

Pirtobrutinib in relapsed or refractory B-cell malignancies (BRUIN): a phase 1/2 study

Shah N.N., Jurczak W., Chan Y Cheah C.Y. i wsp.

Lancet, 2021; 397: 892–901

Kowalencyjne inhibitory kinazy tyrozynowej Brutona (*Bruton's tyrosine kinase* – BTK) są skuteczne w leczeniu wielu nowotworów wywodzących się z limfocytów B, ale oparta na nich terapia jest często przerywana z powodu rozwoju oporności i nietolerancji leczenia. Oceniono bezpieczeństwo i skuteczność pirtobrutynibu (dawniej LOXO-305), wysoce selektywnego odwracalnego inhibitora BTK w tej grupie chorych.

Metody. Chorych na wcześniej leczone nowotwory z komórek B włączono do wielośrodkowego, otwartego badania I/II fazy, pierwszego z udziałem ludzi, oceniającego inhibitor BTK – pirtobrutynib. Pierwszorzędowym punktem końcowym była maksymalna tolerowana dawka (faza I) i całkowity udział odpowiedzi (*objective response rate* – ORR; faza II).

Wyniki. Pirtobrutynibem leczono 323 chorych, stosując siedem różnych dawek: 25 mg, 50 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg, 250 mg i 300 mg; lek w wybranej dawce podawano raz na dobę. Nie zaobserwowano toksyczności, która wpływałaby na ograniczenie dawki i nie osiągnięto maksymalnej tolerowanej dawki. Zalecana dawka w fazie II wynosiła 200 mg na dobę. Do działań niepożądanych, które wystąpiły u co najmniej 10% spośród 323 chorych należały: zmęczenie (u 65 chorych [20%]), biegunka (55 [17%]) i siniaki (42 [13%]). Najczęstszym zdarzeniem niepożądanym w stopniu 3. lub wyższym była neutropenia (32 [10%]). Nie stwierdzono zależności pomiędzy ekspozycją na pirtobrutynib a częstością działań niepożądanych 3. stopnia związanych z leczeniem. Nie obserwowano migotania ani trzepotania przedsionków 3. stopnia, a krwotok 3. stopnia obserwowano u jednego chorego po urazie mechanicznym. Pięciu chorych (1%) przerwało leczenie z powodu zdarzenia niepożądanego związanego z leczeniem. U 121 chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową (*chronic lymphocytic leukemia* – CLL) lub chłoniaka z małych limfocytów (*small lymphocytic lymphoma* – SLL), leczonych wcześniej kowalencyjnym inhibitorem BTK (mediana poprzednich linii leczenia: 4), u których można było ocenić skuteczność terapii, ORR wyniósł 62% (95% przedział ufności [*confidence interval* – CI] 53–71). Podobny ORR odnotowano w przypadku chorych na CLL z wcześniejszą opornością na inhibitor BTK (53 [67%] spośród 79), nietolerancją inhibitora BTK (22 [52%] spośród 42), z mutacją C481 BTK (17 [71%] spośród 24) i bez mutacji BTK (43 [66%] spośród 65). U 52 chorych na chłoniaka z komórek

plaszczka (*mantle cell lymphoma* – MCL), u których można było ocenić skuteczność postępowania, leczonych wcześniej kowalencyjnymi inhibitorami BTK, ORR wyniósł 52% (95% CI 38–66). Spośród 117 chorych na CLL, SLL lub MCL, u których wystąpiła odpowiedź, jedynie u ośmiu doszło do progresji.

Wnioski. Pirtobrutynib jest bezpieczny i aktywny w przypadku wielu nowotworów wywodzących się z komórek B, w tym u chorych wcześniej leczonych kowalencyjnymi inhibitorami BTK. Pirtobrutynib może zaspokoić rosnące zapotrzebowanie na alternatywne sposoby leczenia w tej grupie chorych.

Nivolumab plus cabozantinib versus sunitinib for advanced renal-cell carcinoma

Choueiri T.K., Powles T., Burotto M. i wsp.

N. Engl. J. Med., 2021; 384: 829–841

Skuteczność i bezpieczeństwo niwolumabu w skojarzeniu z kabozantynibem u chorych na wcześniej nieleczzonego rozsiazanego raka nerkowokomórkowego w porównaniu z sunitynibem nie są znane.

Metody. W otwartym badaniu III fazy przydzielono losowo dorosłych chorych na wcześniej nieleczzonego jasnokomórkowego, rozsiazanego raka nerkowokomórkowego do leczenia niwolumabem (240 mg co 2 tygodnie) w połączeniu z kabozantynibem (40 mg raz dziennie) lub do leczenia sunitynibem (50 mg raz na dobę przez 4 tygodnie w każdym 6-tygodniowym cyklu). Pierwszorzędowym punktem końcowym był czas wolny od progresji, określony w zaślepionej niezależnej ocenie centralnej. Drugorzędowe punkty końcowe obejmowały: czas całkowitego przeżycia, udział obiektywnych odpowiedzi określonych w niezależnym przeglądzie oraz bezpieczeństwo terapii. Jakość życia związana ze stanem zdrowia była eksploracyjnym punktem końcowym.

