

### Pembrolizumab for persistent, recurrent or metastatic cervical cancer

Colombo N., Dubot C., Lorusso D. i wsp.

*N. Engl. J. Med.*, 2021; 385: 1856–1867

Pembrolizumab jest skuteczny w leczeniu chorych na rozsia- nego lub nieoperacyjnego raka szyjki macicy z ekspresją 1. liganda programowanej śmierci (PD-L1), u których doszło do progresji po chemioterapii. Oceniono korzyść z dołączenia pembrolizumabu do chemioterapii podawanej z bewacyzu- mabem lub bez niego.

**Metody.** W podwójnie zaślepionym badaniu III fazy chore na przerwanego, nawrotowego lub rozsia- nego raka szyjki macicy przydzielano losowo w stosunku 1:1 do leczenia pembrolizumabem (200 mg) lub placebo (co 3 tygodnie do 35 cykli) w połączeniu z chemioterapią zawierającą pochodną platyny, z bewacyzumabem do decyzji badacza. Pierwszorzędownym punktem końcowym był czas wolny od progresji oraz całkowity czas przeżycia oceniany u chorych z łącznym dodatnim wynikiem (*combined positive score* – CPS) PD-L1 co najmniej 1 w grupie zgodnej z intencją leczenia oraz u chorych z łącznym dodatnim wynikiem PD-L1 co najmniej 10; CPS PD-L1 oznacza liczbę komórek z ekspresją PD-L1 podzieloną przez całkowitą liczbę żywych komórek nowotworowych pomno- żoną przez 100. Wszystkie wyniki pochodzą z pierwszej analizy pośredniej określonej w protokole.

**Wyniki.** U 548 chorych z CPS PD-L1 co najmniej 1 mediana czasu wolnego od progresji wyniosła 10,4 miesiąca w grupie leczonych z użyciem pembrolizumabu i 8,2 miesiąca w grupie otrzymującej placebo (współczynnik ryzyka progresji lub zgonu 0,62; 95% przedział ufności [*confidence interval* – CI] 0,50–0,77;  $p < 0,001$ ). U 617 chorych w grupie zgodnej z in- tencją leczenia czas wolny od progresji wyniósł odpowiednio 10,4 i 8,2 miesiąca (współczynnik ryzyka [*hazard ratio* – HR] 0,65; 95% CI 0,53–0,79;  $p < 0,001$ ). Z kolei dla 317 chorych z CPS PD-L1 co najmniej 10 czas wolny od progresji wyniósł odpowiednio 10,4 i 8,1 miesiąca (współczynnik ryzyka 0,58; 95% CI 0,44–0,77;  $p < 0,001$ ). Udział całkowitych 24-miesięcz- nych przeżyć w grupie leczonej z użyciem pembrolizumabu wyniósł 53%, a w grupie otrzymujących placebo 41,7% (współ- czynnik ryzyka zgonu 0,64; 95% CI 0,50–0,81;  $p < 0,001$ ) oraz odpowiednio 50,4% i 40,4% (współczynnik ryzyka 0,67; 95% CI 0,54–0,84;  $p < 0,001$ ) i odpowiednio 54,4% i 44,6% (współ- czynnik ryzyka 0,61; 95% CI 0,44–0,84;  $p = 0,001$ ). Najczęstszym działaniem niepożądanym w stopniu 3.–5. była niedokrwiłość (30,3% w grupie leczonych pembrolizumabem i 26,9% w gru-

pie otrzymujących placebo) oraz neutropenia (odpowiednio: 12,4% i 9,7%).

**Wnioski.** Czas wolny od progresji i całkowity czas przeży- cia chorych na przerwanego, nawrotowego lub rozsia- nego raka szyjki macicy poddawanych chemioterapii, z lub bez bewacyzumabu, były znacząco dłuższe dla otrzymujących równocześnie z chemioterapią pembrolizumab niż w grupie stosujących placebo.

### The effects of the national HPV vaccination programme in England, UK, on cervical cancer and grade 3 cervical intraepithelial neoplasia incidence: a register-based observational study

Falcaro M., Castañón A., Ndlela B. i wsp.

