

Prostate-specific membrane antigen PET-CT in patients with high-risk prostate cancer before curative-intent surgery or radiotherapy (proPSMA): a prospective, randomised, multi-centre study

Hofman M.S., Lawrentschuk N., Francis R.J. i wsp.

Lancet. 2020; 395:1208–1216

Konwencjonalne obrazowanie za pomocą tomografii komputerowej i scyntygrafii kości ma niewystarczającą czułość u chorych na wczesnego raka gruczołu krokowego wysokiego ryzyka. Celem badania była ocena, czy pozytonowa tomografia emisyjna sprzężona z tomografią komputerową (PET-TK) z użyciem antygenu błonowego swoistego dla gruczołu krokowego (PSMA) może poprawić dokładność diagnostyki i wpłynąć na sposób leczenia.

Metody. Do wieloośrodkowego dwuramiennego badania, prowadzonego w 10 szpitalach w Australii, włączano chorych na raka gruczołu krokowego (potwierzonego biopsją) z cechami wysokiego ryzyka. Chorych przydzielano losowo do konwencjonalnego obrazowania za pomocą tomografii komputerowej i scyntygrafii kości lub do PET-TK z użyciem Ga⁶⁸ PSMA-11. Pierwsze obrazowanie wykonywano w ciągu 21 dni po randomizacji. Chorych przenoszono do drugiego ramienia, jeśli znaleziono trzy lub więcej odległych przerzutów. Pierwszorzędowym punktem końcowym była dokładność pierwszego obrazowania w zakresie wykrycia przerzutów w węzłach chłonnych miednicy albo odległych określona krzywą ROC (*receiver operating characteristic*) przy użyciu wcześniej określonego standardu referencyjnego, uwzględniającego histopatologię, wyniki badań obrazowych i biochemicznych po 6 miesiącach obserwacji.

Wyniki. Od 22 marca 2017 roku do 2 listopada 2018 roku spośród 339 chorych poddanych badaniom przesiewowym, włączono do badania 302, z których 152 (50%) przydzielono losowo do konwencjonalnego obrazowania, a 150 (50%) do obrazowania z użyciem PSMA PET-TK. Spośród 295 chorych (98%) poddanych obserwacji 87 (30%) miało przerzuty w węzłach chłonnych miednicy lub przerzuty odległe. Zaobserwowano, że dokładność PET-TK z użyciem PSMA była o 27% większa (95% przedział ufności [*confidence interval* – CI] 23–31) niż w przypadku konwencjonalnego obrazowania (92% [88–95] vs 65% [60–69]; $p < 0,0001$). Stwierdzono również niższą czułość (38% [24–52] vs. 85% [74–96]) i swoistość (91% [85–97] vs. 98% [95–100]) konwencjonalnego obrazowania w porównaniu z PSMA PET-TK. Analizy w podgrupach wykazały również

wyższą PSMA PET-TK (pole pod krzywą ROC) 91% vs. 59% [32% różnica bezwzględna; 28–35] u chorych z przerzutami w węzłach miednicy i 95% vs. 74% [22% różnica bezwzględna; 18–26] wśród chorych z odległymi przerzutami. Wyniki obrazowania wykonanego techniką konwencjonalną rzadziej zmieniały sposób leczenia (23 [10–22] chorych [15%] vs. 41 [21–36] chorych [28%]; $p = 0,008$) i częściej były niejednoznaczne (23% [17–31] vs. 7% [4–13]) niż ocena przy użyciu PSMA PET-TK. Ponadto ekspozycja na promieniowanie dla konwencjonalnego obrazowania była o 10,9 mSv (95% CI 9,8–12,0) wyższa niż w przypadku PSMA PET-TK (19,2 mSv vs. 8,4 mSv; $p < 0,001$). Stwierdzono wysoką zgodność dla PSMA PET-TK ($\kappa = 0,87$ dla węzłów chłonnych i $\kappa = 0,88$ dla odległych przerzutów). Spośród chorych, u których wykonano drugie obrazowanie, zmieniono leczenie u siedmiu z 136 chorych (5%) po konwencjonalnym obrazowaniu natomiast w przypadku chorych poddanych obrazowaniu z użyciem PSMA PET-TK takiej zmiany dokonano u 39 spośród 146 osób (27%).

