

Idecabtagene vicleucel in relapsed and refractory multiple myeloma

Munshi N., Anderson L., Jr., Shah N. i wsp.

N. Engl. J. Med., 2021; 384: 705–716

Idecabtagene vicleucel (*ide-cel*, nazywany również bb2121), zawierający limfocyty T z chimerycznym receptorem antygenowym (*chimeric antigen receptor* – CAR), ukierunkowanym na dojrzewanie komórek B, wykazał kliniczną aktywność u chorych na nawrotowego lub opornego szpiczaka plazmocytoowego, bez niespodziewanych działań niepożądanych.

Metody. Do badania II fazy oceniającego skuteczność i bezpieczeństwo *ide-cel* włączono chorych na aktywnego nawrotowego lub opornego szpiczaka plazmocytoowego, po przynajmniej 3 liniach leczenia, w tym inhibitorem proteasomu, lekami immunomodulującymi i przeciwciałem anti-CD38. Chorzy otrzymali docelową dawkę *ide-cel* 150×10^6 do 450×10^6 CAR-dodatnich komórek T. Pierwszorzędowym punktem końcowym był udział odpowiedzi na leczenie (co najmniej częściowa odpowiedź), a drugorzędowym – udział całkowitych odpowiedzi.

Wyniki. *Ide-cel* otrzymało 128 spośród 140 chorych włączonych do badania. Po 13,3-miesięcznej medianie obserwacji u 94 spośród 128 chorych (73%) stwierdzono odpowiedź na leczenie, u 42 spośród 128 (33%) była to odpowiedź całkowita lub lepsza. Minimalnej choroby resztkowej (*minimal residual disease* – MRD) czyli $<10^{-5}$ komórek jądrowych) nie stwierdzono u 33 chorych, co odpowiadało 26% spośród 128 wszystkich chorych poddanych leczeniu i 79% spośród 42 chorych z odpowiedzią całkowitą lub lepszą. Mediana czasu wolnego od progresji wynosiła 8,8 miesiąca (95% przedział ufności [*confidence interval* – CI] 5,6–11,6). Do częstych działań niepożądanych należały: neutropenia u 117 chorych (91%), niedokrwistość u 89 (70%) i małopłytkowość u 81 (63%). Zespół uwalniania cytokin zaobserwowano u 107 chorych (84%), w tym u 7 (5%) miał on nasilenie 3. lub wyższego stopnia. Toksyczność neurologiczną stwierdzono u 23 chorych (18%), w tym u 4 chorych (3%) była ona w stopniu 3., nie wystąpiła toksyczność neurologiczna wyższego stopnia. Analiza kinetyki komórkowej potwierdziła obecność komórek CART u 29 spośród 49 chorych (59%) w 6. miesiącu i u 4 spośród 11 chorych (36%) w 12. miesiącu od podania leku.

Wnioski. Zastosowanie *Ide-cel* wiązało się z odpowiedzią na leczenie u większości chorych na nawrotowego lub opornego szpiczaka plazmocytoowego po kilku wcześniejszych liniach leczenia, w tym u 26% leczonych chorych nie stwierdzono

MRD. U większości chorych wystąpiła toksyczność 3. i 4. stopnia, głównie hematologiczna, oraz zespół uwalniania cytokin.

Genome sequencing as an alternative to cytogenetic analysis in myeloid cancers

Duncavage E., Schroeder M., O’Laughlin M. i wsp.

N. Engl. J. Med., 2021; 384: 924–935

Analiza genomu ma istotne znaczenie podczas oceny ryzyka u chorych na ostrą białaczkę szpikową (*acute myeloid leukemia* – AML) i zespół mielodysplastyczny (*myelodysplastic syndrome* – MDS). Sekwencjonowanie całego genomu mogłoby potencjalnie zastąpić standardowe sekwencjonowanie i badanie cytogenetyczne, ale jego dokładność, wykonalność i użyteczność kliniczna nie była dotychczas badana.

Metody. Przeprowadzono sekwencjonowanie całego genomu u 263 chorych na nowotwory mieloidalne, w tym u 235 posiadających wynik badania cytogenetycznego. Przygotowanie próbek, sekwencjonowanie i analizę mutacji dostosowano do istniejących wytycznych Europejskiej Sieci Białaczkowej (European Leukemia Network – ELN) w celu określenia ryzyka i zminimalizowano czas realizacji wymienionych procedur. Oceniono sekwencjonowanie całego genomu i porównano wyniki badania cytogenetycznego i celowanego sekwencjonowania.