*Lancet*, 2021; 398: 2084–2092

Szczepienie przeciwko wirusowi brodawczaka ludzkiego (*human papilloma virus* – HPV) szczepionką dwuwalentną (Cer- varix) zostało wprowadzone w Anglii 1 września 2008 roku. Powszechne szczepienie było proponowane dziewczynom w wieku 12–13 lat z programem wyrównawczym dla dziewcząt w wieku 14–18 lat w latach 2008–2010. W badaniu oceniono wczesne skutki programu szczepienia przeciwko rakowi szyjki macicy i przeciwko przedinwazyjnemu rakowi szyjki macicy, nazywanemu wewnątrz nabłonkowym nowotworzeniem (*cervical intraepithelial neoplasia* – CIN) szyjki macicy 3. stopnia (CIN3).

**Metody.** W badaniu obserwacyjnym zastosowano rozszerzo- ny rozkład Poissona dla grupy wiekowej w celu oszacowania względnego ryzyka zachorowania na raka szyjki macicy w trzech zaszczepionych grupach w porównaniu z wcześniejszymi ko- hortami, które nie kwalifikowały się do szczepienia przeciwko HPV. Dane z powszechnego rejestru nowotworów pobrane 26 stycznia 2021 roku oceniono pod kątem rozpoznania raka szyjki macicy i CIN3 od 1 stycznia 2006 roku do 30 czerwca 2019 roku u mieszkających w Anglii kobiet w wieku 20–64 lat. Wykorzystano trzy zaszczepione grupy, aby uwzględnić różnice w roku szkolnym, w którym zaoferowano szczepionkę oraz jej ogólnokrajowy zasięg. Analizy dokonano, uwzględniając zmiany w polityce badań przesiewowych w kierunku raka szyjki macicy i wydarzenia historyczne, które wpłynęły na zachorowalność na raka szyjki macicy. Wyniki porównano pomiędzy modelami z uwzględnieniem czynników zakłócających.

**Wyniki.** Wykorzystano dane z 13,7 miliona lat obserwacji ko- biet w wieku od 20 do mniej niż 30 lat. Szacowane względne

zmniejszenie zachorowalności na raka szyjki macicy według wieku w chwili podania szczepionki wyniosło 34% (95% CI 25–41) dla wieku 16–18 lat (12.–13. rok szkolny), 62% (52–71) dla wieku 14–16 lat (10.–11. rok szkolny) i 87% (72–94) dla wieku 12–13 lat (8. rok szkolny) w porównaniu z dobraną grupą niezaszczepionych. Zmniejszenie ryzyka rozwoju CIN3 wyniosło 39% (95% CI 36–41) dla wieku 16–18 lat, 75% (72–77) dla wieku 14–16 lat i 97% (96–98) dla wieku 12–13 lat. Wyniki te były podobne we wszystkich modelach. Oszacowano, że do 30 czerwca 2019 roku w zaszczepionych grupach w Anglii zachorowań na raka szyjki macicy było o 448 (339–556) mniej niż oczekiwano. Odnotowano także o 17 235 (15 919–18 552) mniej rozpoznać CIN3.

**Wnioski.** Po wprowadzeniu programu szczepień przeciw HPV w Anglii zaobserwowano znaczne zmniejszenie liczby zachorowań na raka szyjki macicy i CIN3, zwłaszcza wśród dziewcząt zaszczepionych w wieku 12–13 lat. Program szczepień przeciwko HPV prawie całkowicie wyeliminował raka szyjki macicy u kobiet urodzonych po 1 września 1995 roku.

### 21-gene assay to inform chemotherapy benefit in node-positive breast cancer

Kalinsky K., Barlow W., Gralow J. i wsp.  
*N. Engl. J. Med.*, 2021; 385: 2336–2347

Ocena ryzyka nawrotu raka piersi oparta na badaniu 21 genów jest klinicznie użyteczna w przewidywaniu korzyści z chemioterapii u chorych na hormonozależnego, HER2-ujemnego raka piersi bez zajęcia pachowych węzłów chłonnych. U kobiet z zajętej pachowymi węzłami chłonnymi rola tej oceny ryzyka nawrotu raka piersi oraz określenia korzyści z zastosowania uzupełniającej chemioterapii jest niejasna.

**Metody.** W prospektywnym badaniu chore na hormonozależnego, HER2-ujemnego raka piersi z zajęciem 1–3 pachowych węzłów chłonnych i wskaźnikiem nawrotu 25 lub niższym (zakres wyniku 0–100; im wyższy wynik, tym gorsze rokowanie) przydzielano losowo do wyłącznej hormonoterapii lub do chemioterapii z hormonoterapią. Pierwszorzędownym punktem końcowym było określenie wpływu chemioterapii na czas wolny od choroby i wynik oceny wskaźnika nawrotu. Drugorzędowym punktem końcowym był czas wolny od rozsiewu.