Wnioski. PSMA PET-TK może zastąpić konwencjonalne obrazowanie, zapewnia wyższą dokładność niż połączone wyniki tomografii komputerowej i scyntygrafii kości.

Trastuzumab deruxtecan in previously treated HER2-positive gastric cancer

Shitara K., Bang Y.-J., Iwasa S. i wsp.

N. Engl. J. Med. 2020; 382: 2419–2430

Trastuzumab derukstekan (DS-8201) jest koniugatem przeciwciała–lek składającym się z przeciwciała przeciw ludzkiemu receptorowi naskórkowego czynnika wzrostu typu 2 (anty-HER2), rozszczepialnego łącznika opartego na tetrapeptydzie i cytotoksycznego inhibitora topozomerazy I. Lek może być skuteczny u chorych na zaawansowanego HER2-dodatniego raka żołądka.

Metody. W otwartym badaniu II fazy oceniano trastuzumab derukstekan w porównaniu z chemioterapią u chorych na zaawansowanego HER2-dodatniego raka żołądka. Chorych na potwierzonego przez centralne laboratorium HER2-dodatniego gruczolakoraka żołądka lub przełyku, z progresją po co najmniej dwóch wcześniejszych liniach leczenia, w tym trastuzumabem, przydzielano losowo w stosunku 2:1 do otrzymania trastuzumabu derukstekanu (6,4 mg/kg co 3 tygodnie) lub chemioterapii wybranej przez lekarza. Pierwotnym punktem końcowym była obiektywna odpowiedź na leczenie oceniana centralnie przez niezależną komisję. Drugorzędowymi punkta-

mi końcowymi były: czas przeżycia całkowitego, czas trwania odpowiedzi, czas wolny od progresji, potwierdzone odpowiedzi na leczenie (odpowieź utrzymująca się ≥ 4 tygodnie) oraz bezpieczeństwo leczenia.

Wyniki. Spośród 187 leczonych 125 chorych otrzymało trastuzumab derukstekan, a 62 chemioterapię (u 55 zastosowano irynotekan a u 7 paklitaksel). Obiektywną odpowiedź stwierdzono u 51% chorych w grupie trastuzumabu derukstekanu, w porównaniu z 14% chorych w grupie leczonej zgodnie z wyborem lekarza ($p < 0,001$). Czas całkowitego przeżycia był dłuższy u leczonych trastuzumabem derukstekanem niż w grupie chorych poddawanych chemioterapii (mediana 12,5 vs. 8,4 miesiąca; współczynnik ryzyka zgonu [hazard ratio – HR] 0,59; 95% przedział ufności [confidence interval – CI] 0,39 do 0,88; $p = 0,01$, który przekroczył wcześniej określoną granicę O'Brien-Fleminga [0,0202 na podstawie liczby zgonów]). Najczęstszymi działaniami niepożądanymi stopnia 3. lub wyższego były: neutropenia (u 51% leczonych trastuzumabem derukstekanem i u 24% poddawanych chemioterapii), niedokrwistość (odpowiednio: 38% i 23%) oraz leukopenia (21% i 11%). Łącznie u 12 chorych rozpoznano śródmiąższową chorobę płuc lub zapalenie płuc związane z trastuzumabem derukstekanem (stopień 1. lub 2. u 9 chorych i stopień 3. lub 4. u 3), według oceny niezależnej komisji. Jeden zgon związany z leczeniem (z powodu zapalenia płuc) odnotowano wśród leczonych trastuzumabem derukstekanem; w grupie poddawanej chemioterapii lekiem wybranym przez lekarza nie doszło do zgonów związanych z leczeniem.