Wyniki. Za pomocą sekwencjonowania całego genomu wykryto 40 translokacji i 91 zmienności liczby kopii, znalezionych wcześniej w badaniu cytogenetycznym. Dodatkowo u 40 spośród 235 chorych (17%) znaleziono nowe zaburzenia molekularne. Mediana czasu prospektywnego sekwencjonowania próbek uzyskanych od 117 chorych wynosiła 5 dni. Sekwencjonowanie dostarczyło nowych informacji genetycznych u 29 chorych (24,8%), a zmieniło grupę ryzyka u 19 (16,2%). Określona przez sekwencjonowanie genomu zamiast badania cytogenetycznego standardowa grupa ryzyka AML wiązała się z wynikami klinicznymi. Sekwencjonowania całego genomu użyto również do określenia ryzyka u chorych, u których wyniki badania cytogenetycznego nie były spójne z wynikami klinicznymi.

Wnioski. Sekwencjonowanie całego genomu zapewnia szybkie i dokładne profilowanie genomowe u chorych na AML i MDS. Takie sekwencjonowanie zapewnia również większe możliwości diagnostyczne niż badania cytogenetyczne i bardziej skuteczne różnicowanie na podstawie standardowych kategorii.

Vemurafenib plus rituximab in refractory or relapsed hairy-cell leukemia

Tiacci E., De Carolis L., Simonetti E., i wsp.

N. Engl. J. Med., 2021; 384: 1810–1823

Białaczka włochatokomórkowa (*hairy cell leukemia* – HCL) jest nowotworem z indolentnych C20-dodatnich komórek B, w którym znaczącą rolę odgrywa mutacja aktywująca kinazę *BRAF*V600E. W badaniach klinicznych zastosowanie doustnego inhibitora *BRAF*, celowanego na mutację *BRAF* V600E – wemurafenibu – prowadziło do odpowiedzi u 91% chorych na oporną lub nawrotową HCL, w tym u 35% do całkowitej odpowiedzi, ale po zakończeniu leczenia, mediana czasu wolnego od nawrotu wynosiła tylko 9 miesięcy.

Metody. W jednoośrodkowym badaniu II fazy oceniono bezpieczeństwo i skuteczność wemurafenibu (960 mg dwa razy dziennie przez 8 tygodni) z jednoczasowym lub sekwencyjnym stosowaniem rytuksymabu (375 mg/m²; 8 dawek przez 18 tygodni) u chorych na oporną lub nawrotową HCL. Pierwszorzędownym punktem końcowym był udział całkowitych odpowiedzi po zakończeniu leczenia.

Wyniki. Mediana poprzednich linii leczenia wyniosła 3. Wśród 30 chorych na HCL włączonych do badania, całkowitą odpowiedź stwierdzono u 26 (87%) w grupie zgodnej z zamiarem leczenia. Wszyscy chorzy na HCL oporną na chemioterapię (10 chorych) lub na rytuksymab (5) oraz poprzednio leczeni inhibitorami *BRAF* (7) uzyskali całkowitą odpowiedź. Mediana czasu do ustąpienia małopłytkowości wyniosła 2 tygodnie, a neutropenii – 4 tygodnie. U 17 spośród 26 chorych (65%), u których stwierdzono całkowitą odpowiedź, nie wykazano minimalnej choroby resztkowej (MRD). Po medianie obserwacji wynoszącej 37 miesięcy udział przeżyć wolnych od progresji wśród 30 chorych stanowił 78%, a wśród 26 chorych z odpowiedzią po medianie obserwacji 34 miesięcy – 85%. W analizie *post-hoc*, brak MRD i brak wcześniejszego leczenia inhibitorami *BRAF* wiązały się z dłuższym przeżyciem wolnym od nawrotu białaczki. Działania niepożądane, głównie w stopniu 1. i 2., były podobne do wcześniej opisywanych dla zastosowanych leków.

Wnioski. W małym badaniu, krótkie, wolne od chemioterapii, niemielotoksyczne leczenie wemurafenibem z rytuksymabem wiązało się z uzyskaniem trwałych całkowitych odpowiedzi u większości chorych na oporną lub nawrotową HCL.

[¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617 versus cabazitaxel in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (TheraP): a randomised, open-label, phase 2 trial

Hofman M.S., Emmett L., Sandhu S. i wsp.