**Wyniki.** Spośród 5083 chorych (33,2% przed menopauzą i 66,8% po menopauzie) przydzielonych losowo do leczenia, w badaniu wzięło udział 5018. W określonej wcześniej, trzeciej analizie śródkresowej stwierdzono różnice w korzyści z zastosowania chemioterapii w zakresie wydłużenia czasu wolnego od choroby w zależności od występowania menopauzy ( $p = 0,008$  dla porównania korzyści z chemioterapii u kobiet przed menopauzą i po menopauzie) i przeprowadzono oddzielne, z góry określone analizy. Wśród kobiet po menopauzie udział 5-letnich przeżyć wolnych od choroby wyniósł 91,9% wśród poddanych hormonoterapii oraz 91,3% wśród

poddanych chemioterapii i hormonoterapii, bez korzyści z zastosowania chemioterapii (współczynnik ryzyka nawrotu choroby lub wystąpienia nowego nowotworu pierwotnego [rak piersi lub inny nowotwór pierwotny] oraz zgonu 1,02; 95% CI 0,82–1,26;  $p = 0,89$ ). Wśród kobiet przed menopauzą udział 5-letnich przeżyć wolnych od choroby wyniósł 89% w grupie poddanej wyłącznie hormonoterapii oraz 93,9% w grupie poddanej hormonoterapii i chemioterapii (współczynnik ryzyka 0,60; 95% CI 0,43–0,83;  $p = 0,002$ ) z podobną korzyścią w zakresie przeżycia bez rozsiewu (współczynnik ryzyka 0,58; 95% CI 0,39–0,87;  $p = 0,009$ ). Względna korzyść z chemioterapii nie wzrosła wraz z wyższym wskaźnikiem ryzyka nawrotu.

**Wnioski.** Wśród kobiet przed menopauzą, z zajęciem od jednego do trzech pachowych węzłów chłonnych i wskaźnikiem ryzyka nawrotu wynoszącym 25 lub mniej, poddanych chemioterapii z hormonoterapią, czas wolny od choroby i wolny od rozsiewu był dłuższy w porównaniu z kobietami poddanymi wyłącznie hormonoterapii. U kobiet po menopauzie z podobnymi cechami uzupełniająca chemioterapia nie przyniosła korzyści.

### Evaluation of geriatric assessment and management on the toxic effects of cancer treatment (GAP70+): a cluster-randomised study

Mohile S.G., Mohamed M.R., Xu H. i wsp.  
*Lancet*, 2021; 398: 1894–1904

U starszych chorych na zaawansowane nowotwory ryzyko toksycznych powikłań związanych z leczeniem onkologicznym jest duże. Ocena geriatryczna określa cechy związane ze starzeniem się oraz jest źródłem wytycznych prawidłowego postępowania w tej grupie chorych. Zbadano, czy stosowanie oceny geriatrycznej może zmniejszyć częstość poważnych działań niepożądanych u starszych chorych na zaawansowane nowotwory poddawanych leczeniu wysokiego ryzyka (np. chemioterapii).

**Metody.** Do badania klastrowego z randomizacją włączano chorych na nieuleczalne guzy lite lub chłoniaki, w wieku 70 lat i starszych, z co najmniej jedną nieprawidłową domeną oceny geriatrycznej, którzy rozpoczynali nowy schemat leczenia. W 40 ośrodkach onkologicznych w Stanach Zjednoczonych losowo przydzielono (1:1) obserwowanych do interwencji (onkolodzy otrzymali dostosowane do potrzeb podsumowanie oceny geriatrycznej i zalecenia dotyczące postępowania) lub do zwykłej opieki (onkologom nie przekazano podsumowania oceny geriatrycznej ani zaleceń). Pierwszorzędownym punktem końcowym był udział chorych, u których wystąpiło jakiegokolwiek działanie niepożądane stopnia 3.–5. (wg CTCAE wersja 4.0) w ciągu 3 miesięcy. Działania niepożądane były odnotowywane prospektywnie przez personel medyczny. Niezależna grupa onkologów analizowała dokumentację medyczną w celu weryfikacji danych.

