

Metronomic capecitabine as adjuvant therapy in locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma: a multicentre, open-label, parallel-group, randomised, controlled, phase 3 trial

Chen Y., Liu X., Zhou Q. i wsp.

Lancet, 2021; 398: 303–313

Ryzyko nawrotu u chorych na miejscowo zaawansowanego raka nosogardła jest wysokie pomimo dużego udziału całkowitych odpowiedzi po standardowym leczeniu (radykalna jednoczesna radiochemioterapia z lub bez zastosowania indukcyjnej chemioterapii). Dodatkowe leczenie uzupełniające może zmniejszyć ryzyko nawrotu i zgonu. Korzyść z zastosowania uzupełniającej chemioterapii u chorych na raka nosogardła pozostaje kontrowersyjna, co wskazuje na potrzebę opracowania bardziej skutecznych opcji leczenia uzupełniającego.

Metody. Wieloośrodkowe otwarte badanie III fazy z grupą kontrolną przeprowadzono w 14 szpitalach w Chinach. Chorych (w wieku 18–65 lat) na histopatologicznie potwierdzonego miejscowo-regionalnie zaawansowanego raka nosowej części gardła (stopień III–IVa, z wyłączeniem T3–4N0 i T3N1), bez odległych przerzutów, u których po radykalnej radiochemioterapii uzyskano całkowitą remisję, w stanie ogólnym (ocenianym według skali Eastern Cooperative Oncology Group [ECOG]) 0–1, z prawidłowymi parametrami hematologicznymi, nerkowymi i wątrobowymi, przydzielano losowo (w stosunku 1:1) 12–16 tygodni po radioterapii do leczenia kapecytabiną podawaną metronomicznie (650 mg/m² doustnie dwa razy dziennie przez rok) lub do obserwacji. Chorych stratyfikowano według ośrodka oraz zastosowania indukcyjnej chemioterapii. Pierwszorzędownym punktem końcowym był czas wolny od niepowodzenia, określany jako czas od randomizacji do nawrotu choroby (przerzuty odległe lub nawrót miejscowo-regionalny) lub do zgonu z jakiegokolwiek przyczyny w grupie zgodnej z intencją leczenia. Bezpieczeństwo było oceniane u wszystkich chorych, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę kapecytabiny lub zostali poddani obserwacji.

Wyniki. Spośród 675 chorych włączonych do badania od 25 stycznia 2017 do 25 października 2018 roku, 406 przydzielono losowo do leczenia kapecytabiną (n = 204) lub do obserwacji (n = 202). Po obserwacji, której mediana wynosiła 38 miesięcy (przedział międzykwartyłowy [interquartile range – IQR] 33–42) zaobserwowano 29 zdarzeń (14%) – nawrotów lub zgonów – wśród leczonych kapecytabiną oraz 53 (26%) – wśród poddanych obserwacji. Udział 3-letnich przeżyć wol-

nych od niepowodzenia był znacząco wyższy wśród leczonych kapecytabiną (85,3% [95% przedział ufności [confidence interval – CI] 80,4–90,6]) niż wśród poddanych obserwacji (75,7% [69,9–81,9]), ze współczynnikiem ryzyka 0,50 (95% CI 0,32–0,79; p = 0,0023). Działania niepożądane w stopniu 3. zaobserwowano u 35 spośród 201 chorych (17%) w grupie leczonych kapecytabiną oraz u 11 spośród 200 (6%) wśród poddanych obserwacji. Zespół ręka–stopa był najczęstszym działaniem niepożądanym związanym z przyjmowaniem kapecytabiny (u 18 chorych [9%] w stopniu 3.). U jednego chorego (<1%) leczonego kapecytabiną stwierdzono neutropenię w stopniu 4. W żadnej z grup nie stwierdzono zgonu związanego z leczeniem.

Wnioski. Zastosowanie metronomicznie podawanej kapecytabiny w leczeniu uzupełniającym po radiochemioterapii u chorych na miejscowo zaawansowanego raka nosogardła znacząco wydłużyło czas wolny od niepowodzeń przy akceptowalnym profilu bezpieczeństwa. Kapecytabina podawana metronomicznie może odgrywać rolę w uzupełniającym leczeniu chorych na raka nosogardła.