Wyniki. Ogółem 651 chorych przydzielono do leczenia niwolumabem w połączeniu z kabozantynibem (323 chorych) lub do przyjmowania sunitynibu (328 chorych). Po obserwacji, w której mediana całkowitego przeżycia wynosiła 18,1 miesiąca uzyskano medianę czasu przeżycia wolnego od progresji 16,6 miesiąca (95% przedział ufności [*confidence interval* – CI], 12,5–24,9) wśród leczonych niwolumabem z kabozantynibem oraz 8,3 miesiąca (95% CI, 7,0–9,7) wśród leczonych sunitynibem (współczynnik ryzyka progresji lub zgonu 0,51; 95% CI 0,41–0,64; $p < 0,001$). Udział 12-miesięcznych całkowitych przeżyć wyniósł 85,7% (95% CI 81,3–89,1) wśród leczonych niwolumabem z kabozantynibem oraz 75,6% (95% CI, 70,5–80,0)

wśród leczonych sunitynibem (współczynnik ryzyka zgonu 0,60; 98,89% CI 0,40–0,89; $p = 0,001$). Udział obiektywnych odpowiedzi wynosił 55,7% wśród otrzymujących niwolumab w skojarzeniu z kabozantynibem oraz 27,1% wśród leczonych sunitynibem ($p < 0,001$). Korzyści dotyczące skuteczności niwolumabu w połączeniu z kabozantynibem były spójne we wszystkich podgrupach. Zdarzenia niepożądane z dowolnej przyczyny stopnia 3. lub wyższego wystąpiły u 75,3% spośród 320 chorych otrzymujących niwolumab w skojarzeniu z kabozantynibem i u 70,6% spośród 320 chorych otrzymujących sunitynib. Ogółem u 19,7% chorych w grupie stosującej skojarzenie leków odstawiono co najmniej jeden z badanych leków z powodu zdarzeń niepożądanych, a u 5,6% przerwano podawanie obu leków. Chorzy zgłaszali lepszą jakość życia związaną ze stanem zdrowia podczas stosowania niwolumabu w skojarzeniu z kabozantynibem w porównaniu z sunitynibem.

Wnioski. Stosowanie niwolumabu w połączeniu z kabozantynibem wiązało się ze znaczącą korzyścią z zakresu czasu wolnego od progresji, czasu całkowitego przeżycia oraz udziału odpowiedzi na leczenie u chorych na wcześniej nieleczzonego zaawansowanego raka nerkowokomórkowego w porównaniu z leczeniem wyłącznie sunitynibem.

Enfortumab vedotin in previously treated advanced urothelial carcinoma

Powles T., Rosenberg J.E., Sonpavde G.P. i wsp.
N. Engl. J. Med., 2021; 384: 1125–1135

Czas przeżycia całkowitego chorych na zaawansowanego raka z nabłonka przejściowego dróg moczowych po chemioterapii zawierającej platynę i leczeniu inhibitorem receptora programowanej śmierci komórki 1 (PD-1) lub inhibitorem liganda dla receptora programowanej śmierci 1 (PD-L1) jest krótki.

Metody. Przeprowadzono ogólnosiłowe, otwarte badanie III fazy oceniające enfortumab wedotin w leczeniu chorych na miejscowo zaawansowanego lub rozlanego raka z nabłonka przejściowego dróg moczowych, po wcześniejszej chemioterapii zawierającej platynę, z progresją podczas lub po leczeniu inhibitorem PD-1 lub PD-L1. Chorych przydzielano losowo (w stosunku 1:1) do grupy otrzymującej enfortumab wedotin (w dawce 1,25 mg na kilogram masy ciała w 1., 8. i 15. dniu 28-dniowego cyklu) lub do chemioterapii wybranej przez badacza (docetaksel, paklitaksel lub winflunina w standardowych dawkach), w ramach której leki podawano w 1. dniu 21-dniowego cyklu. Pierwszorzędowym punktem końcowym był czas całkowitego przeżycia.

Wyniki. Ogółem 608 chorych przydzielono losowo do leczenia, w tym 301 – do leczenia enfortumabem wedotin, a 307 – do chemioterapii. Do 15 lipca 2020 roku stwierdzono 301 zgonów (134 wśród otrzymujących enfortumab wedotin i 167 wśród poddanych chemioterapii). W określonej analizie okresowej mediana czasu obserwacji wynosiła 11,1 miesiąca.