**Wyniki.** Od 29 lipca 2014 roku do 13 marca 2019 roku włączono do badania 718 chorych. Średni wiek chorych wynosił 77,2 roku (SD 5,4), a 311 spośród 718 chorych (43%) stanowiły kobiety. Średnia liczba nieprawidłowych domen oceny geriatrycznej wyniosła 4,5 (SD 1,6) i pod tym względem nie było istotnej różnicy pomiędzy grupami. Większa liczba chorych w grupie interwencyjnej w porównaniu z grupą kontrolną była rasy czarnej w porównaniu z innymi rasami (40 spośród 349 chorych [11%] w porównaniu z 12 spośród 369 chorych [3%];  $p < 0,0001$ ) i była wcześniej poddana chemioterapii (104 spośród 349 chorych [30%] vs 81 spośród 369 chorych [22%];  $p = 0,016$ ). Mniejsza liczba chorych w grupie interwencyjnej doświadczyła toksyczności leczenia w stopniu 3.–5. (177 spośród 349 chorych [51%]) w porównaniu z grupą kontrolną (263 spośród 369 chorych [71%]; ryzyko względne [relative risk – RR] 0,74 (95% CI 0,64–0,86;  $p = 0,0001$ ). Chorzy w grupie interwencyjnej doznali mniejszej ilości upadków w ciągu 3 miesięcy (35 spośród 298 chorych [12%] vs 68 spośród 329 chorych [21%]; skorygowane RR 0,58, 95% CI 0,40–0,84;  $p = 0,035$ ) oraz możliwe było u nich odstawienie większej liczby przyjmowanych leków (średnia skorygowana różnica 0,14, 95% CI 0,03–0,25;  $p = 0,015$ ).

**Wnioski.** Ocena geriatryczna u starszych chorych na zaawansowane nowotwory zmniejszyła częstość poważnych działań niepożądanych związanych z leczeniem nowotworu. Ocena geriatryczna wraz z opartym na niej właściwym postępowaniem powinna stanowić zintegrowany element opieki klinicznej w tej grupie chorych.

### Belzutifan for renal cell carcinoma in von Hippel-Lindau disease

Jonasch E., Donskov F., Iliopoulos O. i wsp.  
*N. Engl. J. Med.*, 2021; 385: 2036–2046

U chorych z zespołem von Hippela i Lindaua (VHL) ryzyko zachorowania na raka nerkowokomórkowego jest duże z powodu inaktywacji genu VHL i konstytutywnej aktywacji czynnika transkrypcyjnego indukowanego hipoksją 2 $\alpha$  (HIF-2 $\alpha$ ).

**Metody.** W otwartym jednogrupowym badaniu II fazy zbadano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania belzutifanu – inhibitora HIF-2 $\alpha$  – podawanego doustnie (w dawce 120 mg na dobę) u chorych na raka nerkowokomórkowego związane z chorobą VHL. Pierwszorzędnym punktem końcowym była obiektywna odpowiedź na leczenie (CR lub PR) mierzona zgodnie z kryteriami RECIST (wersja 1.1). Oceniono również odpowiedź na belzutifan u chorych na nowotwory nie-nerkowokomórkowe oraz bezpieczeństwo stosowania tego leku.

**Wyniki.** Po obserwacji o medianie wynoszącej 21,8 miesiąca (zakres 20,2–30,1), udział chorych z obiektywną odpowiedzią wyniósł 49% (95% CI 36–62). Odpowiedzi obserwowano również u chorych ze zmianami w trzustce (47 spośród 61 chorych [77%]) i zarodkowymi naczyniakami krwionośny-

mi ośrodkowego układu nerwowego (15 spośród 50 chorych [30%]). Dodatkowo wykazano poprawę u wszystkich chorych z zarodkowymi naczyniakami siatkówki (12 chorych [100%]). Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi były niedokrwistość (u 90% chorych) i zmęczenie (u 66%). Siedmiu chorych przerwało leczenie: czterech z własnej woli, jeden z powodu zdarzenia niepożądanego związanego z leczeniem (zawroty głowy stopnia 1.), jeden z powodu progresji choroby w ocenie badacza, jeden zmarł (z powodu toksycznego działania fentanylu).

**Wnioski.** Belzutifan wykazywał aktywność u chorych na raka nerkowokomórkowego i nowotwory nie-nerkowokomórkowe związane z chorobą VHL. Stosowanie tego leku było związane ze zdarzeniami niepożądanymi głównie stopnia 1. i 2.

### Randomized trial of cytoreductive surgery for relapsed ovarian cancer

Harter P., Sehouli J., Vergote I. i wsp.  
*N. Engl. J. Med.*, 2021; 385: 2123–2131

Leczenie chorych z wznową raka jajnika opiera się głównie na leczeniu systemowym. Rola zabiegu cytoredukcyjnego w tej grupie chorych jest niejasna.