Central venous access devices for the delivery of systemic anticancer therapy (CAVA): a randomised controlled trial

Moss J., Wu O., Bodenham A. i wsp.

Lancet, 2021; 398: 403–415

W onkologicznym leczeniu systemowym (*systemic anticancer treatment* – SACT) jako wkłucia centralne stosuje się cewniki Hickmana (*Hickman-type tunneled catheters*), cewniki centralne wprowadzane obwodowo (*peripherally inserted central catheters* – PICCs) i porty naczyniowe (*totally implanted ports* – PORTs). Porównano odsetek powikłań i koszt tych trzech urządzeń w celu określenia dostępności, klinicznej skuteczności i efektywności kosztowej u chorych poddawanych SACT.

Metody. Przeprowadzono otwarte wieloośrodkowe badanie (Cancer and Venous Access [CAVA]) porównujące trzy urządzenia stosowane do uzyskania dostępu centralnego: PICC vs cewnik Hickmana (równoważność; 10% margines), PORT vs cewnik Hickmana (wyższość; 15% margines) i PORT vs PICC (wyższość; 15% margines). Do badania włączano dorosłych chorych (wiek ≥18 lat) w 18 ośrodkach w Wielkiej Brytanii, którzy przeszli SACT (≥12 tygodni) z powodu nowotworu litego lub nowotworów hematologicznych. Możliwe były 4 opcje randomizacji: cewnik Hickmana vs PICC vs PORT (2:2:1), PICC

vs cewnik Hickmana (1:1), PORT vs cewnik Hickmana (1:1) i PORT vs PICC (1:1). Chorych stratyfikowano według wskaźnika masy ciała, rodzaju nowotworu, danych dotyczących wcześniejszych używanych urządzeń i trybu leczenia. Pierwszorzędownym punktem końcowym był udział powikłań (cechy zakażenia, zakrzepica żylna, zator płucny, niemożność pobierania krwi lub uszkodzenie mechaniczne) ocenianych do chwili usunięcia urządzenia, wycofania się chorego z badania lub do zakończenia rocznej obserwacji.

Wyniki. Spośród 2714 chorych włączonych do badania od 8 listopada 2013 do 28 lutego 2018 roku, 1061 przydzielono losowo do następujących porównań: PICC vs cewnik Hickmana $n = 424$ (odpowiednio 212 [50%] i 212 [50%]); PORT vs cewnik Hickmana $n = 556$ (odpowiednio 253 [46%] i 303 [54%]) i PORT vs PICC $n = 346$ (odpowiednio 147 [42%] i 199 [58%]). Podobny udział powikłań zaobserwowano dla PICCs (110 spośród 212 [52%]) i cewników Hickmana (103 spośród 212 [49%]). Mimo że obserwowana różnica wynosiła mniej niż 10%, równowaga PICCs nie została potwierdzona (iloraz szans [odds ratio – OR] 1,15 [95% CI 0,78–1,71]), prawdopodobnie z powodu niewystarczającej mocy. Udział powikłań po założeniu PORTs był niższy w porównaniu z cewnikiem Hickmana (odpowiednio 29% [73 spośród 253] i 43% [131 spośród 303]; OR 0,54; 95% CI 0,37–0,77) oraz w porównaniu z PICCs (odpowiednio 32% [47 spośród 147] vs 47% [93 spośród 199]; OR 0,52; 0,33–0,83).

Wnioski. Porty naczyniowe są bardziej korzystne i bezpieczne od cewników Hickmana i PICCs u większości chorych poddawanych onkologicznemu leczeniu systemowemu. Powinny być stosowane u większości chorych leczonych systemowo z powodu nowotworów litych.

KTE-X19 for relapsed or refractory adult B-cell acute lymphoblastic leukaemia: phase 2 results of the single-arm, open-label, multicentre ZUMA-3 study

Shah B., Ghobadi A., Oluwole O. i wsp.
Lancet, 2021; 398: 491–502

Pomimo stosowania nowoczesnych sposobów leczenia i konsolidacji w postaci alogenicznego przeszczepienia komórek macierzystych, wyniki leczenia dorosłych chorych na nawrotową lub oporną ostrą białaczkę limfoblastyczną B-komórkową pozostają złe. Konieczne są skuteczniejsze sposoby leczenia.