Czas całkowitego przeżycia był dłuższy wśród otrzymujących enfortumab wedotin w porównaniu z poddanymi chemioterapii (mediana czasu całkowitego przeżycia 12,88 vs 8,97 miesiąca; współczynnik ryzyka zgonu 0,70; 95% przedział ufności [confidence interval – CI] 0,56–0,89; $p = 0,001$). Czas wolny od progresji również był dłuższy dla otrzymujących enfortumab wedotin w porównaniu z poddanymi chemioterapii (mediana czasu wolnego od progresji 5,55 vs 3,71 miesiąca; współczynnik ryzyka progresji lub zgonu wynosił 0,62; 95% CI 0,51–0,75; $p < 0,001$). Częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem była podobna w obu grupach (93,9% wśród otrzymujących enfortumab wedotin i 91,8% w grupie poddanych chemioterapii); częstość występowania zdarzeń stopnia 3. lub wyższego również była podobna w obu grupach (odpowiednio 51,4% i 49,8%).

Wnioski. Enfortumab wedotin znacząco wydłużał czas przeżycia chorych na miejscowo zaawansowanego lub rozlanego raka z nabłonka przejściowego dróg moczowych, których wcześniej poddano leczeniu z użyciem pochodnej platyny i inhibitora PD-1 lub PD-L1 w porównaniu ze standardową chemioterapią.

Sacituzumab govitecan in metastatic triple-negative breast cancer

Bardia A., Hurvitz S.A., Tolaney S.M. i wsp.
N. Engl. J. Med., 2021; 384: 1529–1541

Rokowanie chorych na rozlanego potrójnie ujemnego raka piersi jest złe. Sacituzumab govitecan jest koniugatem przeciwciała–lek składającym się z przeciwciała skierowanego przeciw 2. antygenowi powierzchniowemu komórek trofoblastu (Trop-2), który ulega ekspresji w większości raków piersi, sprzężonego z SN-38 (inhibitorem topoizomazy I) za pomocą zastrzeżonego hydrolizowalnego łącznika.

Metody. W badaniu III fazy porównywano sacituzumab govitecan z jednolekową chemioterapią wybraną przez lekarza (erybulina, winorelbina, kapecytabina lub gemcytabina) u chorych na potrójnie ujemnego raka piersi, u których stwierdzono nawrót nowotworu lub oporność na leczenie. Pierwszorzędowym punktem końcowym był czas wolny od progresji (określony na podstawie zaślepionej niezależnej oceny centralnej) u chorych bez przerzutów w obrębie mózgu.

Wyniki. Ogółem 468 chorych bez przerzutów w mózgu przydzielono losowo do grupy otrzymującej sacituzumab govitecan (235 chorych) lub do grupy poddawanej chemioterapii (233 chorych). Mediana wieku wynosiła 54 lata; wszystkie chore były wcześniej leczone taksanami. Mediana czasu wolnego od progresji wyniosła 5,6 miesiąca (95% przedział ufności [confidence interval – CI] 4,3–6,3; 166 zdarzeń) wśród otrzymujących sacituzumab govitecan i 1,7 miesiąca (95% CI 1,5–2,6; 150 zdarzeń) wśród poddanych chemioterapii (współczynnik ryzyka progresji lub zgonu 0,41; 95% CI 0,32–0,52; $p < 0,001$). Mediana

czasu całkowitego przeżycia wyniosła 12,1 miesiąca (95% CI 10,7–14,0) wśród leczonych sacytuzumabem gowitekanem i 6,7 miesiąca (95% CI 5,8–7,7) wśród poddanych chemioterapii (współczynnik ryzyka zgonu 0,48; 95% CI 0,38–0,59; $p < 0,001$). Udział obiektywnych odpowiedzi wyniósł 35% po zastosowaniu sacytuzumabu gowitekanu i 5% po chemioterapii. Do najczęstszych związanych z leczeniem zdarzeń niepożądanych w stopniu 3. lub wyższym należały: neutropenia (51% w grupie otrzymującej sacytuzumab gowitekan i 33% wśród poddanych chemioterapii), leukopenia (odpowiednio: 10% i 5%), biegunka (odpowiednio: 10% i <1%), niedokrwistość (odpowiednio 8% i 5%) i gorączka neutropeniczna (odpowiednio: 6% i 2%). W każdej grupie odnotowano trzy zgony z powodu zdarzeń niepożądanych; uznano, że żaden zgon nie był związany z leczeniem sacytuzumabem gowitekanem.

Wnioski. Czas wolny od progresji i czas całkowitego przeżycia chorych na rozlanego potrójnie ujemnego raka piersi był znacząco dłuższy wśród leczonych sacytuzumabem gowitekanem w porównaniu z chorymi poddanymi jednolekowej chemioterapii. Podczas leczenia sacytuzumabem gowitekanem częściej dochodziło do zahamowania czynności szpiku kostnego i częściej stwierdzano biegunkę.

