

WWP1 gain-of-function Inactivation of PTEN in cancer predisposition

Lee Y.-R., Yehia L., Kishikawa T. i wsp.

N. Engl. J. Med. 2020; 382: 2103–2116

U chorych z zespołem odpryskowiaków związanych z mutacjami *PTEN* (*PTEN hamartoma tumor syndrome* – PHTS) występują mutacje zarodkowe w genie supresorowym kodującym fosfatazę i homologu tensyny (*PTEN*). Są one związane z dziedziczną predyspozycją do wielu typów nowotworów, w tym zespołu Cowden. U większości chorych z fenotypami związanymi z PHTS nie stwierdza się mutacji *PTEN*, ale wiadomo, że ligaza ubikwityny E3 WWP1 blokuje funkcję *PTEN*.

Metody. Do prospektywnego badania kohortowego prowadzonym od 2005 do 2015 roku włączono 431 chorych bez mutacji w genie *PTEN*, którzy spełniali przynajmniej złagodzone kryteria diagnostyczne International Cowden Consortium. Chorych oceniano pod kątem wariantów zarodkowych *WWP1*. Wykorzystano zestaw danych Cancer Genome Atlas (TCGA) jako reprezentatywny dla pozornie sporadycznych nowotworów oraz zestaw danych Exome Aggregation Consortium z wyłączeniem TCGA (non-TCGA ExAC) i noncancer Genome Aggregation Database (gnomAD) jako reprezentatywnych dla grupy kontrolnej bez rozpoznanego nowotworu. Stworzono zarówno modele *in vitro*, jak i mysie *in vivo*, aby funkcjonalnie scharakteryzować reprezentatywne warianty *WWP1*.

Wyniki. Istnienie zarodkowych wariantów *WWP1* po raz pierwszy stwierdzono w rodzinie bez mutacji *PTEN*, u której członków występowała niewielka liczba polipów i wczesne raki okrężnicy. Seria walidacji wykazała, że zarodkowe warianty *WWP1* wystąpiły u 5 spośród 126 niespokrewnionych chorych (4%) z niewielką liczbą polipów jako dominującym fenotypem. Zarodkowe warianty *WWP1*, szczególnie allele K740N i N745S, występowały częściej u chorych bez PHTS, u których stwierdzono sporadyczne nowotwory, w tym nowotwory związane z *PTEN* w TCGA (iloraz szans 1,5; 95% przedział ufności [*confidence interval* – CI] 1,1–2,1; $p = 0,01$). Wybrane warianty *WWP1* wiązały się ze wzmocnieniem funkcji, co prowadziło do nieprawidłowej aktywacji enzymatycznej z następczą inaktywacją *PTEN*, wyzwalając w ten sposób przekazywanie sygnału poprzez PI3K sprzyjającą pobudzeniu wzrostu komórek w modelach komórkowych i mysich.

Wnioski. W badaniu obejmującym chorych z zaburzeniami powodującymi predyspozycję do rozwoju wielu nowotworów złośliwych bez zarodkowej mutacji *PTEN*, potwierdzono

funkcję *WWP1* jako genu podatności na rozwój nowotworów poprzez bezpośrednią nieprawidłową regulację osi sygnałowej *PTEN*–*PI3K*.

Hypofractionated breast radiotherapy for 1 week versus 3 weeks (FAST-Forward): 5-year efficacy and late normal tissue effects results from a multicentre, non-inferiority, randomised, phase 3 trial

Brunt A.M., Haviland J.S., Wheatley D.A. i wsp.

Lancet, 2020; 395: 1613–1626

Celem badania był wybór 5-frakcyjnego schematu uzupełniającej radioterapii (realizowanej w ciągu jednego tygodnia u chorych poddanych zabiegowi operacyjnemu z powodu wczesnego raka piersi), który nie jest gorszy pod względem miejscowej skuteczności i jest tak bezpieczny, jak międzynarodowy standardowy schemat 15-frakcyjny. Przedstawiono wyniki 5-letniej obserwacji badania FAST-Forward.

Metody. Wieloośrodkowe badanie III fazy z losowym doborem chorych przeprowadzono w 97 szpitalach (w 47 ośrodkach radioterapii i 50 szpitalach kierujących) w Wielkiej Brytanii. Do badania włączano chore (w wieku co najmniej 18 lat) na inwazyjnego raka piersi (pT1–3, pN0–1, M0) po operacji oszczędzającej pierś lub po mastektomii. Chore przydzielano losowo do dawki 40 Gy w 15 frakcjach (podawane w ciągu 3 tygodni), 27 Gy w 5 frakcjach (w ciągu tygodnia) lub 26 Gy w 5 frakcjach (w ciągu tygodnia) podawanej na całą pierś lub ścianę klatki piersiowej. Przydział nie został zaślepiony ze względu na charakter interwencji. Pierwszorzędnym punktem końcowym był nawrót raka piersi po tej samej stronie. Przy założeniu udziału nawrotów 2% po 5 latach po dawce 40 Gy, równoważność została wstępnie określona jako $\leq 1,6\%$ dla schematów 5-frakcyjnych (krytyczny współczynnik ryzyka [*hazard ratio* – HR] 1,81). Odczyn popromienny ze strony tkanek zdrowych był oceniany przez lekarzy, przez chore i na podstawie zdjęć.

Wyniki. Od 24 listopada 2011 do 19 czerwca 2014 roku włączono do badania 4096 chorych z 97 ośrodków w Wielkiej Brytanii, spośród których u 1361 zastosowano dawki 40 Gy, u 1367 dawki 27 Gy a u 1368 dawki 26 Gy. Po obserwacji, dla której mediana czasu trwania wynosiła 71,5 miesiąca (IQR 71,3–71,7) nawrót stwierdzono u 79 chorych (31 w grupie 40 Gy, 27 w grupie 27 Gy i 21 w grupie 26 Gy); HR wyniósł 0,86 (95% CI 0,51–1,44) dla 27 Gy w 5 frakcjach i 0,67 (0,38–1,66)

