu nowotworu w operowanej piersi (*ipsilateral breast-tumour recurrence* – IBTR), zapewniając skuteczność leczenia porównywalną z mastektomią. Dotychczas nie ustalono, czy przyspieszone częściowe (wyłącznie na obszar kwadrantu zawierającego guz) napromienianie piersi (*accelerated partial breast irradiation* – APBI) jest równie skuteczne. Zbadano, czy APBI zapewnia miejscową kontrolę w stopniu porównywalnym z napromienianiem całej piersi.

Metody. Badanie kliniczne III fazy NSABP B-39/RTOG 0413 z losowym doborem chorych oceniające równoważność obu technik napromieniania przeprowadzono w 154 ośrodkach w USA, Kanadzie, Irlandii i Izraelu. Do badania włączono dorosłe chore na wczesnego raka piersi (stopień zaawansowania klinicznego 0–II; od 0 do 3 zajętych przerzutami pachowych węzłów chłonnych; średnica guza ≤ 3 cm; wszystkie podtypy histologiczne; włączano również pacjentki z wieloogniskowym rakiem piersi) po zabiegu usunięcia guza piersi z ujemnymi marginesami chirurgicznymi. Biorące udział w badaniu chore przydzielono losowo (1:1) do napromieniania całej piersi (50 Gy w 25 frakcjach przez 5 tygodni z/bez dodatkowej dawki na łożę po usuniętym guzie) lub do APBI (34 Gy przy użyciu brachyterapii lub 38,5 Gy w 10 frakcjach przy użyciu napromieniania wiązką zewnętrzną). Przydział losowy stratyfikowano względem stopnia zaawansowania klinicznego, stanu menopauzalnego, stanu receptorów hormonalnych i woli poddania się chemioterapii. Oceniono liczbę inwazyjnych i nieinwazyjnych nawrotów w operowanej piersi jako pierwszych nawrotów choroby w grupie wyłonionej zgodnie z intencją leczenia (po wyłączeniu chorych utraconych z obserwacji), wykorzystując test równoważności na podstawie 50% wzrostu marginesu

współczynnika ryzyka (90% CI dla obserwowanego HR pomiędzy 0,667 a 1,5 dla równoważności) i model proporcjonalnego ryzyka Coxa. Przeżywalność oceniono w grupie wyłonionej zgodnie z intencją leczenia, a analizy czułości testu przeprowadzono w grupie wyłonionej zgodnie z protokołem badania.

Wyniki. Od 21 marca 2005 roku do 16 kwietnia 2013 roku włączono do badania 4216 chorych, z których 2109 przydzielono do napromieniania całej piersi, a 2107 do APBI. Do analizy przeżycia włączono odpowiednio 2039 i 2093 chore, ponieważ 70 chorych z grupy przydzielonej do napromieniania całej piersi i 14 chorych z grupy APBI wycofało zgodę na udział w badaniu lub utraciło z nimi kontakt w okresie obserwacji. Dodatkowo w późniejszym okresie obserwacji utraciło kontakt z odpowiednio 3 i 4 chorymi (do oceny przeżycia stosowano wywiad telefoniczny, bez wizyty połączonej z badaniem fizykalnym). Ostatecznie w pierwotnej analizie wyników leczenia uwzględniono dane 2036 chorych z grupy poddanej napromienianiu całej piersi i 2089 chorych z grupy poddanej APBI. Po obserwacji, której mediana wyniosła 10,2 roku (IQR 7,5–11,5) nawrót nowotworu w operowanej piersi (IBTR) stwierdzono u 90 spośród 2089 chorych (4%) z grupy APBI i u 71 spośród 2036 chorych (3%) z grupy, w której napromieniano całą pierś (HR 1,22, 90% CI 0,94–1,58). Obliczony 10-letni skumulowany odsetek IBTR wyniósł 4,6% (95% CI 3,7–5,7) w grupie APBI w porównaniu z 3,9% (3,1–5,0) w grupie chorych, którym napromieniano całą pierś. Nawrót raka piersi był przyczyną zgonu 44 spośród 2039 chorych (2%) z grupy poddanej napromienianiu całej piersi i 49 spośród 2093 chorych (2%) z grupy APBI. Nie obserwowano zgonów związanych z leczeniem. Odsetki wtórnych nowotworów i działań niepożądanych związanych z leczeniem były zbliżone w obu grupach. Dane dotyczące działań niepożądanych pochodzą od 2020 chorych z grupy napromienianej na całą pierś i 2089 chorych z grupy APBI. Działania niepożądane w 1. stopniu nasilenia obserwowano u 845 (40%), w stopniu 2. – u 921 (44%) i stopniu 3. – u 201 (10%) chorych z grupy APBI w porównaniu z działaniami niepożądanymi w stopniu 1. obserwowanych u 626 (31%), w stopniu 2. – u 1193 (59%) i stopniu 3. – u 143 (7%) w grupie poddanej napromienianiu całej piersi.