Transdermal oestradiol for androgen suppression in prostate cancer: long-term cardiovascular outcomes from the randomised Prostate Adenocarcinoma Transcutaneous Hormone (PATCH) trial programme

Langley R.E., Gilbert D.C., Duong T. i wsp.
Lancet, 2021; 397; 581–591

Zahamowanie androgenów jest głównym elementem leczenia raka gruczołu krokowego, ale powoduje znaczną długoterminową toksyczność. Przekaskórne podawanie estradiolu (tE2) pozwala na ominięcie metabolizmu wątrobowego pierwszego przejścia, co powinno ograniczyć toksyczność sercowo-naczyniową obserwowaną po doustnym podaniu estrogenów oraz zapobiec skutkom obniżenia stężenia estrogenów obserwowanym po stosowaniu agonistów hormonu uwalniającego hormon luteinizujący (LHRHa). Przedstawiono długoterminowe dane dotyczące układu sercowo-naczyniowego u chorych z badania Prostate Adenocarcinoma Transcutaneous Hormone (PATCH).

Metody. PATCH to ciągłe, wieloośrodkowe badanie II/III fazy z randomizacją prowadzone w 52 ośrodkach badawczych w Wielkiej Brytanii. Chorych na miejscowo zaawansowanego lub rozlanego raka gruczołu krokowego przydzielano losowo (w stosunku 1:2 od sierpnia 2007 r., a następnie w stosunku 1:1 od lutego 2011 r.) do przyjmowania LHRHa zgodnie

z miejscową praktyką lub do leczenia przy użyciu plastrów tE2 (cztery plastry 100 µg na dobę, zmieniane dwa razy w tygodniu, zmniejszane do trzech plastrów dwa razy w tygodniu po osiągnięciu kastracji po 4 tygodniach [określonej jako obniżenie aktywności testosteronu do $\leq 1,7$ nmol/l]). Chorych stratyfikowano według stopnia zaawansowania nowotworu, wieku, palenia tytoniu i występowania chorób serca w rodzinie. Głównym punktem końcowym analizy była chorobowość i umieralność z przyczyn sercowo-naczyniowych. Zdarzenia sercowo-naczyniowe, w tym niewydolność serca, ostry zespół wieńcowy, udar zakrzepowo-zatorowy i inne zdarzenia zakrzepowo-zatorowe, zostały potwierdzone przy użyciu wcześniej określonych kryteriów i danych źródłowych. Nagłe lub nieoczekiwane zgony przypisywano do kategorii sercowo-naczyniowej, jeśli dostępny był raport z sekcji zwłok potwierdzający tę przyczynę, oraz jako inne istotne zdarzenia, jeśli nie było żadnego raportu z sekcji zwłok. Badanie PATCH jest w toku, jest adaptacyjne.

Wyniki. Od 14 sierpnia 2007 roku do 30 lipca 2019 roku przydzielono losowo 1694 chorych do leczenia LHRHa ($n = 790$) lub plastrami tE2 ($n = 904$). Mediana czasu obserwacji wyniosła 3,9 (IQR 2,4–7,0) roku. Udział kastracji po miesiącu i po 3 miesiącach wyniósł (odpowiednio) 65% i 93% wśród chorych leczonych LHRHa oraz (odpowiednio) 83% i 93% wśród chorych leczonych tE2. U 145 chorych wystąpiło 157 zdarzeń spełniających predefiniowane kryteria sercowo-naczyniowe oraz 10 nagłych zgonów w przypadku których nie sporządzono raportu z sekcji zwłok (łącznie 167 zdarzeń u 153 chorych). U 26 spośród 1694 chorych (2%) wystąpiło śmiertelne zdarzenie sercowo-naczyniowe, w tym u 15 spośród 790 (2%) leczonych LHRHa i u 11 spośród 904 (1%) leczonych tE2. Czas do pierwszego zdarzenia sercowo-naczyniowego nie różnił się pomiędzy grupami (współczynnik ryzyka 1,11, 95% CI 0,80–1,53; $p = 0,54$ [w tym nagłe zgony bez raportu z sekcji zwłok]; 1,20, 0,86–1,68; $p = 0,29$ [tylko potwierdzona grupa]). Spośród 89 (34%) zdarzeń sercowo-naczyniowych u chorych leczonych tE2, 30 wystąpiło ponad 3 miesiące po odstawieniu tE2 lub zmianie na LHRHa. Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi były: ginekoma (wszystkie stopnie), którą stwierdzono u 279 spośród 730 chorych (38%), którzy otrzymali LHRHa w porównaniu z 690 spośród 807 chorych (86%), którzy otrzymali tE2 ($p < 0,0001$) i uderzenia gorąca (wszystkie stopnie) – odpowiednio u 628 chorych (86%), leczonych LHRHa w porównaniu z 280 (35%), wśród chorych leczonych tE2 ($p < 0,0001$).

Wnioski. Dane długoterminowe dotyczące porównania plastrów tE2 z LHRHa nie wskazują na różnicę między grupami w zakresie umieralności lub chorobowości z przyczyn sercowo-naczyniowych. W leczeniu raka gruczołu krokowego należy ponownie rozważyć podawanie estrogenów przekaskórnie w ramach supresji androgenów.