**Metody.** Chore z pierwszym nawrotem raka jajnika, który wystąpił po 6 lub więcej miesiącach po zakończeniu chemioterapii z zastosowaniem pochodnej platyny, przydzielano losowo do zabiegu cytoredukcyjnego i uzupełniającej chemioterapii zawierającej pochodną platyny lub wyłącznie do chemioterapii. Kryteriami włączenia do badania był dodatni wynik AGO (Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie), określane jako: stopień sprawności 0 w skali Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG), brak wodobrzusza lub wodobrzusze mniejsze niż 500 ml oraz całkowita cytoredukcja w pierwszym zabiegu operacyjnym. Dodatni wynik AGO pozwala wskazać chore, u których można uzyskać całkowitą resekcję. Pierwszorzędnym punktem końcowym był czas całkowitego przeżycia. Oceniono również jakość życia i czynniki rokownicze przeżycia.

**Wyniki.** Do leczenia przydzielono losowo 407 chorych, w tym 206 do operacji cytoredukcyjnej i chemioterapii a 201 do wyłącznej chemioterapii. Udział całkowitych resekcji wyniósł 75,5%. Mediana przeżycia całkowitego wyniosła 53,7 miesiąca w grupie operowanej i 46,0 miesiąca w grupie poddanej wyłącznie chemioterapii (współczynnik ryzyka zgonu 0,75; 95% CI 0,59–0,96;  $p = 0,02$ ). Chore po całkowitej resekcji miały najlepsze wyniki leczenia, z medianą całkowitego przeżycia 61,9 miesiąca. We wszystkich analizach zaobserwowano korzyść z zabiegu operacyjnego. Jakość życia w ciągu pierwszego roku obserwacji nie różniła się między obiema grupami. Dodatkowo nie odnotowano zgonów w ciągu 30 dni po zabiegu.

**Wnioski.** U chorych z wznową raka jajnika operacja cytoredukcyjna poprzedzająca chemioterapię wiązała się z dłuższym

całkowitym przeżyciem w porównaniu z wyłączną chemioterapią.

### **Nivolumab versus sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma (CheckMate 459): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 trial**

Yau T., Park J., Finn R. i wsp.

*Lancet Oncol.*, 2022; 23: 77–90

W badaniu I/II fazy CheckMate 040 zastosowanie nivolumabu u chorych na zaawansowanego raka wątrobowokomórkowego wiązało się z długotrwałymi odpowiedziami, obiecującym przeżyciem oraz akceptowalnym bezpieczeństwem. Porównano nivolumab i sorafenib w pierwszej linii leczenia chorych na zaawansowanego raka wątrobowokomórkowego.

**Metody.** W otwartym badaniu III fazy przeprowadzonym w ośrodkach medycznych 22 krajów na terenie Azji, Australii, Europy i Ameryki Północnej, chorzy (powyżej 18. r.ż.) na potwierdzonego histopatologicznie zaawansowanego raka wątrobowokomórkowego, niekwalifikujący się do zabiegu operacyjnego lub ze stwierdzoną progresją po zabiegu operacyjnym albo po leczeniu miejscowym, bez uprzedniego leczenia systemowego, z wynikiem oceny w skali Child–Pugh A, w stanie ogólnym 0–1 według kryteriów ECOG, niezależnie od stwierdzenia wirusowego zapalenia wątroby, zostali losowo przydzieleni w stosunku 1:1 do leczenia nivolumabem (240 mg dożylnie co 2 tygodnie) lub sorafenibem (400 mg doustnie dwa razy dziennie), podawanych do progresji lub wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności leczenia. Pierwszorzędownym punktem końcowym było całkowite przeżycie oceniane w grupie zgodnej z intencją leczenia. Bezpieczeństwo leczenia oceniano u wszystkich chorych, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę leku.

**Wyniki.** Od 11 stycznia 2016 do 24 maja 2017 roku 743 chorych przydzielono losowo do leczenia (nivolumabem  $n = 371$ ; sorafenibem  $n = 372$ ). W pierwszej analizie mediana obserwacji dla całkowitego przeżycia wynosiła 15,2 miesiąca (IQR 5,7–28,0) wśród leczonych nivolumabem i 13,4 miesiąca (5,7–25,9) wśród leczonych sorafenibem. Mediana całkowitego przeżycia wyniosła 16,4 miesiąca (95% CI 13,9–18,4) dla leczonych nivolumabem i 14,7 miesiąca (11,9–17,2) dla leczonych sorafenibem (współczynnik ryzyka 0,85 [95% CI 0,72–1,02];  $p = 0,075$ ; minimalny czas obserwacji 22,8 miesiąca); poziom znamienności określony w protokole ( $p = 0,0419$ ) nie został osiągnięty. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi związanym z leczeniem w stopniu co najmniej 3. były zespół ręka–stopa (1 spośród 367 chorych [ $<1\%$ ] w grupie leczonej nivolumabem vs 52 [14%] w grupie leczonej sorafenibem), wzrost stężenia aminotransferazy asparaginianowej (22 [6%] vs 13 [4%]) i nadciśnienie tętnicze (0 vs 26 [7%]). Poważne działania niepożądane stwierdzono u 43 chorych (12%) wśród