Wnioski. Leczenie trastuzumabem derukstekanem prowadziło do znaczącego zwiększenia udziału odpowiedzi na leczenie oraz wydłużenia czasu całkowitego przeżycia w porównaniu ze standardowym leczeniem u chorych na HER2-dodatniego raka żołądka. Istotnymi działaniami niepożądanymi leczenia były zahamowanie czynności szpiku i śródmiąższowa choroba płuc.

Oral relugolix for androgen-deprivation therapy in advanced prostate cancer

Shore N.D., Saad F., Cookson M.S. i wsp.

N. Engl. J. Med. 2020; 382: 2187–2196

Agoniści hormonu uwalniającego hormon luteinizujący w formie iniekcji (np. leuprolid) to leki standardowo stosowane w leczeniu hormonalnym raka gruczołu krokowego, pomimo początkowego wyrzutu testosteronu i opóźnionego działania terapeutycznego. Porównano skuteczność i bezpieczeństwo relugolixu, doustnego antagonisty hormonu uwalniającego gonadotropiny, z leuprolidem.

Metody. W badaniu III fazy chorych na zaawansowanego raka gruczołu krokowego przydzielano losowo (2:1) do leczenia relugolixem (120 mg doustnie raz dziennie) lub leuprolidem (zastrzyki co 3 miesiące) przez 48 tygodni. Pierwszorzędownym

punktem końcowym było trwałe obniżenie stężenia testosteronu do wartości kastracyjnej (< 50 ng/dl) przez 48 tygodni. Drugorzędowe punkty końcowe obejmowały: brak niższości w odniesieniu do pierwszorzędownego punktu końcowego, kastracyjne stężenie testosteronu w dniu 4. i znaczące obniżenie stężenia testosteronu (< 20 ng/dl) w dniu 15. W podgrupie chorych oceniano powrót stężenia testosteronu do wartości prawidłowych.

Wyniki. Łącznie 622 chorych otrzymało relugolix, a 308 leuprolid. U 96,7% (95% przedział ufności [CI] 94,9–97,9) spośród mężczyzn leczonych relugolixem utrzymano kastrację przez 48 tygodni w porównaniu z 88,8% (95% CI 84,6–91,8) mężczyzn otrzymujących leuprolid. Różnica 7,9 punktów procentowych (95% CI 4,1–11,8) pozwoliła na wykazanie równoważności i wyższość relugolixu ($p < 0,001$ dla przewagi). W ocenie pozostałych drugorzędowych punktów końcowych wykazano wyższość relugolixu nad leuprolidem ($p < 0,001$). Udział chorych z kastracyjnym stężeniem testosteronu w 4. dniu wyniósł 56,0% wśród leczonych relugolixem i 0% wśród leczonych leuprolidem. W podgrupie 184 chorych obserwowanych w celu oceny powrotu prawidłowego stężenia testosteronu, średnie stężenia testosteronu po 90 dniach od zakończenia leczenia wynosiły: 288,4 ng/dl u leczonych relugolixem i 58,6 ng/dl u leczonych leuprolidem. Częstość występowania poważnych niepożądanych zdarzeń sercowo-naczyniowych (oceniona u wszystkich chorych) wynosiła 2,9% wśród leczonych relugolixem i 6,2% wśród leczonych leuprolidem (współczynnik ryzyka 0,46; 95% CI 0,24–0,88).

Wnioski. W badaniu z udziałem chorych na zaawansowanego raka gruczołu krokowego, relugolix pozwolił na szybsze i bardziej trwałe zahamowanie stężenia testosteronu, w porównaniu z leuprolidem, a ryzyko poważnych niepożądanych zdarzeń sercowo-naczyniowych było w jego przypadku niższe o 54%.

Enzalutamide and survival in nonmetastatic, castration-resistant prostate cancer

Sternberg C.N., Fizazi K., Saad F. i wsp.

N. Engl. J. Med. 2020; 382: 2197–2206

Wstępne wyniki badań wykazały, że enzalutamid znacząco wydłużył czas bez rozsiewu choroby u chorych na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego bez przerzutów odległych, z szybko wzrastającym stężeniem antygenu swoistego dla gruczołu krokowego (PSA) podczas leczenia hormonalnego (antagoniści LHRH, agoniści LHRH, orchidektomia). Nie przedstawiono jeszcze wyników końcowej analizy przeżycia całkowitego.