dla 26 Gy w 5 frakcjach w porównaniu z otrzymującymi 40 Gy w 15 frakcjach. Udział nawrotów raka piersi po tej samej stronie w ciągu 5 lat wśród otrzymujących dawki 40 Gy wyniósł 2,1% (1,4–3,1); szacunkowe różnice bezwzględne wyniosły -0,3% (-1,0–0,9) dla 27 Gy w 5 frakcjach (prawdopodobieństwo błędnego przyjęcia gorszego schematu 5-frakcyjnego: $p = 0,0022$ vs 40 Gy w 15 frakcjach) i -0,7% (-1,3–0,3) dla 26 Gy w 5 frakcjach ($p = 0,0019$ vs 40 Gy w 15 frakcjach) w porównaniu z 40 Gy w 15 frakcjach. W ciągu 5 lat odczyn popromienny w obrębie piersi lub ściany klatki piersiowej, oceniony przez lekarza jako umiarkowany lub znaczny, stwierdzono u 98 spośród 986 (9,9%) chorych po 40 Gy, 155 spośród 1005 chorych (15,4%) po 27 Gy i 121 spośród 1020 chorych (11,9%) po 26 Gy. Iloraz szans we wszystkich ocenach lekarzy w okresie od 1 do 5 lat wyniósł 1,55 (95% CI 1,32–1,83, $p < 0,0001$) dla 27 Gy w 5 frakcjach i 1,12 (0,94–1,34, $p = 0,20$) dla 26 Gy w 5 frakcjach w porównaniu z 40 Gy w 15 frakcjach. Oceny chorych i zdjęć wykazały większe ryzyko uszkodzenia zdrowych tkanek po napromienianiu 27 Gy w porównaniu z 40 Gy, ale nie po 26 Gy w porównaniu z 40 Gy.

Wnioski. Uzupełniająca radioterapia w dawce 26 Gy w 5 frakcjach podawanych w ciągu tygodnia u chorych na raka piersi we wczesnym stadium po zabiegu operacyjnym nie jest gorsza od standardowej dawki 40 Gy w 15 frakcjach podawanej w ciągu 3 tygodni w odniesieniu do miejscowej skuteczności i jest równie bezpieczny pod względem wpływu na tkanki zdrowe w ciągu 5 lat.

Atezolizumab with or without chemotherapy in metastatic urothelial cancer (IMvigor130): a multicentre, randomised, placebo-controlled phase 3 trial

Galsky M.D., Arijia J..AA., Bamias A. i wsp.

Lancet, 2020; 395: 1547–1557

Leczenie atezolizumabem może wiązać się z uzyskaniem długotrwałej odpowiedzi u chorych na rozlanego raka z nabłonka dróg moczowych. Przedstawiono wyniki badania III fazy IMvigor130, w którym porównywano atezolizumab w połączeniu z chemioterapią zawierającą pochodną platyny lub bez chemioterapii z placebo w połączeniu z chemioterapią zawierającą pochodną platyny w 1. linii leczenia chorych na rozlanego raka z nabłonka dróg moczowych.

Metody. W badaniu III fazy wcześniej nieleczonych chorych (w wieku 18 lat lub starszych) na miejscowo zaawansowanego lub rozlanego raka z nabłonka dróg moczowych, z 221 ośrodków w 35 krajach, przydzielono losowo do leczenia atezolizumabem w skojarzeniu z chemioterapią z udziałem pochodnych platyny (grupa A), wyłącznie atezolizumabem (grupa B) lub do grupy stosującej placebo w połączeniu z chemioterapią z udziałem pochodnej platyny (grupa C). Chorzy otrzymywali gemcytabinę (1000 mg/m² w dniu 1. i 8. każdego

cyklu) z karboplatyną (pole pod krzywą 4,5 mg/ml/min) lub cisplatyną (70 mg/m² w 1. dniu każdego cyklu) w połączeniu z atezolizumabem (1200 mg dożylnie w 1. dniu każdego cyklu) lub placebo, podawane w 21-dniowych cyklach. Chorzy z grupy B otrzymywali 1200 mg atezolizumabu dożylnie w 1. dniu każdego 21-dniowego cyklu. Równorzędnymi pierwszorzędnymi punktami końcowymi skuteczności w grupie zgodnej z intencją leczenia były: czas wolny od progresji oceniany przez badacza (według kryteriów oceny odpowiedzi w guzach litych RECIST 1.1), czas całkowitego przeżycia (grupa A w porównaniu z grupą C) oraz czas całkowitego przeżycia (grupa B w porównaniu z grupą C), który miał być oceniony tylko wtedy, gdyby czas całkowitego przeżycia był dłuższy w grupie A w porównaniu z grupą C.

Wyniki. Od 15 lipca 2016 roku, do 20 lipca 2018 roku spośród 1213 chorych włączonych do badania 451 (37%) zostało losowo przydzielonych do grupy A, 362 (30%) do grupy B a 400 (33%) do grupy C. Mediana czasu obserwacji wyniosła 11,8 miesiąca (IQR 6,1–17,2) dla wszystkich chorych. W chwili końcowej analizy przeżycia wolnego od progresji i tymczasowej analizy przeżycia całkowitego (31 maja 2019 r.) mediana czasu wolnego od progresji w grupie zgodnej z intencją leczenia wyniosła 8,2 miesiąca (95% CI 6,5–8,3) w grupie A i 6,3 miesiące (6,2–7,0) w grupie C (stratyfikowany współczynnik ryzyka [HR] 0,82, 95% CI 0,70–0,96; jednostronny $p = 0,007$). Mediana czasu całkowitego przeżycia wyniosła 16,0 miesiące (13,9–18,9) w grupie A i 13,4 miesiąca (12,0–15,2) w grupie C (0,83, 0,69–1,00; jednostronne $p = 0,027$). Mediana czasu całkowitego przeżycia wyniosła 15,7 miesiące (13,1–17,8) w grupie B i 13,1 miesiąca (11,7–15,1) w grupie C (1,02; 0,83–1,24). Zdarzenia niepożądane, które doprowadziły do odstawienia jakiegokolwiek leku, wystąpiły u 156 chorych (34%) w grupie A, 22 chorych (6%) w grupie B i 132 (34%) chorych w grupie C.

U 50 chorych (11%) w grupie A, 21 chorych (6%) w grupie B i 27 chorych (7%) w grupie C wystąpiły zdarzenia niepożądane, które doprowadziły do przerwania leczenia atezolizumabem lub placebo.

Wyniki. Dołączenie atezolizumabu do chemioterapii zawierającej pochodne platyny w pierwszej linii leczenia wydłużyło czas wolny od progresji u chorych na rozlanego raka z nabłonka dróg moczowych. Profil bezpieczeństwa połączenia był zgodny z profilem obserwowanym dla poszczególnych leków. Wyniki przemawiają za stosowaniem atezolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią zawierającą pochodne platyny, a takie postępowanie może stanowić opcję leczenia 1. linii w tej grupie chorych.