leczonych nivolumabem i 39 (11%) wśród leczonych sorafenibem. W grupie leczonej nivolumabem stwierdzono 4 zgony związane z leczeniem zaś wśród leczonych sorafenibem odnotowano 1 zgon.

**Wnioski.** Nivolumab zastosowany w pierwszej linii leczenia nie wydłużył znamienne całkowitego czasu przeżycia chorych na zaawansowanego raka wątrobowokomórkowego w porównaniu z leczeniem sorafenibem, ale zaobserwowano aktywność kliniczną i korzystny profil bezpieczeństwa. Nivolumab może być rozważany jako opcja leczenia u chorych, u których inhibitory kinazy tyrozynowej i leki antyangiogenne są przeciwwskazane lub ich użycie wiąże się ze znacznym ryzykiem.

### **Adjuvant palbociclib for early breast cancer: the PALLAS trial results (ABCSG-42/AFT-05/BIG-14-03)**

Gnant M., Dueck A.C., Frantal S. i wsp.

*J. Clin. Oncol.*, 2022; 40: 282–293

Palbociclib jest inhibitorem kinazy zależnej od cyklin 4 i 6 zatwierdzonym do leczenia zaawansowanego raka piersi. Nie potwierdzono potencjalnej wartości dodania palbociclibu do leczenia hormonalnego w leczeniu uzupełniającym chorych na raka piersi z obecnością receptorów hormonalnych.

**Metody.** W prospektywnym badaniu III fazy PALLAS chore na wczesnego raka piersi z dodatnimi receptorami hormonalnymi, bez receptora ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu typu 2, przydzielano losowo do grupy otrzymującej przez 2 lata palbociclib (125 mg doustnie raz na dobę w dniach 1.–21. 28-dniowego cyklu) z uzupełniającym leczeniem hormonalnym lub do wyłącznej uzupełniającej hormonoterapii (przez co najmniej 5 lat). Pierwszorzędownym punktem końcowym badania był czas wolny od choroby inwazyjnej (iDFS), a drugorzędowymi: czas wolny od inwazyjnego raka piersi, czas wolny od rozsiewu, czas wolny od miejscowo-regionalnego nawrotu i czas całkowitego przeżycia.

**Wyniki.** Spośród 5796 chorych włączonych do badania w 406 ośrodkach w 21 krajach na całym świecie w ciągu 3 lat, 5761 włączono do grupy leczonej zgodnie z intencją. W końcowej analizie określonej w protokole, przy medianie okresu obserwacji wynoszącej 31 miesięcy, zdarzenia związane z iDFS wystąpiły u 253 spośród 2884 chorych (8,8%) leczonych palbociclibem w skojarzeniu z hormonoterapią oraz u 263 spośród 2877 chorych (9,1%) poddanych wyłącznie hormonoterapii, z podobnymi wynikami w obu grupach (iDFS po 4 latach 84,2% vs 84,5%; HR 0,96; CI 0,81–1,14;  $p = 0,65$ ). Nie zaobserwowano znamiennych różnic w zakresie drugorzędowych punktów końcowych, a analizy podgrup nie wykazały żadnych różnic w poszczególnych podgrupach. Nie stwierdzono nowych sygnałów dotyczących bezpieczeństwa stosowania palbociclibu.

**Wnioski.** W końcowej analizie badania PALLAS dodanie palbociclibu do standardowej uzupełniającej hormonoterapii

nie poprawiło wyników leczenia chorych na wczesnego raka piersi z dodatnimi receptorami hormonalnym w porównaniu z zastosowaniem wyłącznie hormonoterapii.