Cemiplimab monotherapy for first-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer with PD-L1 of at least 50%: a multicentre, open-label, global, phase 3, randomised, controlled trial

Sezer A., Kilickap S., Gümüş M. i wsp.

Lancet, 2021; 397: 592–604

Celem badania była ocena skuteczności cemiplimabu, inhibitora 1. receptora programowanej śmierci komórek w leczeniu pierwszej linii chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z ekspresją liganda dla 1. receptora programowanej śmierci komórki 1 (PD-L1) wynoszącą co najmniej 50%.

Metody. Wieloośrodkowe otwarte ogólnosiłowe badanie III fazy EMPOWER-Lung 1 prowadzono w 138 ośrodkach w 24 krajach. Kwalifikujących się chorych (w wieku ≥ 18 lat, z histologicznie lub cytologicznie potwierdzonym zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca, w stanie sprawności 0–1 według skali ECOG; osoby nigdy niepalące nie kwalifikowały się do leczenia) przydzielano losowo (1:1) do leczenia cemiplimabem w dawce 350 mg co 3 tygodnie lub do stosowania dwulekowej chemioterapii zawierającej pochodne platyny. Po progresji choroby zezwalano na przejście z grupy chemioterapii do leczenia cemiplimabem. Pierwszorzędownymi punktami końcowymi były: czas całkowitego przeżycia i czas wolny od progresji według zaślepionej niezależnej komisji oceniającej. Pierwszorzędowe punkty końcowe oceniano w grupie przydzielonej do leczenia oraz w określonej z góry grupie z ekspresją PD-L1 co najmniej 50% (zgodnie z prośbą US Food and Drug Administration skierowaną do sponsora). Zdarzenia niepożądane oceniano u wszystkich chorych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku. Badanie jest w toku.

Wyniki. Od 27 czerwca 2017 roku do 27 lutego 2020 roku włączono do badania 710 chorych (grupa wyłoniona zgodnie z zamiarem leczenia). W grupie 563 chorych z ekspresją PD-L1 wynoszącą co najmniej 50% mediana całkowitego przeżycia nie została osiągnięta (95% CI 17,9–niemożliwa do oceny) wśród leczonych cemiplimabem ($n = 283$) w porównaniu z 14,2 miesiąca (11,2–17,5) wśród poddanych chemioterapii ($n = 280$; współczynnik ryzyka [*hazard ratio* – HR] 0,57 [0,42–0,77]; $p = 0,0002$). Mediana czasu wolnego od progresji wyniosła 8,2 miesiąca (6,1–8,8) wśród leczonych cemiplimabem w porównaniu z 5,7 miesiąca (4,5–6,2) wśród poddanych chemioterapii (HR 0,54 [0,43–0,68]; $p < 0,0001$). Znamienne wydłużenie czasu całkowitego przeżycia i czasu wolnego od progresji obserwowano również wśród leczonych cemiplimabem w grupie zgodnej z zamiarem leczenia, pomimo wysokiego wskaźnika *cross-over* (74%). Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem 3.–4. stopnia wystąpiły u 98 spośród 355 chorych (28%) leczonych cemiplimabem i u 135 spośród 342 chorych (39%) poddanych chemioterapii.

Wnioski. Leczenie cemiplimabem znamienne wydłużyło czas całkowitego przeżycia i czas wolny od progresji u chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z ekspresją PD-L1 wynoszącą co najmniej 50% w porównaniu z chemioterapią, zapewniając potencjalną nową opcję leczenia dla tej grupy chorych.

First-line nivolumab plus ipilimumab in unresectable malignant pleural mesothelioma (CheckMate 743): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial

Baas P., Scherpereel A., Nowak A. i wsp.

Lancet, 2021; 397: 375–386

Leczenie systemowe stosowane u chorych na złośliwego międzybłoniaka opłucnej (MPM) jest ograniczone do chemioterapii, która wiąże się z umiarkowaną korzyścią w odniesieniu do przeżywalności, a wyniki leczenia pozostają złe. Nivolumab w połączeniu z ipilimumabem wykazuje kliniczną korzyść w przypadku innych nowotworów, w tym w pierwszej linii leczenia chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca. Założono, że ten schemat wydłuży czas całkowitego przeżycia chorych na MPM.

Metody. Otwarte badanie III fazy (CheckMate-743) z losowym doбором chorych przeprowadzono w 103 szpitalach w 21 krajach. Kryteriami włączenia był wiek powyżej 18 lat, brak wcześniejszego leczenia, histopatologicznie potwierdzony MPM oraz wynik oceny stanu ogólnego zgodnie z kryteriami ECOG wynoszący 0–1. Włączeni do badania chorzy byli losowo przydzielani (1:1) do stosowania nivolumabu (3 mg/kg mc. dożylnie co 2 tygodnie) z ipilimumabem (1 mg/kg mc. dożylnie co 6 tygodni) do 2 lat albo do grupy poddawanej chemioterapii opartej na związkach platyny i przyjmującej pemetreksed (pemetreksed [500 mg/m² dożylnie] w połączeniu z cisplatyną [75 mg/m² dożylnie] lub karboplatiną [powierzchnia pod krzywą stężenie-czas 5 mg/ml/min dożylnie] co 3 tygodnie – do 6 cykli. Pierwszorzędownym punktem końcowym był czas całkowitego przeżycia wszystkich chorych przydzielonych do leczenia oraz bezpieczeństwo chorych, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę leku.