Wnioski. Pod względem zmniejszenia ryzyka miejscowego nawrotu raka piersi po leczeniu oszczędzającym APBI nie spełniło kryteriów równoważności względem napromieniania całej piersi. Analizowana grupa chorych była liczna i heterogenna, co zapewniło wystarczającą moc testu do wykrycia równoważności obu technik napromieniania, ale nie była przeznaczona do oceny równoważności w podgrupach chorych oraz oceny skuteczności różnych technik APBI. Wyniki badania przemawiają za napromienianiem całej piersi po oszczędzającym zabiegu operacyjnym z powodu wczesnego raka piersi: bezwzględna różnica w 10-letnim skumulowanym odsetku IBTR jest <1%. Autorzy badania podkreślają jednak, że APBI może stanowić akceptowalną alternatywę dla napromieniania całej piersi u niektórych chorych.

External beam accelerated partial breast irradiation versus whole breast irradiation after breast conserving surgery in women with ductal carcinoma in situ and node-negative breast cancer (RAPID): a randomised controlled trial

Whelan T.J., Julian J.A., Berrang T.S. i wsp.

Lancet. 2019, 394: 2165–2172

Napromienienie całej piersi (raz dziennie przez 3–5 tygodni) po zabiegu oszczędzającym pierś z powodu raka piersi zmniejsza ryzyko nawrotu miejscowego, zapewniając dobry efekt kosmetyczny. Metodę przyspieszonego częściowego napromieniania piersi (APBI) w ciągu 1 tygodnia na obszar łoży po usunięciu guzie piersi opracowano w celu poprawy komfortu realizacji radioterapii. Oceniono, czy APBI przy użyciu wiązki z pól zewnętrznych jest nie mniej skuteczne niż napromienianie całej piersi.

Metody. Wieloośrodkowe badanie typu *non-inferiority*, z losowym doбором chorych, przeprowadzono w 33 ośrodkach w Kanadzie, Australii i Nowej Zelandii. Chore w wieku ≥ 40 lat z rozpoznaniem przewodowego, przedinwazyjnego raka piersi lub inwazyjnego raka piersi z cechą N0, poddane zabiegowi oszczędzającemu pierś, przydzielono losowo (1:1) do grupy poddanej następnie APBI wiązką z pól zewnętrznych (38,5 Gy w 10 frakcjach/ 2 dziennie/ 5–8 dni) lub napromienianiu całej piersi (42,5 Gy w 16 frakcjach/ 1 dziennie/ 21 dni lub 50 Gy w 25 frakcjach/ 1 dziennie/ 35 dni). Pierwotnym punktem końcowym był miejscowy nawrót raka w operowanej piersi (IBTR) oceniany w grupie wyłonionej zgodnie z intencją leczenia. Badanie zaprojektowano na podstawie szacowanego 5-letniego udziału IBTR równego 1,5% w grupie chorych, u których napromieniano obszar całej piersi z 85% mocą wykluczenia wzrostu o 1,5% w grupie APBI; *non-inferiority* zostanie wykazane, jeśli górna granica dwustronnego 90% CI dla współczynnika ryzyka (HR) IBTR wyniesie poniżej 2,02.