Adjuvant nivolumab plus ipilimumab or nivolumab monotherapy versus placebo in patients with resected stage IV melanoma with no evidence of disease (IMMUNED): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial

Zimmer L., Livingstone E., Hassel J.C. i wsp.

Lancet, 2020; 395: 1558–1568

Niwolumab i ipilimumab, pojedynczo lub w skojarzeniu, są szeroko stosowane w leczeniu chorych na zaawansowanego, tj. nieoperacyjnego lub rozsianego, czerniaka. To kryterium wyklucza chorych na czerniaka w IV stopniu zaawansowania bez oznak choroby. Oceniono bezpieczeństwo i skuteczność uzupełniającego leczenia niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem lub niwolumabem w monoterapii w porównaniu z placebo w tej grupie chorych.

Metody. Przeprowadzono podwójnie zaślepienie badanie II fazy z grupą kontrolną otrzymującą placebo w 20 niemieckich akademickich ośrodkach medycznych. Do badania włączano chorych (w wieku 18–80 lat) na czerniaka w IV stopniu zaawansowania bez objawów choroby, po operacji lub radioterapii. Najważniejsze kryteria wykluczenia obejmowały: rozpoznanie czerniaka błony naczyniowej oka lub błony śluzowej, wcześniejsze leczenie inhibitorami punktów kontrolnych układu immunologicznego oraz wszelkie leczenie immunosupresyjne w ciągu 30 dni przed podaniem badanego leku. Chorych przydzielono losowo (1:1:1) do leczenia niwolumabem w połączeniu z ipilimumabem (niwolumab 1 mg/kg mc. dożylnie co 3 tygodnie w połączeniu z 4 dawkami ipilimumabu 3 mg/kg mc. podawanymi dożylnie co 3 tygodnie, a następnie niwolumab 3 mg/kg mc. co 2 tygodnie), do leczenia wyłącznie niwolumabem (niwolumab 3 mg/kg mc. dożylnie co 2 tygodnie w połączeniu z placebo odpowiadającym ipilimumabowi w tygodniach 1.–12.), lub do podwójnie dopasowanego placebo. Pierwszorzędownym punktem końcowym był czas wolny od nawrotu w grupie zgodnej z intencją leczenia. Przedstawiono wyniki wstępnie określonej okresowej analizy przeżycia wolnego od nawrotu po zgłoszeniu 90 zdarzeń.

Wyniki. Od 2 września 2015 roku do 20 listopada 2018 roku 167 chorych przydzielono losowo do leczenia niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem ($n = 56$), wyłącznie niwolumabem ($n = 59$) lub do grupy otrzymującej placebo ($n = 52$). W dniu 2 lipca 2019 roku, po obserwacji dla której mediana wynosiła 28,4 miesiąca (IQR 17,7–36,8) mediana czasu wolnego od nawrotu nie została osiągnięta w grupie leczonej niwolumabem z ipilimumabem, natomiast wśród leczonych niwolumabem wyniosła 12,4 miesiąca (95% CI 5,3–33,3), a w grupie placebo 6,4 miesiąca (3,3–9,6). Współczynnik ryzyka nawrotu dla leczonych niwolumabem w połączeniu z ipilimumabem wyniósł 0,23 (97,5% CI 0,12–0,45; $p < 0,0001$) w porównaniu z otrzymującymi placebo, a wśród leczonych niwolumabem 0,56 (0,33–0,94; $p = 0,011$) w porównaniu z placebo. Udział

rocznych przeżyć bez nawrotu wśród leczonych niwolumabem z ipilimumabem wyniósł 75% (95% CI 61,0–84,9), a 2-letnich – 70% (55,1–81,0), wśród leczonych niwolumabem odpowiednio 52% (38,1–63,9) i 42% (28,6–54,5), a w grupie placebo odpowiednio: 32% (19,8–45,3) i 14% (5,9–25,7). Udział zdarzeń niepożądanych 3.–4. stopnia związanych z leczeniem wyniósł 71% (95% CI 57–82) wśród leczonych niwolumabem i ipilimumabem oraz 27% (16–40) wśród leczonych niwolumabem. Związane z leczeniem zdarzenia niepożądane dowolnego stopnia doprowadziły do przerwania leczenia u 34 spośród 55 chorych (62%) wśród leczonych niwolumabem z ipilimumabem oraz u 7 spośród 56 chorych (13%) wśród leczonych wyłącznie niwolumabem. Zgłoszono trzy zgony z powodu zdarzeń niepożądanych, ale uznano je za niezwiązane z badanym leczeniem.

Wnioski. Uzupełniające leczenie niwolumabem w monoterapii lub w skojarzeniu z ipilimumabem znacząco wydłużało czas bez nawrotu chorych na czerniaka w stopniu IV bez objawów choroby w porównaniu z placebo. Odsetki związanych z leczeniem działań niepożądanych w stopniu 3.–4. w obu grupach aktywnego leczenia były wyższe niż wskaźniki zgłaszane we wcześniejszych badaniach przeprowadzonych wśród chorych na zaawansowanego czerniaka z mierzalną chorobą.

HPV vaccination and the risk of invasive cervical cancer

Lei J., Ploner A., Elfström K.M. i wsp.

N. Engl. J. ed., 2020; 383: 1340–1348

Wykazano skuteczność czterowalentnej szczepionki przeciwko wirusowi brodawczaka ludzkiego (*human papilloma virus* – HPV) w zapobieganiu zmianom w obrębie szyjki macicy wysokiego stopnia (*high-grade cervical lesions*). Brakuje danych pozwalających określić zależność pomiędzy szczepieniem czterowalentną szczepionką przeciw HPV a późniejszym ryzykiem rozwoju inwazyjnego raka szyjki macicy.

Metody. Wykorzystano ogólnokrajowe szwedzkie rejestry demograficzne i zdrowotne, aby zbadać otwartą grupę 1 672 983 dziewcząt i kobiet w wieku 10–30 lat, uwzględniając okres 2006–2017 roku. Oceniono związek pomiędzy szczepieniem przeciwko HPV a ryzykiem rozwoju inwazyjnego raka szyjki macicy, biorąc pod uwagę wiek, okres obserwacji, rok kalendarzowy, miejsce zamieszkania i cechy rodzicielskie, w tym wykształcenie, dochód gospodarstwa domowego, kraj urodzenia matki i historię choroby matki.