Metody. W podwójnie zaślepionym badaniu III fazy chorych na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego bez przerzutów (określonym na podstawie konwencjonalnego obrazowania i czasu podwojenia PSA ≤ 10 miesięcy), którzy

kontynuowali leczenie hormonalne, przydzielano losowo (w stosunku 2:1) do leczenia enzalutamidem w dawce 160 mg lub do przyjmowania placebo raz dziennie. Czas przeżycia całkowitego oceniono za pomocą grupowego sekwencyjnego testowania i funkcji typu alfa O'Brien-Fleminga.

Wyniki. Do 15 października 2019 roku zmarło łącznie 288 spośród 933 chorych (31%) wśród leczonych enzalutamidem i 178 z 468 (38%) w grupie otrzymującej placebo. Mediana czasu przeżycia całkowitego wyniosła 67,0 miesiący (95% przedział ufności [CI] 64,0–nie osiągnięto) wśród leczonych enzalutamidem i 56,3 miesiący (95% CI 54,4–63,0) w grupie placebo (współczynnik ryzyka zgonu wyniósł 0,73; 95% CI 0,61–0,89; $p = 0,001$). Skorygowany udział zdarzeń niepożądanych 3. lub wyższego stopnia wyniósł 17 na 100 pacjento-lat w grupie leczonej enzalutamidem i 20 na 100 pacjento-lat w grupie placebo. Zdarzenia niepożądane u leczonych enzalutamidem były zgodne ze zgłaszanymi wcześniej; najczęściej występowało zmęczenie i zaburzenia mięśniowo-szkieletowe.

Wnioski. Dodanie enzalutamidu do hormonoterapii (kastracja farmakologiczna lub orchidektomia) skutkowało wydłużeniem mediany czasu całkowitego przeżycia w porównaniu z placebo w połączeniu z hormonoterapią u chorych na raka gruczołu krokowego opornego na kastrację bez przerzutów z szybko rosnącym stężeniem PSA. Ryzyko zgonu w grupie leczonej enzalutamidem było o 27% mniejsze w porównaniu z placebo. Odnotowano działania niepożądane zgodne z ustalonym profilem bezpieczeństwa enzalutamidu.

Rituximab for high-risk, mature B-cell non-Hodgkin's lymphoma in children

Minard-Colin V., Aupérin A., Pillon M. i wsp.

N. Engl. J. Med. 2020; 382: 2207–2219

Rytuksymab dodany do chemioterapii wydłuża czas przeżycia dorosłych chorych na chłoniaka z komórek B. Dane dotyczące jego skuteczności i bezpieczeństwa u dzieci z chłoniakiem nieziarniczym z dojrzałych komórek B o wysokim stopniu złośliwości są ograniczone.

Metody. Przeprowadzono otwarte, międzynarodowe badanie III fazy z randomizacją, z udziałem chorych w wieku poniżej 18 lat na chłoniaka nieziarniczego z dojrzałych komórek B z grupy wysokiego ryzyka (stadium III z podwyższonym poziomem dehydrogenazy mleczanowej lub stadium IV) lub ostrą białaczką. W badaniu porównano dodanie sześciu dawek rytuksymabu do standardowej chemioterapii LMB (*lymphome malin de Burkitt*) z samą standardową chemioterapią LMB. Pierwszorzędownym punktem końcowym był czas przeżycia wolnego od zdarzeń. Oceniono również czas przeżycia całkowitego i działania niepożądane.