Wyniki. Od 7 lutego 2006 roku do 15 lipca 2011 roku włączono do badania 2135 chorych, z których 1070 przydzielono losowo do przeprowadzenia APBI, a 1065 – do napromieniania całej piersi. W grupie APBI 6 chorych wycofało zgodę na udział w badaniu przed rozpoczęciem leczenia, 4 chore nie przeszły radioterapii, a 16 poddano napromienianiu całej piersi. W grupie przydzielonej do napromieniania całej piersi 16 chorych wycofało zgodę, a 2 chore nie przeszły radioterapii. W okresie obserwacji utraciło kontakt z 14 chorymi z grupy APBI. W grupie przydzielonej do napromieniania całej piersi w okresie obserwacji utraciło kontakt z 20 chorymi, a 35 chorych wycofało zgodę na obserwację w ramach badania. Mediana czasu obserwacji wyniosła 8,6 roku (IQR 7,3–9,9). 8-letni skumulowany odsetek IBTR wyniósł 3,0% (95% CI 1,9–4,0) w grupie APBI i 2,8% (1,8–3,9) w grupie poddanej napromienianiu całej piersi. HR dla APBI w porównaniu z napromienianiem całej piersi wyniósł 1,27 (90% CI 0,84–1,91). Ostry odczyn popromienny (w stopniu nasilenia ≥ 2 . w okresie 3 miesięcy od rozpoczęcia radioterapii)

obserwowano rzadziej u chorych poddanych APBI (300 spośród 1070 chorych [28%]) w porównaniu z napromienianiem całej piersi (484 spośród 1065 chorych [45%], $p < 0,0001$). Późny odczyn popromienny (w stopniu nasilenia ≥ 2 . po >3 miesiącach) obserwowano częściej u chorych poddawanych APBI (346 spośród 1070 chorych [32%]) w porównaniu z poddanymi napromienianiu całej piersi (142 spośród 1065 chorych [13%]; $p < 0,0001$). Niezadowolający efekt kosmetyczny (oceniany jako dostateczny lub zły) obserwowano częściej u chorych poddawanych APBI w porównaniu z chorymi napromienianymi na obszar całej piersi (bezwzględna różnica po 3 latach 11,3%, 95% CI 7,5–15,0; po 5 latach 16,5%, 12,5–20,4 i po 7 latach 17,7%, 12,9–22,3).

Wnioski. Wykazano, że APBI wiązką z pól zewnątrznych jest nie mniej skuteczne od napromieniania całej piersi w zmniejszaniu ryzyka IBTR. Po zastosowaniu APBI rzadziej obserwowano ostry odczyn popromienny, ale wykorzystany schemat frakcjonowania teleradioterapii wiązał się z częstszym występowaniem późnego odczynu popromiennego o umiarkowanym nasileniu oraz z niezadowolającym efektem kosmetycznym, co może mieć związek z napromienianiem dwiema frakcjami dziennie. Należy ocenić inne schematy przyspieszonego częściowego napromieniania piersi (np. napromienianie raz dziennie), które potencjalnie mogą nie wpływać ujemnie na efekt kosmetyczny.

Durvalumab plus platinum-etoposide versus platinum-etoposide in first-line treatment of extensive-stage small-cell lung cancer (CASPIAN): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial

Paz-Ares L., Dvorkin M., Chen Y. i wsp.

Lancet. 2019; 394: 1929–1939

Drobnokomórkowy raka płuca jest najczęściej rozpoznawany w postaci rozległej, rokowanie w przypadku tej choroby pozostaje złe. Potwierdzono aktywność immunoterapii w leczeniu rozległej postaci drobnokomórkowego raka płuca (*extensive-stage small-cell lung cancer* – ES-SCLC). W badaniu CASPIAN oceniono skuteczność durwalumabu, podawanego z lub bez tremelimumabu, w skojarzeniu z etopozydem i cisplatyną lub karboplatyną u wcześniej nieleczonych chorych na ES-SCLC.

Metody. Otwarte badanie III fazy z losowym doбором chorych przeprowadzono w 209 ośrodkach w 23 krajach. Do badania włączano chorych na uprzednio nieleczonego ES-SCLC w stanie sprawności w stopniu 0–1 według klasyfikacji WHO, z obecnością choroby mierzalnej według kryteriów RECIST 1.1. Chorych przydzielono losowo (w stosunku 1:1:1) do leczenia opartego na stosowaniu durwalumabu w skojarzeniu z etopozydem i związkiem platyny; durwalumabu z tremelimumabem w skojarzeniu z etopozydem i związkiem platyny lub do wyłącznej chemioterapii etopozydem ze związkiem platyny. Wszystkie leki podawano dożylnie. Etopozyd stoso-