Wyniki. Oceniano zachorowalność na raka szyjki macicy wśród dziewcząt i kobiet do 31. roku życia. Raka szyjki macicy rozpoznano u 19 kobiet, które zostały zaszczepione czterowalentną szczepionką przeciwko HPV i u 538 kobiet, które nie były zaszczepione. Skumulowana zachorowalność na raka szyjki macicy wyniosła 47 na 100 000 osób wśród zaszczepionych kobiet i 94 na 100 000 osób wśród niezaszczepionych. Po uwzględn-

nieniu wieku w okresie obserwacji współczynnik zapadalności w grupie szczepionej wyniósł 0,51 (95% przedział ufności [CI] 0,32 do 0,82) w porównaniu z grupą niezaszczepioną. Po uwzględnieniu innych zmiennych współczynnik zapadalności wyniósł 0,37 (95% CI 0,21–0,57). Po uwzględnieniu wszystkich zmiennych towarzyszących współczynnik zapadalności wyniósł 0,12 (95% CI 0,00–0,34) wśród kobiet, które zostały zaszczepione przed 17. rokiem życia i 0,47 (95% CI 0,27–0,75) wśród kobiet zaszczepionych w wieku od 17 do 30 lat.

Wnioski. Wśród szwedzkich dziewcząt i kobiet w wieku 10–30 lat szczepienie czterowalentną szczepionką przeciwko HPV wiązało się ze znacznym zmniejszeniem populacyjnego ryzyka zachorowania na inwazyjnego raka szyjki macicy.

Atezolizumab for first-line treatment of PD-L1-selected patients with NSCLC

Herbst R.S., Giaccone G., de Marinis F. i wsp.
N. Engl. J. ed., 2020; 383: 1328–1339

Skuteczność i bezpieczeństwo atezolizumabu, przeciwciała monoklonalnego anty-PD-L1 (*programmed death ligand 1*), w leczeniu 1. linii chorych na rozlanego niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) z ekspresją PD-L1 w porównaniu ze stosowaniem chemioterapii zawierającej pochodne platyny, nie są znane.

Metody. Przeprowadzono otwarte badanie III fazy z udziałem chorych na rozlanego niepłaskonabłonkowego lub płaskonabłonkowego NDRP, którzy wcześniej nie zostali poddani chemioterapii, z ekspresją PD-L1 na co najmniej 1% komórek guza lub na co najmniej 1% naciekających guz komórek odpornościowych, ocenione w teście immunohistochemicznym SP142. Chorych przydzielano losowo w stosunku 1:1 do leczenia atezolizumabem lub do chemioterapii. Pierwszorzędownym punktem końcowym był czas całkowitego przeżycia oceniany zależnie od ekspresji PD-L1 wśród chorych przydzielonych leczenia, bez mutacji *EGFR* lub translokacji *ALK*. Wśród chorych bez zaburzeń *EGFR* i *ALK* czas całkowitego przeżycia i czas wolny od progresji oceniano również prospektywnie, w podgrupach określonych na podstawie wyników dwóch testów PD-L1, a także na podstawie obciążenia mutacjami guza w badaniu krwi.

Wyniki. Do badania włączono 572 chorych. W podgrupie chorych z guzami bez zaburzeń *EGFR* i *ALK*, z najwyższą ekspresją PD-L1 (205 chorych), mediana całkowitego czasu przeżycia była dłuższa o 7,1 miesiąca wśród leczonych atezolizumabem w porównaniu z poddanymi chemioterapii (20,2 miesiąca vs 13,1 miesiąca; współczynnik ryzyka zgonu 0,59; $p = 0,01$). Wśród wszystkich chorych ocenianych pod kątem bezpieczeństwa, zdarzenia niepożądane wystąpiły u 90,2% chorych leczonych atezolizumabem i 94,7% chorych poddanych chemioterapii, a zdarzenia niepożądane 3. lub 4. stopnia odpowiednio u 30,1% i 52,5% chorych. Czas prze-

życia całkowitego i wolnego od progresji był dłuższy wśród leczonych atezolizumabem w podgrupach z nowotworami z dużym obciążeniem mutacjami.

Wnioski. Leczenie atezolizumabem wiązało się ze znaczącym wydłużeniem czasu całkowitego przeżycia u chorych na NDRP z wysoką ekspresją PD-L1, niezależnie od typu histologicznego, w porównaniu z leczeniem za pomocą chemioterapii zawierającej pochodne platyny.

KRASG12C inhibition with sotorasib in advanced solid tumors

Hong D.S., Fakih M.G., Strickler J.H. i wsp.
N. Engl. J. ed., 2020; 383: 1207–1217

Nie zatwierdzono żadnego leczenia ukierunkowanego na mutacje *KRAS* w nowotworach. Mutacja *KRAS* p.G12C występuje u 13% chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) oraz u 1–3% chorych na raka jelita grubego i inne nowotwory. Sotorasib to mała cząsteczka, która wybiórczo i nieodwracalnie działa na *KRAS*G12C.

Metody. Przeprowadzono badanie I fazy z sotorasibem u chorych na zaawansowane guzy lite z mutacją *KRAS* p.G12C. Chorzy otrzymywali sotorasib doustnie raz dziennie. Głównym punktem końcowym było bezpieczeństwo stosowanego leczenia. Drugorzędowymi punktami końcowymi były farmakokinetyka i udział obiektywnych odpowiedzi, ocenionych według kryteriów oceny odpowiedzi w guzach litych (RECIST), wersja 1.1.