Wyniki. Od 29 listopada 2016 roku do 28 kwietnia 2018 roku, spośród 713 chorych włączonych do badania, 605 przydzielono losowo do leczenia nivolumabem z ipilimumabem ($n = 303$) lub do stosowania chemioterapii ($n = 302$). W tych grupach 467 spośród 605 chorych (77%) stanowili mężczyźni o medianie wieku 69 lat (IQR 64–75). W analizie okresowej (średni czas obserwacji wyniósł 29,7 miesiąca [IQR 26,7–32,9]) nivolumab z ipilimumabem znacząco przedłużył całkowity czas przeżycia w porównaniu z chemioterapią (mediana czasu przeżycia 18,1 miesiąca [95% CI 16,8–21,4] i odpowiednio 14,1 miesiąca [12,4–16,2]; współczynnik ryzyka 0,74 [96,6% CI 0,60–0,91]; $p = 0,0020$). Udział 2-letnich przeżyć wyniósł 41% (95%

CI 35,1–46,5) wśród leczonych niwolumabem w połączeniu z ipilimumabem i 27% (21,9–32,4) wśród poddanych chemioterapii. Działania niepożądane związane z leczeniem w stopniu 3.–4. stwierdzono u 91 spośród 300 chorych (30%) leczonych niwolumabem z ipilimumabem i u 91 spośród 284 chorych (32%) poddanych chemioterapii. Trzy (1%) zgony związane z leczeniem stwierdzono w grupie leczonej niwolumabem i ipilimumabem (zapalenie płuc, zapalenie przełyku, niewydolność serca) i jeden (<1%) w grupie poddanej chemioterapii (mielosupresja).

Wnioski. Niwolumab z ipilimumabem znacząco wydłuża czas całkowitego przeżycia w porównaniu ze standardową chemioterapią, co przemawia za użyciem tego schematu w pierwszej linii leczenia, które zostało zaaprobowane w USA w październiku 2020 roku dla chorych na uprzednio nieleczonego MPM.

Breast cancer risk genes – association analysis in more than 113 000 women

Breast Cancer Association Consortium

N. Engl. J. Med., 2021; 384: 428–439

Badania genetyczne są szeroko stosowane w diagnostyce i leczeniu raka piersi, ale w odniesieniu do wielu genów dowody na związek zmian genetycznych z zachorowaniem na raka piersi są ograniczone, oszacowanie ryzyka jest nieprecyzyjne i brakuje wiarygodnej oceny ryzyka dla poszczególnych podtypów raka.

Metody. Użyto panelu 34 genów o możliwej czułości, aby przeprowadzić sekwencjonowanie w próbkach pobranych od 60 466 chorych na raka piersi oraz od 53 461 kobiet z grupy kontrolnej. W osobnej analizie dla wariantów przedwczesnego zakończenia translacji i dla wariantów zmiany sensu oszacowano iloraz szans dla raka piersi i jego podtypów. Oceniono związek wariantu zmiany sensu w odniesieniu do domeny i klasyfikacji chorobotwórczości.

Wyniki. Warianty przedwczesnego zakończenia translacji w 5 genach (*ATM*, *BRCA1*, *BRCA2*, *CHEK2* i *PALB2*) były związane z ryzykiem zachorowania na raka piersi ze znamiennością mniejszą niż 0,0001. Warianty przedwczesnego zakończenia w 4 genach (*BARD1*, *RAD51C*, *RAD51D* i *TP53*) były związane z ryzykiem zachorowania na raka piersi ze znamiennością mniejszą niż 0,05 i z prawdopodobieństwem wyniku fałszywie dodatniego według Bayesa mniejszym niż 0,05. Górna granica 95% przedziału ufności dla ilorazu szans dla raków piersi ogółem w przypadku wariantów przedwczesnego zakończenia translacji dla 19 spośród 25 pozostałych genów wynosiła mniej niż 0,02. Dla wariantów przedwczesnego zakończenia translacji w genach *ATM* i *CHEK2* iloraz szans był wyższy dla nowotworów hormonozależnych, dla wariantów przedwczesnego zakończenia translacji w genach *BARD1*, *BRCA1*, *BRCA2*, *PALB2*,

RAD51C i *RAD51D* iloraz szans był wyższy dla nowotworów nie-hormonozależnych. Warianty zmiany sensu (łącznie) dla genów *ATM*, *CHEK2* i *TP53* były związane z ryzykiem zachorowania na raka piersi ze znamiennością mniejszą niż 0,0001. Dla genów *BRCA1*, *BRCA2* i *TP53* warianty zmiany sensu, które mogłyby być uznane według standardowych kryteriów za chorobotwórcze były związane z podobnym ryzykiem zachorowania na raka piersi jak w przypadku wariantów przedwczesnego zakończenia translacji.