wano w dawce 80–100 mg/m² w dniach 1.–3. każdego cyklu w skojarzeniu z wybranym przez badacza związkiem platyny: karboplatyną (AUC 5–6) lub cisplatyną w dawce 75–80 mg/m² (podawaną 1. dnia każdego cyklu). Chorzy otrzymywali do 4 cykli chemioterapii w skojarzeniu z durwalumabem w dawce 1500 mg podawanym z lub bez tremelimumabu w dawce 75 mg co 3 tygodnie, a następnie otrzymywali durwalumab w dawce 1500 mg co 4 tygodnie w fazie podtrzymującej badania w ramionach z immunoterapią lub do 6 cykli platyny z etopozydem co 3 tygodnie z profilaktycznym napromienianiem mózgowia (decyzja badacza) w grupie poddanej wyłącznie chemioterapii. Pierwotnym punktem końcowym był czas całkowitego przeżycia w grupie wyłonionej zgodnie z intencją leczenia. Przedstawiono wyniki planowanej częściowej analizy oceniającej skuteczność leczenia durwalumabem w skojarzeniu z chemioterapią w porównaniu z wyłączną chemioterapią. Bezpieczeństwo oceniono w grupie chorych, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę przydzielonego leczenia.

Wyniki. Chorych włączano do badania od 27 marca 2017 do 29 maja 2018 roku. W tym okresie 268 chorych przydzielono do leczenia za pomocą durwalumabu w skojarzeniu z chemioterapią, a 269 do wyłącznej chemioterapii. Zastosowanie durwalumabu z etopozydem i platyną wiązało się ze znamienym wydłużeniem czasu całkowitego przeżycia (HR 0,73; 95% CI 0,59–0,91; $p = 0,0047$); mediana czasu całkowitego przeżycia wyniosła 13,0 miesiący (95% CI 11,5–14,8) w grupie otrzymującej durwalumab z etopozydem i platyną w porównaniu z 10,3 miesiąca (9,3–11,2) w grupie otrzymującej etopozyd z platyną, z udziałem 18-miesięcznych przeżyć odpowiednio 34% (26,9–41,0) w porównaniu z 25% (18,4–31,6). Działania niepożądane w stopniu nasilenia 3.–4. wystąpiły u 163 spośród 265 chorych (62%) otrzymujących durwalumab z etopozydem i platyną oraz u 166 spośród 266 chorych (62%) podawanych wyłącznie chemioterapii; działania niepożądane prowadzące do zgonu odnotowano odpowiednio u 13 (5%) i 15 (6%) chorych.

Wyniki. Zastosowanie durwalumabu w skojarzeniu z etopozydem i platyną w pierwszej linii leczenia chorych na ES-SCLC znamienne wydłuża czas całkowitego przeżycia w porównaniu z grupą kontrolną. Dane dotyczące bezpieczeństwa stosowanych leków były zgodne z dotychczas poznanym profilem bezpieczeństwa.

Apalutamide for metastatic, castration-sensitive prostate cancer

Chi K.N., Agarwal N., Bjartell A. i wsp.

N Engl J Med. 2019; 381: 13–24

Apalutamid jest inhibitorem wiążącej ligand domeny receptora androgenowego. Nie określono, czy dołączenie apalutamidu do leczenia blokującego androgeny (*androgen-deprivation therapy* – ADT) wydłuża czas wolny od progresji (widocznej w badaniu radiologicznym) oraz czas całkowitego przeżycia

chorych na rozsialego wrażliwego na kastrację raka gruczołu krokowego w porównaniu z placebo w połączeniu z ADT.

Metody. W podwójnie zaślepionym badaniu klinicznym III fazy chorych na rozsialego wrażliwego na kastrację raka gruczołu krokowego przydzielano losowo do leczenia apalutamidem (240 mg dziennie) lub placebo w połączeniu z ADT. Wcześniej-sze leczenie miejscowe lub leczenie docetaksemem było dozwolone. Głównymi punktami końcowej oceny były czas wolny od progresji radiologicznej oraz czas całkowitego przeżycia.