### **Nivolumab versus placebo in patients with relapsed malignant mesothelioma (CONFIRM): a multicentre, double-blind, randomised, phase 3 trial**

Fennell D.A., Ewings S., Ottensmeier C. i wsp.  
*Lancet Oncol.*, 2021; 22: 1530–1540

W żadnym badaniu III fazy nie wykazano poprawy przeżycia chorych na międzybłoniaka opłucnej lub otrzewnej, z progresją choroby po chemioterapii zawierającej pochodne platyny. Celem badania była ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania nivolumabu, przeciwciała anty-PD-1, w tej grupie chorych.

**Metody.** W wieloośrodkowym podwójnie zaślepionym badaniu III fazy z grupą kontrolną stosującą placebo, przeprowadzonym w 24 szpitalach w Wielkiej Brytanii dorosłych chorych (w wieku  $\geq 18$  lat) w stanie sprawności 0–1 według ECOG, z histologicznie potwierdzonym międzybłoniakiem opłucnej lub otrzewnej i radiologiczną progresją po chemioterapii pierwszej linii zawierającej pochodne platyny, przydzielano losowo (2:1) do leczenia nivolumabem w stałej dawce (240 mg co 2 tygodnie przez 30 minut dożylnie) lub do przyjmowania placebo, podawanych do progresji choroby lub do 12 miesięcy. Chorych stratyfikowano według histologii nowotworu (nabłonkowa vs. nienabłonkowa). Chorzy i prowadzący leczenie klinicyści nie znali przydziału do grup leczenia. Równorzędnymi pierwszorzędnymi punktami końcowymi były: oceniany przez badacza czas wolny od progresji i czas całkowitego przeżycia oceniany zgodnie z intencją leczenia. Wszyscy chorzy przydzieleni losowo do leczenia zostali włączeni do grupy bezpieczeństwa, ocenianej zgodnie z przydziałem do grupy.

**Wyniki.** Od 10 maja 2017 roku do 30 marca 2020 roku do badania włączono 332 chorych, spośród których 221 (67%) przydzielono losowo do leczenia nivolumabem, a 111 (33%) do grupy otrzymującej placebo. Mediana czasu obserwacji wyniosła 11,6 miesiąca (IQR 7,2–16,8). Mediana przeżycia wolnego od progresji wyniosła 3,0 miesiąca (95% CI 2,8–4,1) wśród leczonych nivolumabem w porównaniu z 1,8 miesiąca (1,4–2,6) w grupie placebo (skorygowany HR 0,67 [95% CI 0,53–0,85;  $p = 0,0012$ ], a mediana czasu całkowitego przeżycia – odpowiednio 10,2 miesiąca (95% CI 8,5–12,1) i 6,9 miesiąca (5,0–8,0; skorygowany HR 0,69 [95% CI 0,52–0,91];  $p = 0,0090$ ). Najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami niepożądanymi stopnia 3. lub wyższego związanymi z leczeniem były biegunka (u 6 spośród 221 chorych [3%] wśród leczonych nivolumabem vs u 2 spośród 111 [2%] w grupie placebo) i reakcje związane z wlewem (6 [3%] w porównaniu z 0). Poważne zdarzenia niepożądane wystąpiły u 90 chorych (41%) wśród leczonych

niwolumabem i u 49 (44%) w grupie placebo. W żadnej z grup nie stwierdzono zgonów związanych z leczeniem.

**Wnioski.** Nivolumab może stanowić korzystną opcję leczenia chorych na złośliwego międzybłoniaka, u których doszło do progresji podczas leczenia pierwszej linii.

### **Apalutamide plus abiraterone acetate and prednisone versus placebo plus abiraterone and prednisone in metastatic, castration-resistant prostate cancer (ACIS): a randomised, placebo-controlled, double-blind, multinational, phase 3 study**

Saad F., Efstathiou E., Attard G. i wsp.  
*Lancet Oncol.*, 2021; 22: 1541–1559

U większości chorych na rozlanego raka gruczołu krokowego opornego na kastrację (mCRPC) wystąpiła progresja choroby prowadząca do zgonu. Progresja mCRPC jest związana zarówno z aktywacją receptorów androgenowych, jak i podwyższonym stężeniem androgenów w guzie, jednak obecnie standardem opieki jest leczenie ukierunkowane na pojedynczy mechanizm sygnalizacji androgenowej. Celem badania było porównanie leczenia skojarzonego z użyciem apalutamidu i octanu abirateronu, z których każdy w inny sposób hamuje oś sygnalizacji androgenów, ze standardowym leczeniem mCRPC.