Lancet, 2021; 397: 797–804

Swoisty błonowy antygen sterczowy (*prostate specific membrane antigen* – PSMA) znakowany lutetem 177 ([¹⁷⁷Lu]Lu-

-PSMA-617) to mała radioaktywnie znakowana cząsteczka, dostarczająca promieniowanie β do komórek z ekspresją antygenu błonowego swoistego dla gruczołu krokowego. Jest to bezpieczny i aktywny lek stosowany u chorych na rozsiały raka gruczołu krokowego opornego na kastrację. Celem badania było porównanie [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617 z kabazytaksem w tej grupie chorych.

Metody. Do wieloośrodkowego otwartego badania II fazy prowadzonego w 11 ośrodkach w Australii włączono chorych na rozsiały raka gruczołu krokowego opornego na kastrację, z odpowiednią czynnością nerek, szpiku kostnego i wątroby, w stopniu sprawności 0–2 według Eastern Cooperative Oncology Group, u których planowano podanie w kolejnej linii standardowego leczenia kabazytakselu. Dozwolone było wcześniejsze leczenie blokujące receptor androgenowy. Wykonywano badanie PET-TK z użyciem PSMA znakowanego galem [⁶⁸Ga-PSMA-11] i fluorodeoksyglukozą (¹⁸F-FDG). Kryterium włączenia do badania była potwierdzona w PET-PSMA obecność rozsianej choroby, a kryterium wyłączenia sprzeczne wyniki badań obrazowych (obecność zmian FDG-dodatnich i PSMA-ujemnych). Chorych przydzielano losowo (w stosunku 1:1) do leczenia [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617 (6,0–8,5 GBq dożylnie co 6 tygodni do 6 cykli) lub do leczenia kabazytaksem (20 mg/m² dożylnie co 3 tygodnie do 10 cykli). Pierwszorzędownym punktem końcowym było zmniejszenie stężenia antygenu swoistego dla gruczołu krokowego (*prostate-specific antigen* – PSA) o co najmniej 50% w stosunku do wartości wyjściowej.

Wyniki. Od 6 lutego 2018 roku do 3 września 2019 roku spośród 291 chorych poddanych badaniom przesiewowym PET włączono do badania 200 mężczyzn. Leczeniu poddano 98 spośród 99 (99%) losowo przydzielonych do [¹⁷⁷Lu]PSMA-617 oraz 85 spośród 101 (84%) losowo przydzielonych do leczenia kabazytaksem. Obniżenie stężenia PSA częściej obserwowano wśród leczonych [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617 w porównaniu z leczonymi kabazytaksem (65% vs. 37%; 66% vs. 37% w grupie zgodnej z zamiarem leczenia, różnica 29% [95% CI 16–42; p < 0,0001]; 66% vs. 44% w grupie zgodnej z protokołem, różnica 23% [9–37; p = 0,0016]). Zdarzenia niepożądane 3.–4. stopnia wystąpiły u 32 spośród 98 chorych (33%) leczonych [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617 w porównaniu z 45 spośród 85 (53%) leczonych kabazytaksem. Nie stwierdzono zgonów związanych ze stosowaniem [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617.

Wnioski. Użycie [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617 wiązało się z lepszą odpowiedzią wyrażoną stężeniem PSA i mniejszą liczbą zdarzeń niepożądanych 3. lub 4. stopnia u chorych na rozsiały raka gruczołu krokowego opornego na kastrację w porównaniu ze stosowaniem kabazytakselu. [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617 to nowa skuteczna opcja leczenia i potencjalna alternatywa dla kabazytakselu.

A comparison of sunitinib with cabozantinib, crizotinib, and savolitinib for treatment of advanced papillary renal cell carcinoma: a randomised, open-label, phase 2 trial

Pal S. K., Tangen C., Thompson I. M., Balzer-Haa's N. i wsp.
Lancet, 2021; 397: 695–703

Sygnalizacja *MET* (znanego również jako receptor czynnika wzrostu hepatocytów) jest ważnym czynnikiem rozwoju brodawkowego raka nerkowokomórkowego (*papillary renal cell carcinoma* – PRCC). Poszukując najlepszego sposobu leczenia chorych na PRCC, porównano istniejący standard – leczenie sunitynibem, z inhibitorami kinazy *MET*: kabozantynibem, kryzotynibem i sawolitynibem.