Metody. W międzynarodowym wieloośrodkowym jednoramiennym otwartym badaniu II fazy ZUMA-3 oceniono skuteczność i bezpieczeństwo leczenia limfocytami T z chimerowym receptorem antygenowym (*chimeric antigen receptor – CAR*) anty-CD19 KTE-X19 u dorosłych chorych na nawrotową lub

oporną ostrą białaczkę limfoblastyczną B-komórkową. Do badania włączano chorych powyżej 18. roku życia (rż), w stanie sprawności 0–1 ocenionym według skali ECOG, z obecnością komórek nowotworowych w szpiku kostnym (>5% blastów) w 25 ośrodkach w USA, Kanadzie i Europie. Po leukaferizie i kondycjonującej chemioterapii, chorzy otrzymali pojedynczy wlew KTE-X19 (1×10^6 komórek CAR-T na kilogram masy ciała). Pierwszorzędownym punktem końcowym był udział całkowitych odpowiedzi lub całkowitych odpowiedzi z niekompletną odpowiedzią hematologiczną według oceny centralnej komisji, a drugorzędowymi – czas trwania odpowiedzi, udział przeżyć wolnych od nawrotu, całkowity czas przeżycia, brak minimalnej choroby resztkowej (*minimal residual disease – MRD*) oraz udział alogenicznych przeszczepień komórek macierzystych. Analizę skuteczności i bezpieczeństwa przeprowadzono w grupie zgodnej z intencją leczenia (wszyscy chorzy, którzy otrzymali dawkę KTE-X19).

Wyniki. Od 1 października 2018 do 9 października 2019 roku włączono do badania 71 chorych oraz przeprowadzono u nich leukaferizę. KTE-X19 zostało z powodzeniem wyprodukowane dla 65 (92%) i podane 55 chorym (77%). Mediana wieku leczonych chorych wyniosła 40 lat (IQR 28–52). Po obserwacji o medianie wynoszącej 16,4 miesiąca (13,8–19,6) u 39 chorych (71%; 95% CI 57–82, $p < 0,0001$) stwierdzono całkowitą odpowiedź albo całkowitą odpowiedź z niepełną regeneracją hematologiczną, a całkowitą odpowiedź – u 31 chorych (56%). Mediana czasu trwania odpowiedzi wyniosła 12,8 miesiąca (95% CI 8,7–nie do oszacowania), mediana przeżycia wolnego od nawrotu – 11,6 miesiąca (2,7–15,5), a mediana całkowitego przeżycia 18,2 miesiąca (15,9–nie do oszacowania). Mediana całkowitego czasu przeżycia nie została osiągnięta; u 38 chorych (97%) nie stwierdzono MRD. Dziesięciu chorych (18%) poddano alogenicznemu przeszczepieniu komórek macierzystych po wlewie KTE-X19. Najczęstszym działaniem niepożądanym w stopniu 3. lub wyższym była niedokrwistość (27 chorych [49%]) i gorączka (20 chorych [36%]). U 14 chorych (25%) wystąpiły zakażenia w stopniu 3. lub wyższym. Stwierdzono dwa działania niepożądane w stopniu 5. związane z KTE-X19 (wgłobienie mózgu i wstrząs toksyczny). Zespół uwalniania cytokin w stopniu 3. lub wyższym zaobserwowano u 13 chorych (24%), a zdarzenia neurologiczne w stopniu 3. lub wyższym – u 14 (25%).

Wnioski. Zastosowanie KTE-X19 wiązało się z wysokim udziałem całkowitych odpowiedzi lub całkowitych odpowiedzi z niepełną regeneracją hematologiczną u dorosłych chorych na nawrotową lub oporną ostrą białaczkę limfoblastyczną B-komórkową, przy akceptowalnym profilu bezpieczeństwa. Nie osiągnięto mediany całkowitego przeżycia wśród badanych chorych. Podanie KTE-X19 może się wiązać z uzyskaniem długotrwałych korzyści w tej grupie chorych.

Stereotactic body radiotherapy versus conventional external beam radiotherapy in patients with painful spinal metastases: an open-label, multicentre, randomised, controlled, phase 2/3 trial

Sahgal A., Myrehaug S., Siva S. i wsp.