Wyniki. W analizie uwzględniono dane 328 chorych poddanych randomizacji (164 w każdej grupie); u 85,7% rozpoznano chłoniaka Burkitta. Mediana czasu obserwacji wynosiła 39,9

miesiąca. Zdarzenia obserwowano u 10 chorych w grupie rytuksymab-chemioterapia i 28 w grupie chemioterapii. Przeżycie wolne od zdarzeń po 3 latach wyniosło 93,9% (95% przedział ufności [CI] 89,1–96,7) w grupie otrzymującej rytuksymab z chemioterapią i 82,3% (95% CI 75,7–87,5) w grupie poddanej wyłącznie chemioterapii (współczynnik ryzyka wystąpienia choroby pierwotnie odpornej na leczenie, pierwszej progresji, nawrotu po odpowiedzi, zgonu z jakiegokolwiek przyczyny lub wystąpienia drugiego nowotworu wyniósł 0,32; 95% CI, 0,15–0,66; jednostronne $p = 0,00096$, [poziom znamienności wymagany dla tej analizy]). Zmarło 8 chorych z grupy rytuksymab-chemioterapia (4 zgony związane z chorobą, 3 związane z leczeniem, 1 z powodu drugiego nowotworu) oraz 20 osób z grupy kontrolnej (17 zgonów związanych z chorobą, 3 związane z leczeniem; współczynnik ryzyka: 0,36; 95% CI 0,16–0,82). Udział ostrych działań niepożądanych stopnia 4. lub wyższego po wstępnym leczeniu (prefaza) wyniósł 33,3% w grupie rytuksymabu z chemioterapią i 24,2% w grupie chemioterapii ($p = 0,07$); były to głównie: gorączka neutropeniczna i zakażenia. Około dwa razy więcej chorych w grupie rytuksymab-chemioterapia niż w grupie poddawanej wyłącznie chemioterapii miało niskie stężenie IgG rok po włączeniu do badania.

Wnioski. Rytuksymab dodany do standardowej chemioterapii LMB znacznie wydłużył czas wolny od zdarzeń i czas całkowitego przeżycia u dzieci i młodzieży z chłoniakiem nieziarniczym z dojrzałych komórek B o wysokim stopniu złośliwości. Leczenie rytuksymabem wiązało się z częstszym występowaniem hipogammaglobulinemii i potencjalnie większą liczbą zakażeń.

Olaparib for metastatic castration-resistant prostate cancer

de Bono J., Mateo J., Fizazi K. i wsp.

N. Engl. J. Med. 2020; 382: 2091–2102

U chorych na raka gruczołu krokowego i inne nowotwory występowanie licznych zmian związanych z utratą funkcji genów biorących udział w naprawie DNA, w tym naprawie w mechanizmie rekombinacji homologicznej, wiąże się z odpowiedzią na leki hamujące polimerazę poli(adenozynodifosforano-rybozy) – PARP.

Metody. Przeprowadzono otwarte badanie III fazy z randomizacją oceniające inhibitor PARP, olaparib, u chorych na rozsiały raka gruczołu krokowego opornego na kastrację, u których wystąpiła progresja choroby podczas otrzymywania nowego leku hormonalnego (np. enzalutamidu lub abirateronu). U wszystkich mężczyzn zakwalifikowanych do badania występowała zmiana w określonych wcześniej genach odgrywających bezpośrednią lub pośrednią rolę w naprawie DNA na drodze rekombinacji homologicznej. Grupę A stanowiło 245 chorych z co najmniej jedną zmianą w *BRCA1*, *BRCA2* lub *ATM*; grupę B – 142 chorych z zmianą w którymkolwiek z 12 innych wstępnie określonych genów, prospektywnie i centralnie oce-

nionych w tkance nowotworu. Chorzy byli losowo przydzielani (w stosunku 2:1) do grupy otrzymującej olaparyb lub do grupy kontrolnej, w której stosowano leczenie wybrane przez lekarza. Pierwszorzędownym punktem końcowym był czas wolny od progresji oceniany w grupie A przez zaślepioną, niezależną, centralną komisję na podstawie obrazowania.