Metody. W otwartym badaniu II fazy prowadzonym w 65 ośrodkach w USA i Kanadzie chorych na rozlanego PRCC (w wieku co najmniej 18 lat) którzy przebyli co najmniej jedną linię leczenia (z wyłączeniem leków ukierunkowanych na czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego i *MET*) przydzielano losowo do jednej z 4 grup: otrzymujących sunitynib, kabozantynib, kryzotynib lub sawolitynib, ze stratyfikacją według wcześniejszego leczenia i podtypu PRCC. Wszystkie leki podawano doustnie: sunitynib 50 mg przez 4 tygodnie z 2-tygodniową przerwą (dozwolone zmniejszenie dawki do 37,5 mg i 25 mg), kabozantynib 60 mg dziennie (dozwolone zmniejszenia dawki do 40 mg i 20 mg), kryzotynib 250 mg dwa razy na dobę (dozwolone zmniejszenie do 200 mg dwa razy na dobę i 250 mg raz na dobę) oraz sawolitynib 600 mg na dobę (dozwolone zmniejszenia dawki do 400 mg i 200 mg). Pierwszorzędowym punktem końcowym był czas wolny od progresji (*progression-free survival* – PFS). Analizy przeprowadzono w grupie zgodnej z intencją do leczenia. Z analiz bezpieczeństwa wykluczono chorych, którzy nie otrzymali leczenia zgodnie z protokołem.

Wyniki. Od 5 kwietnia 2016 roku do 15 grudnia 2019 roku 152 chorych przydzielono losowo do leczenia; pięciu chorych nie spełniło kryteriów włączenia, toteż do analiz włączono 147 chorych. Przydział do grup z sawolitynibem (29 chorych) i kryzotynibem (28 chorych) został wstrzymany po wcześniej określonej analizie daremności, planowany nabór został zrealizowany zarówno dla grupy leczonej sunitynibem (46 chorych) i kabozantynibem (44 chorych). W grupie leczonej kabozantynibem PFS był dłuższy (mediana 9,0 miesiąca, 95% CI 6–12) niż w grupie sunitynibu (5,6 miesiąca, 3–7; współczynnik ryzyka progresji lub zgonu wynosił 0,60, [0,37–0,97]; jednostronne $p = 0,019$). Udział odpowiedzi wyniósł 23% dla leczonych kabozantynibem w porównaniu z 4% wśród leczonych sunitynibem (dwustronne $p = 0,010$). Sawolitynib i kryzotynib nie wydłużyły PFS w porównaniu z sunitynibem. Zdarzenia niepożądane 3. lub 4. stopnia wystąpiły u 31 spośród 45 (69%) otrzymujących sunitynib, u 32 spośród 45 (74%) otrzymujących kabozantynib, dziesięciu spośród 27 (37%) otrzymujących kryzotynib oraz 11 spośród 28 (39%) otrzymujących sawolitynib; w grupie leczonej

kabozantynibem wystąpiło jedno zdarzenie zakrzepowo-zatorowe stopnia 5.

Wnioski. Leczenie kabozantynibem znamienne wydłużyło PFS u chorych na rozlanego PRCC w porównaniu ze stosowaniem sunitynibu.

Adjuvant nivolumab versus placebo in muscle-invasive urothelial carcinoma

Bajorin D., Witjes J.A, Gschwend J.E. i wsp.
N. Engl. J. Med., 2021; 384: 2102–2114

Rola leczenia uzupełniającego u chorych na raka pęcherza moczowego naciekającego błonę mięśniową jest niejasna.

Metody. W wieloośrodkowym, podwójnie zaślepionym, badaniu III fazy z grupą kontrolną przeprowadzonym z udziałem chorych na raka pęcherza moczowego naciekającego błonę mięśniową po doszczętnym zabiegu operacyjnym, uczestników badania przydzielano losowo (w stosunku 1:1) do leczenia niwolumabem (240 mg dożylnie) lub placebo podawanych co 2 tygodnie do roku. Chorzy mogli być poddawani przedoperacyjnej chemioterapii opartej na cisplatynie. Pierwszorzędowym punktem końcowym było przeżycie wolne od choroby wśród wszystkich chorych (grupa zgodna z zamiarem leczenia) oraz wśród chorych z ekspresją co najmniej 1% liganda programowanej śmierci 1 (PDL-1). Drugorzędowym punktem końcowym był czas wolny od nawrotu poza układem moczowym.