Lancet Oncology, 2021; 22: 1023–1033

Standardem leczenia paliatywnego u chorych z przerzutami w obrębie kręgosłupa jest konwencjonalna radioterapia, jednakże całkowite ustąpienie bólu udaje się uzyskać jedynie u 10–20% chorych. W stereotaktycznej radioterapii stosuje się wysokie, ablacyjne dawki promieniowania. Porównano całkowitą odpowiedź w zakresie bólu po radioterapii stereotaktycznej lub konwencjonalnej u chorych z bolesnymi przerzutami w kręgosłupie.

Metody. W otwartym wieloośrodkowym kontrolowanym badaniu II/III fazy, prowadzonym w 13 ośrodkach w Kanadzie i 5 ośrodkach w Australii, chorych po 18. rż. z bolesnymi przerzutami w obrębie kręgosłupa (≥ 2 punktów w skali bólu) potwierdzonymi w badaniu rezonansem magnetycznym (*magnetic resonance imaging* – MRI), u których napromieniany obszar nie obejmował więcej niż trzy przylegające do siebie kręgi, w stanie sprawności 0–2 według skali ECOG, oraz w skali niestabilności kręgosłupa < 12 , bez neurologicznych objawów ucisku rdzenia kręgowego, przydzielano losowo (1:1) do radioterapii stereotaktycznej (w dawce 24 Gy w 2 frakcjach) lub konwencjonalnej (w dawce 20 Gy w 5 frakcjach). Czynniki stratyfikacyjnymi były: radiowrażliwość guza, obecność lub brak masy guza w badaniach obrazowych (naciek pozaszkieletowy, zewnątrzoponowy lub oba) i ośrodek. Pierwszorzędowym punktem końcowym był udział chorych z całkowitym ustąpieniem bólu po 3 miesiącach od radioterapii. Pierwszorzędowy punkt końcowy oceniano w grupie zgodnej z intencją leczenia, a bezpieczeństwo i analizę jakości – w grupie poddanej leczeniu (chorzy, którzy otrzymali przynajmniej jedną frakcję radioterapii).

Wyniki. Od 4 stycznia 2016 do 27 września 2019 roku 229 chorych włączono do badania i przydzielono losowo do radioterapii konwencjonalnej ($n = 115$) lub stereotaktycznej ($n = 114$). Wszyscy chorzy zostali włączeni do analizy zgodnej z intencją leczenia. Mediana obserwacji wynosiła 6,7 miesiąca (IQR 6,3–6,9). Całkowite ustąpienie bólu po 3 miesiącach stwierdzono u 40 spośród 114 chorych (35%) wśród poddanych radioterapii stereotaktycznej i u 16 spośród 115 (14%) po radioterapii konwencjonalnej (współczynnik ryzyka 1,33, 95% CI 1,14–1,55; $p = 0,0002$). Ta znamienna różnica została potwierdzona w analizie wieloczynnikowej (iloraz szans 3,47, 95% CI 1,77–6,80; $p = 0,0003$). Najczęstszym działaniem niepożądanym w stopniu 3. i 4. był ból w stopniu 3. (5 spośród 115 chorych [4%] po radioterapii konwencjonalnej vs 5 spośród 110 chorych (5%) po radioterapii stereotaktycznej. Nie stwierdzono zgonów związanych z leczeniem.

Wnioski. Radioterapia stereotaktyczna w dawce 24 Gy w 2 frakcjach bardziej skutecznie znosi ból w porównaniu z konwencjonalną radioterapią w dawce 20 Gy w 5 frakcjach. Zastosowanie konformalnej, sterowanej obrazem, radioterapii stereotaktycznej z eskalacją dawki jest właściwym postępowaniem stosowanym w celu kontroli bólu w leczeniu paliatywnym wybranych chorych z bolesnymi przerzutami w obrębie kręgosłupa. Potrzebna jest większa świadomość specjalistycznego i wielodyscyplinarnego postępowania w opiece nad chorymi pod koniec życia.

Neoadjuvant durvalumab with or without stereotactic body radiotherapy in patients with early-stage non-small-cell lung cancer: a single-centre, randomised phase 2 trial

Altorki N., McGraw T., Borczuk A. i wsp.