Wyniki. Do leczenia apalutamidem w połączeniu z ADT przydzielono losowo 525 chorych, zaś do grupy stosującej placebo w połączeniu z ADT włączono 527 chorych. Mediana wieku wyniosła 68 lat. Spośród biorących udział w badaniu 16,4% chorych poddano prostatektomii lub radioterapii z powodu choroby w stadium miejscowym, 10,7% było wcześniej leczonych docetaksemem, u 62,7% stwierdzono chorobę o dużej objętości, a u 37,3% o małej objętości. W pierwszej planowej analizie przeprowadzonej w trakcie badania po obserwacji, której mediana wyniosła 22,7 miesiąca udział 24-miesięcznych przeżyć wolnych od progresji radiologicznej wyniósł 68,2% w grupie leczonych apalutamidem i 47,5% wśród otrzymujących placebo (współczynnik ryzyka radiologicznej progresji lub zgonu 0,48; 95% przedział ufności [CI] 0,39–0,60; $p < 0,001$). Udział 24-miesięcznych przeżyć całkowitych był również wyższy w grupie leczonych apalutamidem w porównaniu z grupą otrzymującą placebo (odpowiednio 82,4% i 73,5%; współczynnik ryzyka zgonu 0,67; 95% CI 0,51–0,89; $p = 0,005$). Odsetek działań niepożądanych 3. lub 4. stopnia wyniósł 42,2% dla leczonych apalutamidem i 40,8% w przypadku leczonych z udziałem placebo; wysypka występowała częściej u leczonych przy użyciu apalutamidu.

Wnioski. Czas całkowitego przeżycia oraz czas wolny od progresji radiologicznej chorych na rozsialego wrażliwego na kastrację raka gruczołu krokowego był znamienne dłuższy w przypadku leczonych apalutamidem w połączeniu z ADT niż po leczeniu obejmującym ADT i placebo. Profil działań niepożądanych nie różnił się znamienne pomiędzy grupami.

2-cm versus 4-cm surgical excision margins for primary cutaneous melanoma thicker than 2 mm: long-term follow-up of a multicentre, randomised trial

Utjés D., Malmstedt J., Teras J. i wsp.

Lancet. 2019; 394: 471–477

W przypadku chorych na czerniaka skóry z głębokim naciekiem (>2 mm) nieznana jest optymalna wielkość marginesu chirurgicznego wycięcia. W wieloośrodkowym badaniu z losowym doбором chorych i grupą kontrolną, dla którego mediana czasu obserwacji wyniosła 6,7 roku, wykazano, że wąski margines wycięcia (2 cm vs 4 cm) nie wpływał na czas przeżycia związany z czerniakiem ani na czas całkowitego

przeżycia. Przedstawiono wyniki powyższego badania z dłuższym czasem obserwacji.

Metody. Do otwartego wieloośrodkowego badania z grupą kontrolną, przeprowadzonego w 53 szpitalach na terenie Szwecji, Danii, Estonii i Norwegii, włączano chorych (w wieku do 75 lat) na czerniaka skóry grubszego niż 2 mm, z ogniskiem pierwotnym w obrębie tułowia lub kończyn, z ocenionym klinicznie stopniem zaawansowania choroby. Chorych przydzielano losowo (1:1) do chirurgicznego usunięcia zmiany z marginesem wynoszącym 2 cm lub 4 cm i włączano do badania po histopatologicznym potwierdzeniu czerniaka skóry grubszego niż 2 mm. Chorych stratyfikowano zależnie od regionu geograficznego. Żadna część badania nie była zaślepiona. Głównymi punktami ocenianymi w wydłużonym czasie obserwacji były czas całkowitego przeżycia i czas przeżycia związanego z czerniakiem. Wszystkie analizy przeprowadzono w grupie wyłonionej zgodnie z intencją leczenia.

Wyniki. Od 22 stycznia 1992 roku do 19 maja 2004 roku przydzielono losowo 936 chorych do wycięcia zmiany z marginesem wynoszącym 4 cm ($n = 465$) lub 2 cm ($n = 471$). Po obserwacji, dla której mediana wyniosła 19,6 roku (235 miesięcy, IQR 200–260) stwierdzono 621 zgonów, w tym 304 (49%) w grupie z marginesem 2 cm i 317 (51%) w grupie z marginesem wielkości 4 cm (nieskorygowany HR 0,98, 95% CI 0,83–1,14; $p = 0,75$). Spośród wszystkich zgonów 397 było związanych z czerniakiem skóry, w tym 192 (48%) w grupie z marginesem wycięcia wynoszącym 2 cm i 205 (52%) w grupie z marginesem szerokości 4 cm (nieskorygowany HR 0,95, 95% CI 0,78–1,16, $p = 0,61$).

Wnioski. Margines wycięcia czerniaka skóry szerokości 2 cm jest bezpieczny u chorych na grubego (>2 mm) czerniaka skóry po medianie czasu obserwacji 19,6 roku. Wyniki potwierdzają możliwość stosowania marginesu o szerokości 2 cm w praktyce klinicznej.