Wyniki. Łącznie 353 chorych przydzielono do leczenia niwolumabem, a 356 do grupy otrzymującej placebo. Mediana przeżycia wolnego od choroby w grupie zgodnej z zamiarem leczenia wyniosła 20,8 miesiący (95% CI 16,5–27,6) wśród leczonych niwolumabem i 10,8 miesiący (95% CI 8,3–13,9) w grupie placebo. Udział 6-miesięcznych przeżyć wolnych od nawrotu wyniósł 74,9% wśród leczonych niwolumabem i 60,3% w grupie otrzymujących placebo (współczynnik ryzyka nawrotu lub zgonu 0,70; 98,22% CI 0,55–0,90; $p < 0,001$), a wśród chorych z ekspresją PDL-1 co najmniej 1% – odpowiednio 74,5% i 55,7% (współczynnik ryzyka 0,55; 98,72% CI 0,35–0,85; $p < 0,001$). Mediana przeżycia wolnego od nawrotu poza układem moczowym w grupie zgodnej z zamiarem leczenia wyniosła 22,9 miesiący (95% CI 19,2–33,4) wśród leczonych niwolumabem i 13,7 miesiący (95% CI 8,4–20,3) w grupie placebo. Udział 6-miesięcznych przeżyć bez nawrotu choroby poza układem moczowym wyniósł 77% dla leczonych niwolumabem i 62,7% w grupie otrzymującej placebo (współczynnik ryzyka nawrotu poza układem moczowym lub zgonu 0,72; 95% CI 0,59–0,89), a wśród chorych z ekspresją PDL-1 co najmniej 1% – odpowiednio 75,3% i 56,7% (współczynnik ryzyka 0,55; 95% CI 0,39–0,79). Działania niepożądane związane z leczeniem w stopniu 3. zaobserwowano u 17,9% chorych w grupie z niwolumabem i 7,2% w grupie placebo. Stwierdzono dwa zgony związane z zapaleniem płuc w przebiegu leczenia niwolumabem.

Wnioski. U chorych na raka pęcherza moczowego naciekającego błonę mięśniową po doszczętnym zabiegu operacyjnym przeżycie wolne od choroby było dłuższe wśród leczonych niwolumabem zarówno w grupie leczonej zgodnie z zamiarem leczenia, jak i u chorych z co najmniej 1% ekspresją PD-L1.

¹⁸F-fluciclovine-PET/CT imaging versus conventional imaging alone to guide postprostatectomy salvage radiotherapy for prostate cancer (EMPIRE-1): a single centre, open-label, phase 2/3 randomised controlled trial

Jani A., Schreiber E., Goyal S. i wsp.
Lancet, 2021; 397: 1895–1904

Obrazowanie molekularne jest coraz częściej wykorzystywane w podejmowaniu decyzji terapeutycznych i planowaniu leczenia raka gruczołu krokowego. Oceniono wpływ PET-TK z zastosowaniem flucyklowininy (¹⁸F) na poprawię kontroli choroby nowotworowej po zastosowaniu ratującej pooperacyjnej radioterapii w porównaniu z zastosowaniem standardowego obrazowania (scyntygrafia kości i TK lub MRI).

Metody. W jednośrodkowym otwartym badaniu II/III fazy EMPIRE-1 chorych na raka gruczołu krokowego z oznaczalnym stężeniem PSA po prostatektomii, bez nawrotu w standardowym obrazowaniu (bez przerzutów w obrębie kości lub poza miednicą), przydzielano losowo (w stosunku 1:1) do radioterapii po standardowym obrazowaniu lub do dodatkowego badania PET-TK z flucyklowiną (¹⁸F). Randomizacja była stratyfikowana według wartości stężenia PSA, niekorzystnych cech histopatologicznych i intencji leczenia przeciwoandrogenowego. W grupie z PET-TK z flucyklowiną (¹⁸F) decyzja o odwołaniu do zastosowania radioterapii zależała od wyniku PET-TK, również w zakresie wyznaczania obszarów do napromieniania. Pierwszorzędnym punktem końcowym był udział 3-letnich przeżyć wolnych od zdarzeń (klinicznego lub biochemicznego nawrotu, progresji lub do rozpoczęcia leczenia systemowego).