Lancet Oncol., 2021; 22: 824–835

W badaniach II fazy udział znamiennych patologicznych odpowiedzi po przedoperacyjnym leczeniu anty-PD-1 lub anty-PD-L1 wyniósł 15–45% u chorych na wczesnego niedrobnokomórkowego raka płuca. Istnieją dowody na immunomodulujące działanie stereotaktycznej radioterapii u chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP). Oceniono immunomodulujący wpływ radioterapii stereotaktycznej na zwiększenie odpowiedzi immunologicznej związanej z podawaniem durwalumabu, przeciwciała anty-PD-L1 u chorych na wczesnego raka płuca.

Metody. W ośrodku w Nowym Jorku przeprowadzono jednoośrodkowe, otwarte badanie II fazy z randomizacją i grupą kontrolną porównujące podawanie przedoperacyjnie wyłącznie durwalumabu lub połączenia durwalumabu z radioterapią stereotaktyczną u chorych na wczesnego NDRP. Chorych na operacyjnego wczesnego NDRP (w stopniu zaawansowania klinicznego I–IIIA według 7. edycji klasyfikacji TNM American Joint Committee on Cancer), w wieku ≥ 18 lat, w stanie sprawności 0–1 według skali ECOG, przydzielano losowo (1:1) do przedoperacyjnego leczenia wyłącznie durwalumabem lub durwalumabem w połączeniu ze stereotaktyczną radioterapią (3 frakcje po 8 Gy). Wszyscy chorzy otrzymywali dwa cykle durwalumabu w odstępie 3-tygodniowym, w dawce 1,12 g podawanej dożylnie przez 60 minut. Chorzy leczeni w sposób skojarzony bezpośrednio przed podaniem pierwszego cyklu durwalumabu otrzymywali trzy (podawane codziennie) frakcje radioterapii stereotaktycznej w dawce 8 Gy na obszar guza pierwotnego. Chorych bez uogólnionej progresji choroby kwalifikowano do zabiegu operacyjnego. Pierwszorzędowym punktem końcowym była patologiczna odpowiedź w guzie pierwotnym. Wszystkie analizy były przeprowadzone w grupie zgodnej z intencją leczenia.

Wyniki. Spośród 96 chorych włączonych do badania od 25 stycznia 2017 do 15 września 2020 roku, 60 przydzielono

losowo do leczenia wyłącznie durwalumabem (n = 30) lub durwalumabem w połączeniu z radioterapią (n = 30). U 26 spośród 30 chorych (87%) z każdej grupy przeprowadzono zabieg operacyjny. Odpowiedź patologiczną uzyskano u 2 spośród 30 chorych (6,7% [95% CI 0,8–22,1]) leczonych wyłącznie durwalumabem i u 16 spośród 30 chorych (53,3% [34,3–71,7]) leczonych z użyciem radioterapii. Różnica w udziale patologicznych odpowiedzi pomiędzy grupami była znamienne (iloraz szans 16,0 [95% CI 3,2–79,6]; p < 0,0001). Spośród 16 chorych z odpowiedzią patologiczną całkowitą odpowiedź stwierdzono u 8 chorych (50%) leczonych w sposób skojarzony. Drugi cykl durwalumabu został wstrzymany u 3 spośród 30 chorych (10%) leczonych w sposób skojarzony z powodu działań niepożądanych związanych z układem immunologicznym (zapalenie wątroby w stopniu 3., zapalenie trzustki w stopniu 2. oraz zmęczenie i małopłytkowość w stopniu 3.). Działania niepożądane w stopniu 3.–4. zaobserwowano u 5 spośród 30 chorych (17%) leczonych wyłącznie durwalumabem i u 6 spośród 30 chorych (20%) wśród leczonych w sposób skojarzony. Najczęstszym działaniem niepożądanym w stopniu 3.–4. była hiponatremia (3 chorych [10%] wśród leczonych wyłącznie durwalumabem) oraz podwyższone stężenie lipazy (3 chorych [10%] wśród leczonych w sposób skojarzony). U 2 chorych z obu grup stwierdzono poważne działania niepożądane (zator płucny [1] i udar [1] wśród leczonych wyłącznie durwalumabem oraz zapalenie trzustki [1] i zmęczenie [1] w grupie poddawanych radioterapii). Nie stwierdzono zgonów związanych z leczeniem oraz zgonów w ciągu 30 dni po zabiegu operacyjnym.