Wyniki. Do grupy z eskalacją i ekspansją dawki włączono 129 chorych (59 z NDRP, 42 chorych na raka jelita grubego i 28 na inne nowotwory). Mediana linii leczenia przeciwnowotworowego z powodu rozlanej choroby jakie wcześniej przeszli chorzy wyniosła 3 (zakres 0–11). Nie zaobserwowano niepożądanych działań ograniczających dawkę ani zgonów związanych z leczeniem. Łącznie u 73 chorych (56,6%) wystąpiły zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, w tym u 15 chorych (11,6%) miały one nasilenie 3. lub 4. stopnia. W podgrupie chorych na NDRP udział potwierdzonych obiektywnych odpowiedzi (całkowitych lub częściowych) wyniósł 32,2% (19 chorych), a kontroli choroby (odpowieź obiektywna lub stabilizacja choroby) 88,1% (52 chorych); mediana czasu wolnego od progresji wyniosła 6,3 miesiąca (zakres od 0,0+ do 14,9 [z + wskazującym, że wartość obejmuje dane chorych, które zostały ocenzone w chwili odcięcia danych]). W podgrupie chorych na raka jelita grubego udział potwierdzonych odpowiedzi wyniósł 7,1% (3 chorych), a kontroli choroby – 73,8% (31 chorych); mediana czasu wolnego od progresji wyniosła 4,0 miesiące (zakres od 0,0+ do 11,1+). Odpowiedzi obserwowano także u chorych na raka trzustki, trzonu macicy i wyrostka robaczkowego oraz czerniaka.

Wnioski. Sotorasib wykazał zachęcające działanie przeciwnowotworowe u wcześniej intensywnie leczonych chorych na zaawansowane guzy lite z mutacją *KRAS* p.G12C. Działania

niepożądane 3. lub 4. stopnia związane z leczeniem wystąpiły u 11,6% chorych.

Avelumab maintenance therapy for advanced or metastatic urothelial carcinoma

Powles T., Park S.H., Voog E. i wsp.

N. Engl. J. Med., 2020; 383: 1218–1230

Chemioterapia zawierająca pochodne platyny jest standardowym leczeniem 1. linii chorych na zaawansowanego raka z nabłonka dróg moczowych, ale przeżycie wolne od progresji i przeżycie całkowite są ograniczone, co wynika z rozwoju oporności na chemioterapię.

Metody. W badaniu III fazy chorych na nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego lub rozlanego raka z nabłonka dróg moczowych bez progresji po chemioterapii 1. linii (4–6 cykli gemcytabiny z cisplatyną lub karboplatiną) przydzielono losowo do wyłącznie najlepszego leczenia objawowego lub do takiego leczenia połączonego z podawaniem awelumabu. Pierwszorzędnym punktem końcowym był czas całkowitego przeżycia, oceniany u wszystkich chorych przydzielonych do leczenia (grupa ogólna) oraz wśród chorych z ekspresją PD-L1. Drugorzędowe punkty końcowe obejmowały przeżycie bez progresji choroby i bezpieczeństwo.

Wyniki. Wśród wszystkich 700 chorych przydzielonych do leczenia, dodanie w ramach leczenia podtrzymującego awelumabu do najlepszego leczenia objawowego znacząco wydłużyło czas całkowitego przeżycia w porównaniu z wyłącznym najlepszym leczeniem objawowym (grupa kontrolna). Udział rocznych całkowitych przeżyć wyniósł 71,3% wśród leczonych awelumabem i 58,4% w grupie kontrolnej (mediana całkowitego przeżycia 21,4 miesiąca vs 14,3 miesiąca; współczynnik ryzyka zgonu 0,69; 95% przedział ufności [CI] 0,56–0,86; $p = 0,001$). Awelumab również znacząco wydłużył czas całkowitego przeżycia wśród chorych z ekspresją PD-L1; udział rocznych całkowitych przeżyć wyniósł 79,1% wśród leczonych awelumabem i 60,4% w grupie kontrolnej (współczynnik ryzyka 0,56; 95% CI 0,40–0,79; $p < 0,001$). W całej grupie mediana czasu wolnego od progresji wynosiła 3,7 miesiąca wśród leczonych awelumabem i 2,0 miesiące w grupie kontrolnej (współczynnik ryzyka progresji lub zgonu 0,62; 95% CI 0,52–0,75) oraz odpowiednio 5,7 miesiąca i 2,1 miesiąca w grupie z dodatnim wynikiem PD-L1 (współczynnik ryzyka 0,56; 95% CI 0,43–0,73). Częstość występowania zdarzeń niepożądanych z jakiegokolwiek przyczyny wynosiła 98,0% wśród leczonych awelumabem i 77,7% w grupie kontrolnej; częstość działań niepożądanych w stopniu 3. lub wyższym wynosiła odpowiednio 47,4% i 25,2%.

Wnioski. Podtrzymujące leczenie awelumabem w połączeniu z najlepszym leczeniem objawowym znacząco wydłużyło czas całkowitego przeżycia chorych na raka z nabłonka dróg moczowych bez progresji po chemioterapii 1. linii w po-

równaniu ze stosowaniem wyłącznie najlepszego leczenia objawowego.

Survival with olaparib in metastatic castration-resistant prostate cancer

Hussain M., Mateo J., Fizazi K. i wsp.

N. Engl. J. Med., 2020; 383: 2345–2357

Zastosowanie olaparybu prowadziło do znacznie dłuższego czasu wolnego od progresji ocenianego na podstawie badań obrazowych wśród chorych na opornego na kastrację rozlanego raka gruczołu krokowego z zaburzeniami w genach naprawy rekombinacji homologicznej, z progresją choroby podczas poprzedniego leczenia przy użyciu leków hormonalnych nowej generacji, w porównaniu z użyciem enzalutamidu lub abirateronu. Przedstawiono wyniki końcowej analizy całkowitego przeżycia.

Metody. W otwartym badaniu III fazy chorych przydzielano losowo w stosunku 2:1 do grupy otrzymującej olaparyb (256 chorych) lub do grupy kontrolnej otrzymującej (wybrany przez lekarza) enzalutamid lub abirateron z prednizonem (131 chorych). Grupa A obejmowała 245 chorych z co najmniej jedną zmianą w *BRCA1*, *BRCA2* lub *ATM*, a grupa B obejmowała 142 chorych z co najmniej jedną zmianą w którymkolwiek z pozostałych 12 wstępnie określonych genów. Leczenie olaparybem było dozwolone po progresji choroby ocenionej w badaniach obrazowych (*cross-over*) u chorych spełniających określone kryteria. Czas całkowitego przeżycia w grupie A, kluczowy drugorzędowy punkt końcowy, analizowano za pomocą kontrolowanego alfa, stratyfikowanego testu log-rank z dojrzałością danych wynoszącą około 60%. Główne i inne kluczowe drugorzędowe punkty końcowe zostały przedstawione wcześniej.