Wyniki. Od 18 września 2012 roku do 4 marca 2019 roku przydzielono losowo do leczenia z medianą obserwacji 3,52 lat (95% CI 2,98–3,95) 165 chorych. Po otrzymaniu wyników PET-TK z flucyklowiną (¹⁸F) odstąpiono od radioterapii u 4 chorych, których wyłączono z analizy przeżycia. Mediana czasu przeżycia nie została osiągnięta w żadnej z grup (w grupie poddawanej standardowemu obrazowaniu [95% CI 35,2–nie osiągnięto] zdarzenia wystąpiły u 33% spośród 81 chorych w porównaniu z 20% spośród 76 chorych w grupie, w której obrazowania dokonywano za pomocą z PET-TK z flucyklowiną [95% CI nie osiągnięto]). Udział 3-letnich przeżyć wolnych od zdarzeń wyniósł 63% (95% CI 49,2–74,0) w grupie standardowego obrazowania w porównaniu z 75,5% (95% CI 62,5–84,6) w grupie PET-TK z flucyklowiną (różnica 12,5; 95% CI 4,3–20,8; p = 0,0028). W skorygowanej analizie grupa badana (współ-

czynnik ryzyka 2,04 [95% CI 1,06–3,93], p = 0,0327) charakteryzowała się znacząco dłuższym czasem przeżycia wolnego od zdarzeń. Toksyczność była podobna w obu grupach, najczęstszym działaniem niepożądanym był częstomocz lub nagle parcie na mocz (37 spośród 81 chorych [46%] w grupie w której stosowano standardowe obrazowanie i 31 spośród 76 chorych [41%] w grupie, w której wykorzystano PET-TK) oraz ostra biegunka (11 [14%] w grupie ze standardowym obrazowaniem i 16 [21%] w grupie z PET-TK).

Wyniki. Dołączenie badania PET-TK z flucyklowiną (¹⁸F) u chorych po prostatektomii zakwalifikowanych do radioterapii znacząco poprawiło przeżycie wolne od biochemicznej progresji. Wykorzystanie nowych radioznaczników w badaniu PET-TK w podejmowaniu decyzji i planowaniu radioterapii wymaga dalszych badań.

Isatuximab, carfilzomib, and dexamethasone in relapsed multiple myeloma (IKEMA): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial

Moreau P., Dimopoulos M.-A., Mikhael J. i wsp.
Lancet, 2021; 397: 2361–2371

Izatuksymab jest przeciwciałem monoklonalnym przeciw-CD38 zatwierdzonym w połączeniu z pomalidomidem i deksametazonem oraz z karfilzomibem i deksametazonem u chorych na nawrotowego lub opornego na leczenie szpiczaka mnogiego. W otwartym badaniu III fazy porównano skuteczność izatuksymabu w skojarzeniu z karfilzomibem i deksametazonem oraz stosowanego wyłącznie karfilzomibu z deksametazonem u chorych na nawrotowego szpiczaka mnogiego.

Metody. W prospektywnym otwartym badaniu III fazy w grupach równoległych, przeprowadzonym w 69 ośrodkach badawczych w 16 krajach w Ameryce Północnej, Ameryce Południowej, Europie i regionie Azji i Pacyfiku, chorych na nawrotowego lub opornego na leczenie szpiczaka mnogiego w wieku co najmniej 18 lat, po uprzednim leczeniu (od jednej do trzech linii leczenia), z mierzalnym białkiem M w surowicy lub w moczu, przydzielano losowo (w stosunku 3:2) dostawiania izatuksymabu z karfilzomibem i deksametazonem (grupa izatuksymabu) lub karfilzomibu z deksametazonem (grupa kontrolna). Chorzy w grupie badanej otrzymywali izatuksymab w dawce 10 mg/kg mc. dożylnie co tydzień przez pierwsze 4 tygodnie, a następnie co 2 tygodnie. Obie grupy otrzymały zatwierdzony schemat dożylnego podawania karfilzomibu i doustnego lub dożylnego deksametazonu. Leczenie kontynuowano do wystąpienia progresji lub niedopuszczalnej toksyczności. Pierwszorzędnym punktem końcowym był czas wolny od progresji oceniany w grupie zgodnej z zamiarem leczenia. Bezpieczeństwo oceniano u wszystkich chorych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku.