Wyniki. W grupie A czas wolny od progresji był znacznie dłuższy dla leczonych olaparybem w porównaniu z grupą kontrolnej (mediana 7,4 miesiąca vs. 3,6 miesiąca; współczynnik ryzyka progresji lub zgonu 0,34; 95% przedział ufności 0,25–0,47; $p < 0,001$). Zaobserwowano również znaczącą korzyść w odniesieniu do wskaźnika potwierdzonych obiektywnych odpowiedzi i czasu do progresji bólu. Mediana czasu całkowitego przeżycia w grupie A wyniosła 18,5 miesiąca w grupie olaparybu i 15,1 miesiąca w grupie kontrolnej; 81% chorych w grupie kontrolnej, u których wystąpiła progresja było leczonych olaparybem. W całej grupie (A i B) zaobserwowano również znaczne wydłużenie czasu wolnego od progresji (ocenianego na podstawie obrazowania) u leczonych olaparybem. U chorych otrzymujących ten lek głównymi działaniami niepożądanymi były niedokrwistość i nudności.

Wnioski. U chorych na rozlanego raka gruczołu krokowego opornego na kastrację, u których doszło do progresji choroby podczas leczenia enzalutamidem lub abirateronem, i u których występują zmiany w genach odgrywających rolę w naprawie DNA na drodze rekombinacji homologicznej, stosowanie olaparybu prowadziło do wydłużenia czasu wolnego do progresji oraz do poprawy parametrów odpowiedzi na leczenie w porównaniu z chorymi leczonymi enzalutamidem lub abirateronem.

Atezolizumab plus bevacizumab in unresectable hepatocellular carcinoma

Finn R.S, Qin S., Ikeda M. i wsp.

N. Engl. J. Med. 2020; 382: 1894–1905

W badaniu fazy Ib z udziałem chorych na nieoperacyjnego raka wątrobowokomórkowego uzyskano zachęcające wyniki dotyczące działania przeciwnowotworowego i bezpieczeństwa stosowania atezolizumabu w skojarzeniu z bewacyzumabem

Metody. W globalnym, otwartym badaniu III fazy chorzy na nieoperacyjnego raka wątrobowokomórkowego, którzy wcześniej nie otrzymywali leczenia systemowego, zostali losowo przydzieleni w stosunku 2:1 do grupy otrzymującej atezolizumab z bewacyzumabem lub sorafenib. Leczenie prowadzono do czasu wystąpienia nieakceptowalnych działań niepożądanych lub braku korzyści klinicznej. Punktami końcowymi były: czas całkowitego przeżycia oraz czas wolny od progresji oceniane zgodnie z intencją leczenia w niezależnej placówce, zgodnie z kryteriami oceny odpowiedzi w guzach litych, wersja 1.1 (RECIST 1.1).

Wyniki. Zgodnie z intencją leczenia oceniono dane 336 chorych z grupy atezolizumab-bewacyzumab i 165 chorych z grupy sorafenibu. W chwili pierwotnej analizy (29 sierpnia 2019 r.) współczynnik ryzyka zgonu dla atezolizumabu i bewacyzumabu w porównaniu z sorafenibem wyniósł 0,58 (95% przedział ufności [CI], 0,42–0,79; $p < 0,001$). Udział 12-miesięcznych przeżyć całkowitych stanowił 67,2% (95% CI 61,3–73,1) dla leczonych atezolizumabem w połączeniu z bewacyzumabem i 54,6% (95% CI, 45,2–64,0) wśród leczonych sorafenibem. Mediana czasu wolnego od progresji wyniosła 6,8 miesiąca (95% CI 5,7–8,3) i 4,3 miesiąca (95% CI 4,0–5,6) w odpowiednich grupach (współczynnik ryzyka dla progresji choroby lub zgonu 0,59; 95% CI 0,47–0,76; $p < 0,001$). Działania niepożądane 3. lub 4. stopnia wystąpiły u 56,5% spośród 329 chorych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę atezolizumabu i bewacyzumabu oraz u 55,1% spośród 156 chorych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę sorafenibu. Nadciśnienie 3. lub 4. stopnia odnotowano u 15,2% chorych leczonych atezolizumabem w połączeniu z bewacyzumabem; jednakże inne działania niepożądane o wysokim stopniu nasilenia były rzadkie.