Pexidartinib versus placebo for advanced tenosynovial giant cell tumour (ENLIVEN): a randomised phase 3 trial

Tap W.D., Gelderblom H., Palmerini E. i wsp.

Lancet. 2019; 394: 478–487

Guz olbrzymiokomórkowy pochewki ścięgna (*tenosynovial giant cell tumour* – TGCT) jest rzadkim, miejscowo agresywnym nowotworem z nadekspresją 1. czynnika stymulującego wzrost kolonii (*colony-stimulating factor 1* – CSF1). Standardem leczenia jest zabieg chirurgiczny, nie ma ustalonego leczenia systemowego. Oceniono skuteczność peksydartynibu, inhibitora receptora CSF1 u chorych na TGCT, szczególnie u chorych niekwalifikujących się do zabiegu operacyjnego.

Metody. Badanie III fazy z losowym doбором chorych składało się z dwóch części. Część 1. była podwójnie zaślepiona. Badanie obejmowało chorych na objawowego zaawansowanego TGCT,

u których zabieg chirurgiczny nie był zalecany. Uczestników przydzielano losowo do leczenia peksydartynibem lub do stosowania placebo. Chorzy leczeni peksydartynibem otrzymywali dawkę nasycającą 1000 mg raz dziennie doustnie (400 mg rano; 600 mg wieczorem) przez pierwsze 2 tygodnie, a następnie 800 mg dziennie (400 mg 2 razy dziennie) przez 22 tygodnie. Część 2. była otwarta, peksydartynib podawano wszystkim chorym. Głównym punktem końcowej oceny był udział odpowiedzi w 25. tygodniu ocenianych centralnie według kryteriów RECIST w wersji 1.1 w grupie wyłonionej zgodnie z intencją leczenia. Bezpieczeństwo oceniano wśród wszystkich chorych, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę leku.

Wyniki. Od 11 maja 2015 roku do 30 września 2016 roku u 174 chorych oceniono kryteria włączenia do badania, 120 chorych przydzielono losowo i poddano leczeniu peksydartynibem (n = 61) lub placebo (n = 59). 11 chorych w grupie placebo i 9 w grupie leczonej peksydartynibem wyłączono z badania. Komisja oceniająca dane zdecydowała o wcześniejszym zakończeniu rekrutacji (włączono o 6 chorych mniej chorych niż planowano) w związku z pojawieniem się mieszanego lub cholestatycznego uszkodzenia wątroby. Udział odpowiedzi w 25. tygodniu ocenianych według kryteriów RECIST był wyższy wśród leczonych peksydartynibem w porównaniu z przyjmującymi placebo (24 spośród 61 [39%] vs 0 spośród 59; bezwzględna różnica 39% [95% CI 27–53]; p < 0,0001). Poważne działania niepożądane wystąpiły u 8 spośród 61 cho-

rych (13%) leczonych peksydartynibem i u jednego spośród 59 chorych (2%) w grupie stosującej placebo. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi związanymi z leczeniem peksydartynibem były: zmiana koloru włosów (67%), zmęczenie (54%), wzrost stężenia aminotransferazy asparaginowej (39%), nudności (38%), wzrost stężenia aminotransferazy alaninowej (28%) i zaburzenia smaku (25%). U 3 chorych leczonych peksydartynibem stwierdzono zwiększenie stężenia aminotransferaz 3 lub więcej razy powyżej górnej granicy wartości referencyjnych z podwyższeniem stężenia bilirubiny całkowitej i fosfatazy zasadowej 2 lub więcej razy powyżej górnej granicy wartości referencyjnych, co wskazywało na mieszane lub cholestatyczne uszkodzenie wątroby; u 1 chorego trwało ono 7 miesięcy i było potwierdzone biopsją.

Wnioski. Peksydartynib jest pierwszym lekiem przeznaczonym do leczenia systemowego, który pozwolił uzyskać znaczącą liczbę odpowiedzi u chorych na TGCT, przy jednoczesnym ograniczeniu objawów choroby i poprawie funkcji. Jego stosowanie jest związane z ryzykiem mieszanego lub cholestatycznego uszkodzenia wątroby. Użycie peksydartynibu można rozważyć u chorych na TGCT z nasilonymi objawami choroby i ograniczeniami funkcji, nierokujących poprawy po zabiegu chirurgicznym.

Opracowali:

Anna Kowalczyk

Ewa Szutowicz-Zielińska

Anna Wrona

Krzysztof Konopa