Wyniki. Od 15 listopada 2017 roku do 21 marca 2019 roku włączono do badania 302 chorych z medianą dwóch poprzednich linii leczenia, w tym 179 przydzielono losowo do grupy izatuksymabu, a 123 – do grupy kontrolnej. Mediana czasu wolnego od progresji nie została osiągnięta w grupie izatuksymabu w porównaniu z 19,15 miesiąca (95% CI 15,77–nie osiągnięto) w grupie kontrolnej, ze współczynnikiem ryzyka 0,53 (99% CI 0,32–0,89; jednostronne $p = 0,0007$). Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem stopnia 3. lub wyższego wystąpiły u 136 spośród 177 chorych (77%) w grupie izatuksymabu w porównaniu z 82 spośród 122 (67%) w grupie kontrolnej, poważne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem – odpowiednio u 105 (59%) w porównaniu z 70 chorych (57%). Doprowadziły one do przerwania leczenia odpowiednio u 15 (8%) w porównaniu z 17 chorymi (14%). Zgony związane z leczeniem odnotowano odpowiednio w przypadku sześciu (3%) w porównaniu z czterema (3%) chorymi.

Wnioski. Dodanie izatuksymabu do karfilzomibu z deksametazonem znamienne wydłuża czas wolny od progresji i głębokość odpowiedzi u chorych na nawrotowego szpiczaka mnogiego, co stanowi nowy standard opieki w tej grupie chorych.

Sotorasib for lung cancers with KRAS p.G12C mutation

Skoulidis F., Li B.T., Dy G.K. i wsp.

N. Engl. J. Med., 2021; 384: 2371–2381

W badaniu I fazy sotorazyb wykazał działanie przeciwnowotworowe u chorych na zaawansowane guzy lite z mutacją G12C *KRAS*, szczególnie w podgrupie chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca.

Metody. W jednogrupowym badaniu II fazy oceniono aktywność sotorazybu podawanego doustnie w dawce 960 mg raz dziennie chorym na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z mutacją G12C *KRAS*, wcześniej leczonym standardowymi metodami. Pierwszorzędownym punktem końcowym była obiektywna odpowiedź (całkowita lub częściowa) według niezależnej centralnej oceny. Najważniejsze drugorzędowe punkty końcowe obejmowały czas trwania odpowiedzi, kontrolę choroby (odpowiedź całkowita, częściowa lub stabilizacja choroby), czas wolny od progresji, przeżycie całkowite i bezpieczeństwo leczenia. Oceniano również zależność pomiędzy biomarkerami a odpowiedzią na leczenie sotorazybem.

Wyniki. Spośród 126 chorych włączonych do badania, większość (81%) otrzymywała wcześniej zarówno pochodne platyny, jak i immunoterapię w postaci inhibitorów PD-1/PD-L1. W centralnej ocenie zmiany mierzalne w wyjściowym badaniu obrazowym, które mogły być wykorzystane do oceny odpowiedzi znaleziono u 124 chorych. Obiektywną odpowiedź stwierdzono u 46 chorych (37,1%), w tym u 4

(3,2%) całkowitą, a u 42 (33,9%) częściową. Mediana czasu trwania odpowiedzi wyniosła 11,1 miesiąca. Kontrolę choroby uzyskano u 100 chorych (80,6%). Mediana czasu wolnego od progresji wyniosła 6,8 miesiąca, a mediana czasu całkowitego przeżycia 12,5 miesiąca. Działania niepożądane związane z leczeniem wystąpiły u 88 spośród 126 chorych (69,8%), w tym w stopniu 3. u 25 chorych (19,8%), a w stopniu 4. u jednego chorego (0,8%). Odpowiedzi obserwowano w podgrupach określonych na podstawie ekspresji PD-L1, nagromadzenia mutacji w guzie i współwystępujących mutacji w genach *STK11*, *KEAP1* lub *TP53*.

Wnioski. W badaniu II fazy leczenie sotorazybem przyniosło trwałe korzyści kliniczne u chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca z mutacją G12C w genie *KRAS*, bez nowych sygnałów związanych z bezpieczeństwem.

Acquired resistance to KRASG12C inhibition in cancer

Awad M. M., Liu S., Rybkin I. I. i wsp.

N. Engl. J. Med., 2021; 384:2 382–2393

W badaniach klinicznych wykazano obiecującą aktywność inhibitorów *KRAS*: – adagrazybu i sotorazybu – w nowotworach z mutacją G12C *KRAS* (zamiana glicyny na cysteinę w kodonie 12.). Mechanizmy nabytej oporności na to leczenie nie są znane.

Metody. Przeprowadzono analizy genomowe i histologiczne wśród chorych na nowotwory z mutacją *KRAS* G12C leczonych adagrazybem, w których porównano próbki sprzed leczenia z próbkami uzyskanymi po nabyciu oporności. Przeprowadzono badania na liniach komórkowych w celu zbadania mutacji wywołujących oporność na inhibitory *KRAS*.