Wnioski. U chorych na nieoperacyjnego raka wątrobowokomórkowego atezolizumab w skojarzeniu z bewacyzumabem wiązał się z wydłużeniem czasu przeżycia całkowitego i czasu wolnego od progresji w porównaniu z sorafenibem.

Atezolizumab, vemurafenib, and cobimetinib as first-line treatment for unresectable advanced BRAF^{V600} mutation-positive melanoma (IMspire150): primary analysis of the randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial

Gutzmer R., Stroyakovskiy D., Gogas H. i wsp.

Lancet. 2020; 395: 1835–1844

Celem badania IMspire150 była ocena skuteczności skojarzonego leczenia inhibitorami BRAF i MEK oraz immunologicznych punktów kontrolnych u chorych na zaawansowanego lub rozlanego czerniaka z mutacją *BRAF* V600 w pierwszej linii leczenia.

Metody. Podwójnie zaślepione, kontrolowane placebo badanie III fazy z losowym bodorem chorych przeprowadzono w 112 ośrodkach w 20 krajach. Chorzy na nieoperacyjnego czerniaka z mutacją *BRAF* V600 w stadium IIIc–IV przydzielono losowo (1:1) do leczenia w 28-dniowych cyklach atezolizumabem, vemurafenibem i kobimetynibem lub do leczenia vemurafenibem z kobimetynibem w połączeniu z placebo (grupa kontrolna). W 1. cyklu wszyscy chorzy otrzymywali tylko vemurafenib i kobimetynib; atezolizumab i placebo były dodawane od 2. cyklu. Randomizację stratyfikowano według stężenia dehydrogenazy mleczanowej i regionu geograficznego. Głównym punktem końcowym był czas wolny od progresji

ocenią przez badacza. Badanie jest w toku, ale nie prowadzi już rekrutacji chorych.

Wyniki. Od 13 stycznia 2017 roku do 26 kwietnia 2018 roku 777 chorych poddano badaniu przesiewowemu, a 514 włączono i przydzielono losowo do leczenia z udziałem atezolizumabu ($n = 256$) lub do grupy kontrolnej ($n = 258$). Po obserwacji, której mediana wyniosła 18,9 miesiąca (IQR 10,4–23,8) czas wolny od progresji w ocenie badacza był znamienne dłuższy wśród leczonych z użyciem atezolizumabu w porównaniu z chorymi z grupy kontrolnej (15,1 vs. 10,6 miesięcy; współczynnik ryzyka [HR] 0,88; 95% CI 0,63–0,97; $p = 0,025$). Częstymi zdarzeniami niepożądanymi związanymi z leczeniem (>30%) wśród leczonych atezolizumabem i w grupie kontrolnej było zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatynowej we krwi (51,3% vs. 44,8%), biegunka (42,2% vs. 46,6%), wysypka (40,9% w obu grupach), bóle stawów (39,1% vs. 28,1%), gorączka (38,7% vs. 26,0%), wzrost stężenia aminotransferazy alaninowej (33,9% vs. 22,8%) oraz wzrost stężenia lipazy (32,2% w porównaniu z 27,4%); 13% chorych wśród leczonych z użyciem atezolizumabu i 16% w grupie kontrolnej przerwało całe leczenie z powodu działań niepożądanych.

Wnioski. Dodanie atezolizumabu do leczenia celowanego z wemurafenibem i kobimetynibem było bezpieczne i dobrze tolerowane oraz znacząco wydłużyło czas wolny od progresji u chorych na zaawansowanego czerniaka z mutacją *BRAF V600*.

Cancer prevention with aspirin in hereditary colorectal cancer (Lynch syndrome), 10-year follow-up and registry-based 20-year data in the CAPP2 study: a double-blind, randomised, placebo-controlled trial

Burn J., Sheth H., Elliott F. i wsp.