**Metody.** Podwójnie zaślepione badanie III fazy z grupą kontrolną otrzymującą placebo (ACIS) przeprowadzono w 167 szpitalach w 17 krajach w USA, Kanadzie, Meksyku, Europie, regionie Azji i Pacyfiku, Afryce i Ameryce Południowej. Do badania włączono chorych na mCRPC (w wieku  $\geq 18$  lat), niepoddanych wcześniej chemioterapii ani leczeniu inhibitorami sygnalizacji biosyntezy androgenów, w trakcie leczenia blokującego wydzielanie androgenów, w stanie sprawności 0–1 według ECOG, z wynikiem 3 lub niższym w odpowiedzi na pytanie 3. w Krótkim Kwestionariuszu Bólu (dotyczącym odczuwania najgorszego bólu w ciągu ostatnich 24 godzin). Chorych przydzielano losowo (1:1) do przyjmowania apalutamidu 240 mg raz na dobę w połączeniu z octanem abirateronu 1000 mg raz na dobę i prednizonem 5 mg dwa razy na dobę lub do grupy otrzymującej placebo w połączeniu z octanem abirateronu i prednizonem, podawanych doustnie w 28-dniowych cyklach. Randomizacja była stratyfikowana według obecności lub braku przerzutów w narządach trzewnych, stanu sprawności według ECOG i regionu geograficznego. Chorzy, badacze, zespół badawczy i sponsor nie znali przydziału do leczenia. Niezależny komitet monitorujący dane kontrolował dane w celu zapewnienia stałego bezpieczeństwa chorych oraz przeglądał dane dotyczące skuteczności. Pierwszorzędnym punktem końcowym było przeżycie bez progresji radiologicznej oceniane w grupie zgodnej z zamiarem leczenia. Bezpieczeństwo oceniano u wszystkich chorych, którzy otrzymali co najmniej

jedną dawkę badanego leku. Badanie zostało zakończone i nie prowadzi się już rekrutacji.

**Wyniki.** Od 10 grudnia 2014 roku do 30 sierpnia 2016 roku przydzielono losowo do leczenia 982 chorych, w tym 492 do stosowania apalutamidu w połączeniu z abirateronem i prednizonem oraz 490 do abirateronu z prednizonem. W pierwotnej analizie (mediana czasu obserwacji 25,7 miesiąca [IQR 23,0–28,9]) mediana przeżycia bez progresji radiologicznej wyniosła 22,6 miesiąca (95% CI 19,4–27,4) wśród leczonych z użyciem apalutamidu w porównaniu z 16,6 miesiąca (13,9–19,3) w grupie leczonej wyłącznie abirateronem z prednizonem (HR 0,69, 95% CI 0,58–0,83;  $p < 0,0001$ ). W zaktualizowanej analizie (analiza końcowa dla przeżycia całkowitego; mediana czasu obserwacji 54,8 miesiąca [IQR 51,5–58,4]) mediana czasu wolnego od progresji radiologicznej wyniosła 24,0 miesiące (95% CI 19,7–27,5) w porównaniu z 16,6 miesiąca (13,9–19,3; HR 0,70, 95% CI 0,60–0,83;  $p < 0,0001$ ). Najczęstszym zdarzeniem niepożądanym stopnia 3.–4., pojawiającym się podczas leczenia, było nadciśnienie tętnicze (82 spośród 490 chorych [17%] otrzymujących apalutamid w połączeniu z abirateronem i prednizonem i 49 spośród 489 [10%] otrzymujących abirateron z prednizonem). Poważne zdarzenia

niepożądane związane z leczeniem wystąpiły u 195 chorych (40%) otrzymujących apalutamid w połączeniu z abirateronem i prednizonem oraz u 181 (37%) otrzymujących wyłącznie abirateron z prednizonem. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, które zakończyły się zgonem, wystąpiły u trzech chorych (1%) wśród leczonych z udziałem apalutamidu (u 2 zatorowość płucna, u 1 niewydolność serca) i pięciu (1%) w grupie leczonej wyłącznie abirateronem i prednizonem (1 niewydolność serca, 1 zatrzymanie akcji serca, 1 niedrożność tętnicy krezkowej, 1 napad padaczkowy i 1 nagły zgon).

**Wnioski.** Pomimo zastosowania aktywnego i ustalonego leczenia w grupie kontrolnej, apalutamid w połączeniu z abirateronem i prednizonem wydłużył czas wolny od progresji radiologicznej. Potrzebne są dodatkowe badania w celu określenia podgrup chorych, którzy mogą odnieść największe korzyści z leczenia skojarzonego, aby poprawić wyniki leczenia chorych na rozsiały raka gruczołu krokowego opornego na kastrację.

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