Wyniki. Do badania włączono 38 chorych: 27 na niedrobnokomórkowego raka płuca, 10 na raka jelita grubego, 1 na raka wyrostka robaczkowego. Domniemane mechanizmy oporności na adagrazyb wykryto u 17 chorych (45%), w tym 7 (18%) posiadało wiele zbieżnych mechanizmów. Nabyte zmiany w genie *KRAS* obejmowały G12D/R/V/W, G13D, Q61H, R68S, H95D/Q/R, Y96C i wysokiego stopnia amplifikację alleli *KRAS*G12C. Wykryto także amplifikację genu *MET*; aktywujące mutacje genów *NRAS*, *BRAF*, *MAP2K1*, *RET*, fuzje onkogenne genów *ALK*, *RET*, *BRAF*, *RAF1*, *FGFR2*, mutacje skutkujące utratą funkcji genów *NF1* i *PTEN*. U 2 spośród 9 chorych na gruczolakoraka płuca zaobserwowano histologiczną transformację do raka płaskonabłonkowego, bez jakichkolwiek innych mechanizmów oporności. Dzięki dokładnej analizie mutacji *in vitro*, określono szereg mutacji odpowiadających za oporność na inhibitory *KRAS*.

Wyniki. Różnorodne mechanizmy genomowe i histologiczne wywołują oporność na stosowane inhibitory *KRAS*G12C. Potrzebne są nowe strategie, aby opóźnić i przezwyciężyć oporność na te leki u chorych na nowotwory.

Adjuvant olaparib for patients with *BRCA1*- or *BRCA2*-mutated breast cancer

Tutt A.N.J., Garber J.E., Kaufman B. i wsp.

N. Engl. J. Med., 2021; 384: 2394–2405

Inhibitory polimerazy poli(ADP-rybozy) są ukierunkowane na nowotwory, w których obserwuje się uszkodzenie jednego z mechanizmów naprawy DNA – homologicznej rekombinacji. Potrzebne są nowe sposoby leczenia, które zmniejszą udział nawrotów u chorych na wczesnego raka piersi związanego z mutacją germinálną w genie *BRCA1* lub *BRCA2*.

Metody. W podwójnie zaślepionym badaniu III fazy chore na wczesnego raka piersi bez nadekspresji HER2 (*human epidermal growth factor receptor 2*), z patogennymi wariantami germinálnymi *BRCA1* lub *BRCA2*, z kliniczno-patologicznymi czynnikami wysokiego ryzyka, wcześniej poddane leczeniu miejscowemu i indukcyjnej lub uzupełniającej chemioterapii, przydzielano losowo (1:1) do grupy otrzymującej doustny olaparyb lub placebo przez rok. Pierwszorzędownym punktem końcowym był czas wolny od choroby.

Wyniki. Do leczenia przydzielono losowo 1836 chorych. We wstępnie określonej analizie pośredniej opartej na liczbie zdarzeń po medianie okresu obserwacji 2,5 roku udział 3-letnich

przeżyć wolnych od choroby wyniósł 85,9% wśród otrzymujących olaparyb i 77,1% w grupie placebo (różnica 8,8%, współczynnik ryzyka choroby inwazyjnej lub zgonu 0,58), a udział 3-letnich przeżyć bez odległych przerzutów odpowiednio 87,5% i 80,4% (różnica 7,1%, współczynnik ryzyka przerzutów odległych lub zgonu 0,57). Stosowanie olaparybu wiązało się z mniejszą liczbą zgonów (59 vs. 86), jednak różnica pomiędzy grupami nie była znamienna w analizie przeprowadzonej w trakcie trwania badania ($p < 0,01$). Dane dotyczące bezpieczeństwa były zgodne ze znanymi działaniami niepożądanymi olaparybu. Nie obserwowano poważnych zdarzeń niepożądanych czy zdarzeń o szczególnym znaczeniu.

Wnioski. Stosowanie olaparybu po zakończeniu leczenia miejscowego i indukcyjnej lub uzupełniającej chemioterapii u chorych na wczesnego, HER2-ujemnego raka piersi z mutacją germinálną *BRCA1/BRCA2*, wiązało się ze znamienne dłuższym przeżyciem wolnym od choroby i przeżyciem bez przerzutów odległych. Olaparyb miał ograniczony wpływ na ogólną jakość życia ocenianą przez chore.

Magdalena Dróżka

Anna Kaczmarczyk

Anna Kowalczyk

Ewa Szutowicz-Zielińska