Lancet. 2020; 395:1855–1863

Zespół Lyncha wiąże się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia raka jelita grubego i innych nowotworów, zwłaszcza raka endometrium. W 2011 roku opublikowano odległe wyniki leczenia nowotworów (średni okres obserwacji 55,7 miesiący [SD 31,4]) wśród osób z zespołem Lyncha włączonych do badania z losowym dobozem, w którym porównywano codzienne podawanie kwasu acetylosalicylowego z podawaniem placebo. Przedstawiono dane po planowej 10-letniej obserwacji, umożliwiając ocenę długotrwałego wpływu regularnego przyjmowania kwasu acetylosalicylowego w tej grupie wysokiego ryzyka.

Metody. W podwójnie zaślepionym badaniu CAPP2-861 chorych z zespołem Lyncha z 43 ośrodków na całym świecie (707 [82%] z Europy, 112 [13%] z Australazji, 38 [4%] z Afryki i 4 [<1%] z Ameryki) przydzielono losowo do otrzymywania dziennie

600 mg kwasu acetylosalicylowego lub do grupy otrzymującej placebo. Dane dotyczące nowotworów były oceniane przez co najmniej 10 lat od włączenia do badania. Chorych z Anglii, Finlandii i Walii obserwowano do 20 lat. Pierwszorzędownym punktem końcowym był rozwój raka jelita grubego. Analizowano dane w grupie leczonej zgodnie z intencją leczenia oraz leczonej zgodnie z protokołem.

Wyniki. Od stycznia 1999 roku do marca 2005 roku 937 chorych z zespołem Lyncha (średni wiek 45 lat) kwalifikujących się do badania rozpoczęło leczenie. Spośród nich 861 zgodziło się na losowe przydzielenie do leczenia kwasem acetylosalicylowym lub placebo; 427 (50%) chorych otrzymywało kwas acetylosalicylowy a 434 (50%) placebo. Uczestników badania obserwowano przez średnio 10 lat (łącznie około 8500 osobolat). U 40 spośród 427 chorych (9%) leczonych kwasem acetylosalicylowym wystąpił rak jelita grubego w porównaniu z 58 spośród 434 chorych (13%), którzy otrzymali placebo. Analiza proporcjonalnego ryzyka Coxa w grupie zgodnej z intencją leczenia wykazała znamienne zmniejszony współczynnik ryzyka (HR) wynoszący 0,65 (95% CI 0,43–0,97; $p = 0,035$) w grupie leczonych kwasem acetylosalicylowym w porównaniu z osobami stosującymi placebo, a współczynnik zapadalności wyniósł 0,88 (0,39–0,87; $p = 0,0085$). W grupie leczonej zgodnie z protokołem, ograniczonej do 509 osób poddanych 2-letniej interwencji, HR wyniósł 0,56 (0,34–0,91; $p = 0,019$), a współczynnik zapadalności 0,50 (0,31–0,82; $p = 0,0057$). Nowotwory związane z zespołem Lyncha, inne niż rak okrężnicy i odbytnicy, wystąpiły u 36 chorych leczonych kwasem acetylosalicylowym i u 36 otrzymujących placebo. Nie stwierdzono różnic między grupami w odniesieniu do rozwoju innych nowotworów niż rak jelita grubego, zarówno w analizie zgodnej z intencją leczenia, jak i zgodnej z protokołem. Dla wszystkich nowotworów związanych z zespołem Lyncha, w analizie grupy leczonej zgodnie z intencją leczenia nie osiągnięto znamienności, ale w grupie leczonej zgodnie z protokołem wykazano znamienne zmniejszone ogólne ryzyko wśród leczonych kwasem acetylosalicylowym (HR = 0,63, 0,43–0,92; $p = 0,018$). Zdarzenia niepożądane podczas fazy interwencji były podobne w obu grupach. Nie zaobserwowano znamiennej różnicy w przyjmowaniu leku zgodnie z zaleceniem między grupami wśród chorych poddanych 2-letniej interwencji.

Wnioski. Wyniki badania potwierdzają zasadność profilaktyki raka jelita grubego za pomocą kwasu acetylosalicylowego wśród chorych z zespołem Lyncha.

Opracowali:

Anna Kowalczyk

Ewa Szutowicz-Zielińska

Krzysztof Konopa