Wnioski. Leczenie przedoperacyjne z zastosowaniem durwalumabu i radioterapii stereotaktycznej jest dobrze tolerowane, bezpieczne i związane z wysokim udziałem znamienych odpowiedzi patologicznych. Ta strategia leczenia przedoperacyjnego powinna być oceniona w badaniu z większą liczbą chorych.

First-line nivolumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone for advanced gastric, gastro-oesophageal junction, and oesophageal adenocarcinoma (CheckMate 649): a randomised, open-label, phase 3 trial

Janjigian Y.Y., Shitara K., Moehler M. i wsp.

Lancet, 2021; 398: 27–40

Mediana całkowitego przeżycia (*overall survival* – OS) chorych na HER2-ujemnego zaawansowanego gruczolakoraka żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego poddanych chemioterapii w 1. linii leczenia wynosi mniej niż rok. Celem badania była ocena skuteczności pierwszej linii leczenia zawierającego inhibitory programowanej śmierci komórkowej (PD-1). Przedstawiono pierwsze wyniki badania porównującego nivolumab w połączeniu z chemioterapią *versus* wyłączna chemioterapia.

Metody. Do wieloośrodkowego otwartego badania III fazy CheckMate 649, prowadzonego w 175 ośrodkach w 29 krajach, włączono dorosłych chorych na wcześniej nieleczony, nieoperacyjny, HER2-ujemny gruczolakoraka żołądka, połączenia żołądkowo-przełykowego lub przełyku, niezależnie od ekspresji PD-L1. Chorych przydzielono losowo do leczenia niwolumabem (360 mg co 3 tygodnie lub 240 mg co 2 tygodnie) w połączeniu z chemioterapią (kapecytabina i oksaliplatyna co 3 tygodnie lub leukoworyna, fluorouracyl, oksaliplatyna co 2 tygodnie), niwolumabem w połączeniu z ipilimumabem lub do wyłącznej chemioterapii. Pierwszorzędowymi punktami końcowymi były: czas całkowitego przeżycia (OS) lub czas wolny od progresji (*progression-free survival* – PFS) na podstawie oceny niezależnej centralnej komisji u chorych z ekspresją PD-L1 $\geq 5\%$ w skali Combined Positive Score (CPS) otrzymujących niwolumab z chemioterapią w porównaniu z chorymi poddawany wyłącznie chemioterapii. Bezpieczeństwo oceniano u wszystkich chorych, którzy otrzymali, co najmniej jedną dawkę przydzielonego leczenia.

Wnioski. Spośród 2687 chorych ocenianych pod kątem włączenia do badania od 27 marca 2017 do 24 kwietnia 2019 roku, 1581 przydzielono losowo do leczenia niwolumabem w połączeniu z chemioterapią [n = 789, 50%] lub do wyłącznej chemioterapii [n = 792, 50%]. Mediana czasu obserwacji OS wyniosła 13,1 miesiąca (IQR 6,7–19,1) wśród otrzymujących niwolumab z chemioterapią i 11,1 miesiąca (5,8–16,1) wśród poddanych wyłącznie chemioterapii. Zastosowanie niwolumabu w skojarzeniu z chemioterapią znamienne wydłużyło OS (HR 0,71 [98,4% CI 0,59–0,86]) i PFS (HR 0,68 [98 % CI 0,56–0,81]) w porównaniu z użyciem wyłącznie chemioterapii u chorych z ekspresją PD-L1 $\geq 5\%$ CPS (minimalny okres obserwacji 12,1 miesiąca). Dodatkowo wykazano znamienne wydłużenie OS i korzyść w zakresie PFS u chorych z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$ CPS oraz u wszystkich chorych przydzielonych losowo do leczenia. Niepożądane zdarzenia stopnia 3. i 4. wystąpiły u 462 spośród 782 chorych (59%) wśród leczonych niwolumabem w skojarzeniu z chemioterapią i u 341 spośród 767 (44%) poddanych wyłącznie chemioterapii. Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi jakiegokolwiek stopnia związanymi z leczeniem ($\geq 25\%$) były w obu grupach nudności, biegunka i neuropatia obwodowa. Za związane z leczeniem uznano 16 zgonów (2%) w grupie niwolumabu i chemioterapii oraz cztery (1%) w grupie wyłącznej chemioterapii.