Wnioski. Wyniki tego badania wskazują, że geny związane z wariantami przedwczesnego zakończenia translacji mają największe znaczenie kliniczne i należy rozważyć ich włączenie w panelu badań stosowanych w poradnictwie genetycznym do oceny ryzyka zachorowania na raka piersi oraz oszacowania tego ryzyka.

A Population-based study of genes previously implicated in breast cancer

Hu C., Hart S., Gnanaolivu R.

N. Engl. J. Med., 2021; 384: 440–451

Szacowane ryzyko populacyjne wystąpienia raka piersi związanego z germinальnymi chorobotwórczymi wariantami genów jest potrzebne do oceny ryzyka i wyboru odpowiedniego postępowania u kobiet z dziedzicznym wariantem chorobotwórczym genu.

Metody. W populacyjnym badaniu *case-control* przeprowadzono sekwencjonowanie za pomocą wielogenowego panelu do określenia germinalnych wariantów chorobotwórczych w 28 genach predysponujących do wystąpienia raka u 32 247 chorych na raka piersi i 32 544 zdrowych kobiet z badań populacyjnych przeprowadzonych w centrum zajmującym się badaniem ryzyka wystąpienia raka (CARRIERS). Oceniono związek pomiędzy wariantami chorobotwórczymi w każdym genie a ryzykiem wystąpienia raka piersi.

Wyniki. Warianty chorobotwórcze w 12 genach związanych z wystąpieniem raka piersi wykryto u 5,03% chorych na raka piersi i 1,63% w grupie kontrolnej. Warianty chorobotwórcze w genach *BRCA1* i *BRCA2* były związane z wysokim ryzykiem rozwoju raka piersi z ilorazem szans 7,62 (95% przedział ufności [CI] 5,33–11,27) i odpowiednio 5,23 (95% CI, 4,09–6,77). Warianty chorobotwórcze w *PALB2* wiązały się z umiarkowanym ryzykiem (iloraz szans 3,83; 95% CI, 2,68–5,63). Warianty chorobotwórcze w *BARD1*, *RAD51C* i *RAD51D* wiązały się ze zwiększonym ryzykiem rozwoju raka nie-hormonozależnego oraz potrójnie ujemnego, natomiast warianty chorobotwórcze w *ATM*, *CDH1* i *CHEK2* wiązały się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia raka hormonozależnego. Warianty chorobotwórcze w potencjalnych 16 pozostałych genach, w tym wariant chorobotwórczy c.657_661del5 w genie *NBN* nie zwiększały ryzyka wystąpienia raka piersi.

Wnioski. Badanie pokazuje częstość i ryzyko wystąpienia raka piersi związanego z wariantami chorobotwórczymi w znanych genach predysponujących do wystąpienia raka piersi w populacji USA. Zebrane dane pozwalają na uzyskanie informacji na temat zakresu testowania i badań przesiewowych w kierunku wystąpienia raka piersi oraz mogą pomóc w klinicznym postępowaniu u kobiet z dziedzicznymi wariantami chorobotwórczymi tych genów.

Adjuvant Nivolumab in Resected Esophageal or Gastroesophageal Junction Cancer

Kelly R.J., Ajani J.A., Kuzdzal J. i wsp.

N. Engl. J. Med., 2021; 384: 1191–1203

Pomimo wysokiego ryzyka wystąpienia nawrotu choroby, dotychczas nie opracowano standardu uzupełniającego leczenia chorych na raka przełyku lub połączenia przełykowo-żołądkowego po indukcyjnej radiochemioterapii i leczeniu operacyjnym.

Metody. CheckMate-577 to wieloośrodkowe badanie kliniczne z randomizacją, prowadzone metodą podwójnie ślepej próby, z grupą kontrolną przyjmującą placebo, w którym oceniono skuteczność inhibitorów punktów kontrolnych w leczeniu uzupełniającym chorych na raka przełyku lub połączenia przełykowo-żołądkowego. Dorosłych, po resekcji R0 raka przełyku lub połączenia przełykowo-żołądkowego w stopniu II lub III, którzy przeszli indukcyjną radiochemioterapię z obecnością choroby resztkowej potwierdzonej w badaniu histopatologicznym po tym leczeniu, przydzielano losowo (w stosunku 2:1) do leczenia niwolumabem (240 mg co 2 tygodnie przez 16 tygodni, a następnie w dawce 480 mg co 4 tygodnie) lub do przyjmowania placebo. Maksymalny czas trwania leczenia wynosił rok. Pierwotnym punktem oceny był czas wolny od choroby.