Wyniki. Mediana czasu całkowitego przeżycia w grupie A wyniosła 19,1 miesiąca wśród leczonych olaparybem i 14,7 miesiąca w grupie kontrolnej (współczynnik ryzyka zgonu 0,69; 95% przedział ufności [CI] 0,50–0,97; $p = 0,02$). W grupie B mediana czasu przeżycia całkowitego wyniosła 14,1 miesiąca wśród leczonych olaparybem i 11,5 miesiąca w grupie kontrolnej. W całej grupie (grupy A i B) mediana czasu całkowitego przeżycia wyniosła odpowiednio 17,3 i 14,0 miesięcy. Ogółem 86 spośród 131 chorych (66%) w grupie kontrolnej otrzymało olaparyb po progresji (56 spośród 83 chorych [67%] w grupie A). Współczynniki ryzyka zgonu, z uwzględnieniem grupy leczzonej olaparybem w ramach *crossover*, wyniosły: 0,42 (95% CI 0,19–0,91) w grupie A, 0,83 (95% CI 0,11–5,98) w grupie B i 0,55 (95% CI 0,29–1,06) w całej grupie.

Wnioski. Czas całkowitego przeżycia u chorych na rozlanego raka gruczołu krokowego opornego na kastrację, z co najmniej jedną zmianą w genach *BRCA1*, *BRCA2* lub *ATM*, u których doszło do progresji choroby po wcześniejszym leczeniu hormonalnym nowej generacji, początkowo przydzielonych do leczenia olaparybem był znamienne dłuższy w porównaniu

z leczonymi enzalutamidem lub abirateronem z prednizonem, pomimo znacznego udziału późniejszego leczenia olaparybem chorych początkowo przydzielonych do grupy kontrolnej.

Osimertinib in resected *EGFR*-mutated non-small-cell lung cancer

Wu Y.-L., Tsuboi M., He J. i wsp.

N. Engl. J. Med., 2020; 383: 1711–1723

Ozymertynib stanowi standard leczenia chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) z mutacją *EGFR* (receptora naskórkowego czynnika wzrostu). Skuteczność i bezpieczeństwo ozymertynibu w leczeniu uzupełniającym nie są znane.

Metody. W podwójnie zaślepionym badaniu III fazy chorych na NDRP z mutacją *EGFR* po doszczętnej resekcji przydzielano losowo w stosunku 1:1 do grupy otrzymującej ozymertynib (80 mg raz dziennie) lub do grupy otrzymującej placebo przez 3 lata. Pierwszorzędowym punktem końcowym był czas wolny od choroby w stopniach zaawansowania od II do IIIA (według oceny badacza). Drugorzędowe punkty końcowe obejmowały: czas wolny od choroby w całej grupie chorych (w stopniu zaawansowania IB–IIIA), czas całkowitego przeżycia i bezpieczeństwo.

Wyniki. Do leczenia przydzielono losowo 682 chorych (339 do leczenia ozymertynibem i 343 do grupy otrzymującej placebo). Wśród chorych w stopniu zaawansowania II–IIIA udział 2-letnich przeżyć wolnych od nawrotu wyniósł 90% (95% przedział ufności [CI] 84–93) wśród leczonych ozymertynibem i 44% (95% CI 37–51) w grupie placebo; współczynnik ryzyka nawrotu choroby lub zgonu wyniósł 0,17; 99,06% CI 0,11–0,26; $p < 0,001$). W całej grupie udział 2-letnich przeżyć wolnych od choroby wyniósł 89% chorych wśród leczonych ozymertynibem (95% CI 85–92) i 52% w grupie placebo (95% CI 46–58); współczynnik ryzyka nawrotu choroby lub zgonu wyniósł 0,20; 99,12% CI 0,14–0,30; $p < 0,001$). Udział 2-letnich przeżyć bez przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym wyniósł 98% wśród leczonych ozymertynibem (95% CI 95–99) i 85% w grupie placebo (95% CI 80–89); współczynnik ryzyka nawrotu choroby lub zgonu wyniósł 0,18 (95% CI 0,10–0,33). Dane dotyczące całkowitego przeżycia były niedojrzałe; zmarło 29 chorych (9 wśród leczonych ozymertynibem i 20 w grupie placebo). Nie odnotowano żadnych nowych zdarzeń dotyczących bezpieczeństwa.

Wnioski. Czas wolny od choroby u leczonych ozymertynibem chorych na NDRP z mutacją *EGFR* w stopniu zaawansowania od IB–IIIA były znacznie dłuższe w porównaniu do otrzymujących placebo.

Five-year analysis of adjuvant dabrafenib plus trametinib in stage III melanoma

Dummer R., Hauschild A., Santinami M. i wsp.

N. Engl. J. ed., 2020; 383: 1139–1148

We wcześniej przedstawionej pierwotnej analizie badania III fazy, roczne uzupełniające leczenie dabrafenibem w skojarzeniu z trametynibem u chorych po usunięciu czerniaka w stadium III z mutacją *BRAF* V600E lub V600K wiązało się ze znacząco dłuższym czasem przeżycia bez nawrotu w porównaniu z chorymi otrzymującymi placebo. Aby potwierdzić korzyści w zakresie przeżycia bez nawrotu, potrzebne były dane z dłuższej obserwacji.

Metody. 870 chorych po usunięciu czerniaka w stadium III z mutacją *BRAF* V600E lub V600K przydzielono losowo do 12-miesięcznego leczenia dabrafenibem (w dawce 150 mg dwa razy dziennie) w połączeniu z trametynibem (2 mg raz dziennie) lub do stosowania placebo. Pierwszorzędowym punktem końcowym był czas przeżycia wolny od nawrotu czerniaka. Przedstawiono wyniki 5-letniego przeżycia wolnego od nawrotu i przeżycia bez odległych przerzutów jako miejsca pierwszego nawrotu. Czas całkowitego przeżycia nie był oceniany, ponieważ nie osiągnięto wymaganej liczby zdarzeń, aby uruchomić ostateczną analizę całkowitego przeżycia.

Wyniki. Minimalny czas obserwacji wynosił 59 miesięcy (mediana czasu obserwacji 60 miesięcy w grupie leczonej dabrafenibem z trametynibem i 58 miesięcy w grupie otrzymującej placebo). Po 5 latach udział przeżyć bez nawrotu choroby wynosił 52% (95% przedział ufności [CI] 48–58) wśród leczonych dabrafenibem z trametynibem i 36% (95% CI 32–41) w grupie placebo (współczynnik ryzyka nawrotu lub zgonu 0,51; 95% CI 0,42–0,61). Udział przeżyć bez odległych przerzutów wyniósł 65% (95% CI, 61–71) wśród leczonych dabrafenibem z trametynibem i 54% (95% CI, 49–60) w grupie placebo (współczynnik ryzyka dla odległych przerzutów lub zgonu 0,55, 95% CI 0,44–0,70). W okresie obserwacji nie odnotowano żadnych klinicznie znaczących różnic między grupami w częstości występowania lub ciężkości poważnych zdarzeń niepożądanych.