Wnioski. Niwolumab jest pierwszym inhibitorem PD-1, który wydłużył OS i wiązał się z korzyścią w zakresie PFS w skojarzeniu z chemioterapią u wcześniej nieleczonych chorych na zaawansowanego gruczolakoraka przełyku, połączenia przełykowo-żołądkowego lub żołądka, w porównaniu z wyłączną chemioterapią, przy akceptowalnym profilu bezpieczeństwa. Niwolumab w skojarzeniu z chemioterapią stanowi nowy standard leczenia pierwszej linii w tej grupie chorych.

Ipatasertib plus abiraterone and prednisolone in metastatic castration-resistant prostate cancer (IPATential150): a multicentre, randomised, double-blind, phase 3 trial

Sweeney Ch., Bracarda S., Sternberg C.N. i wsp.

Lancet, 2021, 398: 131–142

W rozsiańszych rakach gruczołu krokowego opornych na kastrację (*metastatic castration-resistant prostate cancer – mCRPC*) dochodzi do rozregulowania ścieżek PI3K/AKT i receptora androgenowego. Guzy z utratą funkcji białka PTEN mają nadmiernie aktywowaną sygnalizację AKT. Hamowanie podwójnego szlaku za pomocą ipatasertybu (inhibitora AKT) i abirateronu może przynosić większe korzyści niż wyłączne leczenie abirateronem. Celem badania była ocena skuteczności ipatasertybu w połączeniu z abirateronem u chorych na wcześniej nieleczonego rozsianego raka gruczołu krokowego opornego na kastrację (z lub bez utraty funkcji białka PTEN) w porównaniu z placebo łączonym z abirateronem.

Metody. W podwójnie zaślepionym badaniu III fazy, prowadzonym w 200 ośrodkach w 26 krajach, przydzielano losowo (1:1) dorosłych chorych na wcześniej nieleczonego raka gruczołu krokowego opornego na kastrację (bez objawów choroby lub z nowotworem skąpoobjawowym), z potwierdzoną progresją, w stanie sprawności 0–1 według skali ECOG, do leczenia ipatasertybem (400 mg raz na dobę doustnie), abirateronem (1000 mg raz na dobę doustnie) i prednizolonem (5 mg dwa razy na dobę doustnie) lub do grupy otrzymującej placebo, abirateron i prednizolon (przy tym samym schemacie dawkowania). Chorzy otrzymywali leki do czasu wystąpienia progresji, znamiennej toksyczności, wycofania zgody lub zakończenia badania. Czynniki stratyfikacji było poprzednie (zawierające taksany) leczenie hormonowrażliwego raka gruczołu krokowego, rodzaj progresji, obecność przerzutów w narządach trzewnych i utrata funkcji białka PTEN. Pierwszorzędownymi punktami końcowymi było przeżycie bez progresji radiologicznej w grupie z utratą funkcji białka PTEN oraz w grupie zgodnej z zamiarem leczenia.

Wnioski. Spośród 1611 ocenianych chorych 1101 (68%) włączono do badania, w tym 554 (50%) przydzielono do grupy placebo–abirateron, a 547 (50%) do grupy ipatasertyb–abirateron. W chwili odcięcia danych mediana czasu obserwacji wyniosła 19 miesięcy. U 521 chorych (47%) z guzami z utratą funkcji białka PTEN (261 w grupie placebo–abirateron i 260 w grupie ipatasertyb–abirateron) mediana przeżycia bez progresji radiologicznej wyniosła 16,5 miesiąca w grupie placebo–abirateron i 18,5 miesiąca (16,3–22,1) w grupie ipatasertyb–abirateron (współczynnik ryzyka [HR] 0,77 [95% CI 0,61–0,98]). W grupie zgodnej z zamiarem leczenia mediana czasu wolnego od progresji wyniosła 16,6 miesiąca (95% CI 15,6–19,1) w grupie placebo–abirateron i 19,2 miesiąca (16,5–22,3) w grupie ipatasertyb–abirateron (HR 0,84 [95% CI 0,71–0,99]). Zdarzenia niepożądane 3. i wyższego stopnia wystąpiły u 213 spośród 546