Wyniki. Mediana czasu obserwacji wyniosła 24,4 miesiąca. Wśród 532 chorych otrzymujących niwolumab, mediana czasu wolnego od choroby wyniosła 22,4 miesiąca (95% CI 16,6–34,0) w porównaniu z 11,0 miesiąca (95% CI 8,3–14,3) wśród 262 chorych otrzymujących placebo (współczynnik ryzyka wystąpienia progresji choroby lub zgonu 0,69; 96,4% CI 0,56–0,86; $p < 0,001$). W zaplanowanej analizie w podgrupach zastosowanie niwolumabu wiązało się z poprawą przeżycia wolnego od choroby. Działania niepożądane w stopniu 3. i 4., które badacze ocenili jako mające związek z prowadzonym leczeniem wystąpiły u 71 z 532 chorych (13%) w grupie otrzymującej niwolumab oraz u 15 z 260 chorych (6%) w grupie otrzymującej placebo. Leczenie przerwano z powodu działań niepożądanych związanych z podawanym lekiem u 9% chorych leczonych niwolumabem i u 3% otrzymujących placebo.

Wnioski. Wśród leczonych operacyjnie chorych na raka przełyku lub połączenia przełykowo-żołądkowego po neoadiuwantowej radiochemioterapii czas przeżycia wolnego od choroby był znacząco dłuższy w grupie chorych leczonych niwolumabem w porównaniu z chorymi otrzymującymi placebo.

Lenvatinib plus Pembrolizumab or Everolimus for Advanced Renal Cell Carcinoma

Motzer R., Alekseev A., Rha S.-Y. i wsp.

N. Engl. J. Med., 2021; 384: 1289–1300

Lenwatinib w połączeniu z pembrolizumabem lub ewerolimusem wykazuje aktywność w leczeniu zaawansowanego raka nerkowokomórkowego. Skuteczność tych schematów w porównaniu z leczeniem sunitynibem nie jest dokładnie poznana.

Metody. W badaniu III fazy, chorych na zaawansowanego raka nerkowokomórkowego, dotychczas nieleczonych systemowo, przydzielano losowo (w stosunku 1:1:1) do leczenia lenwatinibem (20 mg doustnie raz dziennie) z pembrolizumabem (200 mg dożylnie raz na 3 tygodnie), lenwatinibem (18 mg doustnie raz dziennie) z ewerolimusem (5 mg doustnie raz dziennie) lub sunitynibem (50 mg doustnie raz dziennie, leczenie przez 4 tygodnie z 2-tygodniową przerwą). Pierwotnym punktem oceny był czas wolny od progresji choroby oceniany przez niezależną komisję według kryteriów (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) w wersji 1.1. Oceniono również czas przeżycia całkowitego oraz bezpieczeństwo leczenia.

Wyniki. Do badania włączono 1069 chorych, których przydzielono losowo do leczenia lenwatinibem z pembrolizumabem (355 chorych), lenwatinibem z ewerolimusem (357), lub sunitynibem (357). Czas wolny od progresji choroby był dłuższy w grupie leczonej lenwatinibem z pembrolizumabem niż sunitynibem – mediana, 23,9 vs. 9,2 miesiąca; współczynnik ryzyka progresji choroby lub zgonu 0,39; 95% CI 0,32–0,49; $p < 0,001$) był również dłuższy w grupie leczonej lenwatinibem z ewerolimusem niż sunitynibem (mediana 14,7 vs. 9,2 miesiąca; współczynnik ryzyka, 0,65; 95% CI, 0,53–0,80; $p < 0,001$). Czas przeżycia całkowitego był dłuższy w grupie leczonej lenwatinibem z pembrolizumabem niż sunitynibem (współczynnik ryzyka zgonu, 0,66; 95% CI, 0,49–0,88; $p = 0,005$) ale nie był dłuższy w grupie leczonej lenwatinibem z ewerolimusem niż sunitynibem (współczynnik ryzyka, 1,15; 95% CI, 0,88–1,50; $p = 0,30$). Działania niepożądane w stopniu 3. lub wyższym pojawiły się lub uległy zaostrzeniu w trakcie leczenia u 82,4% leczonych lenwatinibem z pembrolizumabem, 83,1% otrzymujących lenwatinib z ewerolimusem oraz 71,8% leczonych sunitynibem. Działaniami niepożądanymi w stopniu 3. lub wyższym, które wystąpiły u minimum 10% wszystkich chorych były nadciśnienie i bigunka oraz podwyższone stężenie lipazy.

Wnioski. Leczenie lenwatinibem z pembrolizumabem wiązało się ze znaczącym wydłużeniem czasu przeżycia wolnego od progresji choroby oraz czasu przeżycia całkowitego w porównaniu z leczeniem sunitynibem.

Anna Kowalczyk
Ewa Szutowicz-Zielińska
Magdalena Dróżka