Wnioski. W 5-letnim okresie obserwacji badania III fazy z udziałem chorych po usunięciu czerniaka z mutacją *BRAF* V600E lub V600K w III stopniu zaawansowania, 12-miesięczne uzupełniające leczenie dabrafenibem w skojarzeniu z trametynibem wiązało się z dłuższym czasem przeżycia bez nawrotu lub odległych przerzutów w porównaniu z uzyskanym przez otrzymujących placebo, bez zwiększonego udziału działań niepożądanych.

Nonmetastatic, castration-resistant prostate cancer and survival with darolutamide

Fizazi K., Shore N., Tammela T.L. i wsp.

N. Engl. J. Med., 2020; 383: 1040–1049

Darolutamid jest strukturalnie odrębnym inhibitorem receptorów androgenowych, zatwierdzonym do leczenia opornego na kastrację raka gruczołu krokowego bez przerzutów. W planowanej pierwotnej analizie badania III fazy mediana czasu wolnego od przerzutów była znamienne dłuższa wśród leczonych darolutamidem (40,4 miesiąca) w porównaniu z przyjmującymi placebo (18,4 miesiąca). Dane do analizy całkowitego przeżycia były niedojrzałe w chwili pierwotnej analizy.

Metody. W podwójnie zaślepionym, kontrolowanym placebo badaniu 1509 mężczyzn kontynuujących blokadę androgenową przydzielono losowo, w stosunku 2:1, do leczenia darolutamidem (955 chorych) lub placebo (554 chorych). Po uzyskaniu korzystnych wyników pierwotnej analizy punktów końcowych odślepieno przydział do leczenia, a chorzy z grupy placebo mogli otrzymywać darolutamid. Podczas wcześniej określonej analizy końcowej, którą planowano przeprowadzić po wystąpieniu około 240 zgonów, oceniono całkowite przeżycie i wszystkie inne drugorzędowe punkty końcowe.

Wyniki. Mediana czasu obserwacji wynosiła 29,0 miesięcy. W chwili odśledzenia danych wszystkich 170 chorych, którzy nadal otrzymywali placebo, rozpoczęło leczenie darolutamidem; 137 chorych, którzy odstawili placebo przed odśledzeniem, otrzymało co najmniej jedno inne leczenie przedłużające czas przeżycia. Udział 3-letnich całkowitych przeżyć wyniósł 83% (95% przedział ufności [CI] 80–86) wśród leczonych darolutamidem i 77% (95% CI 72–81) w grupie placebo. Ryzyko zgonu było znacznie niższe, o 31%, wśród leczonych darolutamidem w porównaniu z grupą placebo (współczynnik ryzyka zgonu 0,69; 95% CI 0,53–0,88; $p = 0,003$). Darolutamid wiązał się również ze znamieną korzyścią w odniesieniu do wszystkich innych drugorzędowych punktów końcowych, w tym czasu do pierwszego objawowego zdarzenia kostnego i czasu do pierwszego zastosowania chemioterapii. Częstość występowania działań niepożądanych po rozpoczęciu leczenia była podobna w obu grupach; nie zaobserwowano żadnych nowych sygnałów dotyczących bezpieczeństwa.

Wnioski. Udział 3-letnich przeżyć wśród chorych na raka gruczołu krokowego opornego na kastrację bez przerzutów był znamienne wyższy wśród leczonych darolutamidem w porównaniu z grupą otrzymującą placebo. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych była podobna w obu grupach.

Capmatinib in MET Exon 14-mutated or MET-amplified non-small-cell lung cancer

Wolf J., Seto T., Han J.-Y. i wsp.

N. Engl. J. Med. 2020; 383: 944–957

Wśród chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) mutacje pomijające ekson 14. *MET* występują u 3–4%, a amplifikacje *MET* u 1–6%. Kapmatynib, wybiórczy inhibitor receptora *MET*, wykazał aktywność w modelach raka z różnymi typami aktywacji *MET*.

Metody. Przeprowadzono badanie II fazy z wieloma grupami oceniające kapmatynib u chorych na zaawansowanego NDRP z rozregulowaniem *MET*. Chorzy zostali przydzieleni do grup na podstawie wcześniejszych linii leczenia i rodzaju zaburzeń *MET* (mutacja z pominięciem eksonu 14. *MET* lub amplifikacja *MET* zależnie od liczby kopii genu w guzie). Chorzy otrzymywali kapmatynib (tabletki 400 mg) dwa razy na dobę. Pierwszorzędowym punktem końcowym była odpowiedź na leczenie (całkowita lub częściowa), a głównym drugorzędowym punktem końcowym – czas jej trwania; oba punkty końcowe były oceniane przez niezależną komisję weryfikacyjną, której członkowie nie znali przydziału do grup.

Wyniki. Łącznie do grup przydzielono 364 chorych. Wśród chorych na NDRP z mutacją z pominięciem 14. eksonu *MET*, odpowiedź stwierdzono u 41% (95% przedział ufności [CI] 29–53) spośród 69 chorych, którzy otrzymali wcześniej jedną lub dwie linie leczenia oraz u 68% (95% CI 48–84) spośród 28 chorych, którzy wcześniej nie byli leczeni; mediana czasu trwania odpowiedzi wynosiła odpowiednio 9,7 miesiąca (95% CI 5,6–13,0) i 12,6 miesiąca (95% CI 5,6–nie można było oszacować). Ograniczoną skuteczność obserwowano u wcześniej leczonych chorych z amplifikacją *MET* z liczbą kopii genu >10 (odpowiedź u 7 do 12% chorych). Wśród chorych z amplifikacją *MET* i liczbą kopii genu wynoszącą ≥ 10 odpowiedź stwierdzono u 29% (95% CI 19–41) wcześniej leczonych chorych i u 40% (95% CI 16–68) wcześniej niepoddanych leczeniu. Najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami niepożądanymi były obrzęki obwodowe (51%) i nudności (45%); zdarzenia te miały przeważnie stopień 1. lub 2.