chorych (39%) w grupie placebo–abirateron oraz u 386 spośród 551 chorych (70%) w grupie leczonej ipatasertybem. Zdarzenia niepożądane prowadzące do odstawienia placebo lub ipatasertybu wystąpiły u 28 chorych (5%) w grupie placebo–abirateron i u 116 (21%) w grupie ipatasertyb–abirateron. Zgony z powodu zdarzeń niepożądanych uznanych za związane z leczeniem odnotowano w przypadku dwóch chorych (<1%; przyczynami zgonu były ostry zawał mięśnia sercowego i zakażenie dolnych dróg oddechowych) w grupie placebo–abirateron i u dwóch chorych (<1%; hiperglikemia i chemiczne zapalenie płuc) w grupie otrzymującej ipatasertyb z abirateronem.

Wnioski. Ipatasertyb w połączeniu abirateronem znacząco wydłużył czas wolny od progresji radiologicznej wśród chorych na raka gruczołu krokowego opornego na kastrację z utratą białka PTEN. Nie odnotowano znamiennej różnicy pomiędzy ramionami w grupie zgodnej z zamiarem leczenia. Zdarzenia niepożądane były zgodne ze znanymi profilami bezpieczeństwa każdego leku. Powyższe dane sugerują, że połączenie inhibitora szlaku sygnałowego AKT i receptora androgenowego (ipatasertybu i abirateronu) stanowi potencjalną opcję leczenia chorych na *mCRPC* z utratą PTEN (grupy o złym rokowaniu).

Adjuvant pembrolizumab after nephrectomy in renal-cell carcinoma

Choueiri T.K., Tomczak P., Park S.H. i wsp.

N. Engl. J. Med., 2021; 385: 683–694

Chorzy na raka nerkowokomórkowego poddani nefrektomii, nie mają opcji leczenia uzupełniającego w celu zmniejszenia ryzyka nawrotu choroby.

Metody. W podwójnie zaślepionym badaniu III fazy chorych na jasnokomórkowego raka nerki z wysokim ryzykiem nawrotu choroby po nefrektomii (bez przerzutów lub po ich usunięciu) przydzielono losowo (1:1) do uzupełniającego leczenia pembrolizumabem (w dawce 200 mg) lub placebo; leki podawano dożylnie co 3 tygodnie do 17 cykli (około 1 roku). Pierwszorzędownym punktem końcowym był czas wolny od choroby według oceny badacza. Kluczowym drugorzędownym punktem końcowym było przeżycie całkowite, a dodatkowym bezpieczeństwo.

Wyniki. 496 chorych przydzielono losowo do leczenia pembrolizumabem, a 498 do otrzymywania placebo. We wcześniej określonej analizie pośredniej mediana czasu od randomizacji do daty odcięcia danych wyniosła 24,1 miesiąca. Leczenie pembrolizumabem wiązało się ze znacząco dłuższym czasem wolnym od choroby (udział 24-miesięcznych przeżyć wolnych od choroby 77,3% vs 68,1%; współczynnik ryzyka nawrotu lub zgonu 0,68; 95% CI 0,53–0,87). Szacowany udział 24-miesięcznych całkowitych przeżyć wyniósł 96,6% wśród leczonych pembrolizumabem i 93,5% w grupie placebo (współczynnik

ryzyka zgonu 0,54; 95% CI 0,30–0,96). Udział zdarzeń niepożądanych 3. lub wyższego stopnia z dowolnej przyczyny wyniósł 32,4% wśród leczonych pembrolizumabem i 17,7% wśród otrzymujących placebo. Nie odnotowano zgonów związanych ze stosowaniem pembrolizumabu.

Wnioski. Uzupelniające leczenie pembrolizumabem znacznie wydłużyło przeżycie wolne od choroby po zabiegu chirurgicznym u chorych na raka nerki z grupy wysokiego ryzyka nawrotu.

*Magdalena Drózka
Anna Kaczmarczyk
Anna Kowalczyk
Ewa Szutowicz-Zielińska*