Wnioski. Kapmatynib wykazywał znaczącą aktywność przeciwnowotworową u chorych na zaawansowanego NDRP z mutacją z pominięciem eksonu 14. *MET*, szczególnie u wcześniej nieleczonych chorych. Skuteczność leczenia zaawansowanego NDRP z amplifikacją *MET* była wyższa u chorych z dużą liczbą kopii genu w guzie w porównaniu z guzami z niską liczbą kopii genu. Głównymi działaniami toksycznymi były łagodne obrzęki obwodowe i nudności.

Efficacy of selpercatinib in *RET* fusion-positive non-small-cell lung cancer

Drilon A., Oxnard G.R., Tan D.S.W. i wsp.

N. Engl. J. Med. 2020; 383: 813–824

Fuzje *RET* są czynnikami onkogennymi w 1–2% niedrobnokomórkowych raków płuca (NDRP). Skuteczność i bezpieczeństwo wybiórczego hamowania *RET* u chorych na NDRP z fuzją *RET* są nieznane.

Metody. Do badania I/II fazy oceniającego leczenie selperkatynibem włączano chorych na zaawansowanego NDRP z fuzją *RET*, którzy wcześniej przeszli chemioterapię z udziałem pochodnych platyny oraz wcześniej nieleczonych. Pierwszorzędownym punktem końcowym była obiektywna odpowiedź (całkowita lub częściowa) określona przez niezależną komisję weryfikacyjną. Drugorzędowe punkty końcowe obejmowały: czas trwania odpowiedzi, czas wolny od progresji i bezpieczeństwo.

Wyniki. U pierwszych 105 kolejno włączonych chorych na NDRP z fuzją *RET*, którzy wcześniej przeszli co najmniej chemioterapię zawierającą związki platyny, udział obiektywnych odpowiedzi wyniósł 64% (95% przedział ufności [CI] 54–73). Mediana czasu trwania odpowiedzi wyniosła 17,5 miesiąca (95% CI 12,0–nie można było ocenić), a 63% odpowiedzi utrzymywało się przy medianie okresu obserwacji wynoszącej 12,1 miesiąca. Wśród 39 wcześniej nieleczonych chorych udział obiektywnych odpowiedzi wyniósł 85% (95% CI 70–94), a 90% odpowiedzi utrzymywało się po 6 miesiącach. Wśród 11 chorych z mierzalnymi przerzutami w obrębie ośrodkowego układu nerwowego w chwili włączenia do badania udział obiektywnych odpowiedzi wewnątrzczaszkowych wyniósł 91% (95% CI 59–100). Najczęstszymi działaniami niepożądanymi stopnia 3. lub wyższego były: nadciśnienie tętnicze (u 14% chorych), podwyższone stężenie aminotransferazy alaninowej (u 12%), podwyższone stężenie aminotransferazy asparaginowej (u 10%), hiponatremia (u 6%) i limfopenia (w 6%). Ogółem 12 spośród 531 chorych (2%) przerwało leczenie selperkatynibem z powodu zdarzenia niepożądanego związanego z lekiem.

Wnioski. Selperkatynib wykazywał trwałą skuteczność, w tym aktywność wewnątrzczaszkową, u chorych na NDRP z fuzją *RET*, którzy wcześniej zostali poddani chemioterapii z udziałem pochodnych platyny oraz u tych, którzy wcześniej nie byli leczeni, a odnotowane działania niepożądane miały niewielkie nasilenie.

Efficacy of selpercatinib in *RET*-altered thyroid cancers

Wirth L.J., Sherman E., Robinson B. i wsp.

N. Engl. J. Med., 2020; 383: 825–835

Mutacje *RET* występują w 70% raków rdzeniastych tarczycy, a fuzje *RET* występują rzadko w innych rakach tarczycy. Skuteczność i bezpieczeństwo wybiórczego hamowania *RET* u chorych na raka tarczycy z zaburzeniami *RET* są nieznane.

Metody. Do badania I/II fazy oceniającego selperkatynib włączano chorych na raka rdzeniastego tarczycy z mutacją *RET*, wcześniej leczonych wandetanibem lub kabozantynibem, lub nieleczonych, a także chorych na wcześniej leczonego raka tarczycy z fuzją *RET*. Pierwotnym punktem końcowym była obiektywna odpowiedź (całkowita lub częściowa) określona przez niezależną komisję weryfikacyjną. Drugorzędowe punkty końcowe obejmowały czas trwania odpowiedzi, czas wolny od progresji i bezpieczeństwo.

Wyniki. Wśród pierwszych 55 kolejno włączonych chorych na raka rdzeniastego tarczycy z mutacją *RET*, wcześniej leczonych wandetanibem, kabozantynibem lub oboma lekami, udział odpowiedzi wyniósł 69% (95% przedział ufności [CI] 55–81), a udział rocznych przeżyć bez progresji choroby 82% (95% CI 69–90). U 88 chorych na raka rdzeniastego tarczycy z mutacją *RET*, którzy nie otrzymywali wcześniej wandetanibu ani kabozantynibu udział odpowiedzi wyniósł 73% (95% CI 62–82), a udział rocznych przeżyć bez progresji wyniósł 92% (95% CI 82–97). U 19 chorych na wcześniej leczonego raka tarczycy z fuzją *RET* udział odpowiedzi wyniósł 79% (95% CI 54–94), a udział rocznych przeżyć bez progresji 64% (95% CI 37–82). Najczęstszymi działaniami niepożądanymi stopnia 3. lub wyższego były: nadciśnienie (u 21% chorych), podwyższone stężenie aminotransferazy alaninowej (u 11%), podwyższone stężenie aminotransferazy asparaginowej (u 9%), hiponatremia (u 8%) i biegunka (w 6%). Spośród wszystkich 531 leczonych chorych 12 (2%) przerwało leczenie selperkatynibem z powodu działań niepożądanych związanych z lekiem.

Wnioski. W badaniu I/II fazy selperkatynib wykazywał trwałą skuteczność u chorych na raka rdzeniastego tarczycy, leczonych wcześniej wandetanibem lub kabozantynibem lub wcześniej niepoddanych leczeniu. Odnotowane działania niepożądane miały głównie niewielkie nasilenie.

Opracowali:

Anna Kowalczyk

Ewa Szutowicz-Zielińska

Krzysztof Konopa