

### Thyroidectomy without radioiodine in patients with low-risk thyroid cancer

Leboulleux S., Bournaud C., Chougnet C.N. i wsp.

*N. Engl. J. Med.* 2022; 386: 923–932

W przypadku chorych na raka tarczycy z grupy niskiego ryzyka pooperacyjne podanie jodu promieniotwórczego (<sup>131</sup>I) osobom poddanym zabiegowi usunięcia tarczycy jest kontrowersyjne, ze względu na brak wykazanych korzyści.

**Metody.** W prospektywnym badaniu III fazy chorych operowanych z powodu zróżnicowanego raka tarczycy niskiego ryzyka przydzielono losowo do ablacji, po której pooperacyjnie podawano jod promieniotwórczy (1,1 GBq) po wstrzyknięciu rekombinowanej ludzkiej tyreotropiny, lub do grupy, w której nie podawano jodu promieniotwórczego. Głównym celem badania była ocena zasadności pooperacyjnego podawania jodu promieniotwórczego. Złożony punkt końcowy obejmował nieprawidłowości funkcjonalne, strukturalne i biologiczne po 3 latach. *Non-inferiority* określono jako różnicę pomiędzy grupami mniejszą niż 5 punktów procentowych w udziale chorych, u których nie odnotowano takich zdarzeń jak: obecność w badaniu całego ciała nieprawidłowego ogniska wychwytu jodu promieniotwórczego, które wymagało późniejszego leczenia (tylko w grupie leczonej jodem promieniotwórczym), nieprawidłowy wynik badania USG szyi lub podwyższone stężenie tyreoglobuliny albo przeciwciał przeciwko tyreoglobulinie. Drugorzędowe punkty końcowe obejmowały czynniki rokownicze i charakterystykę molekularną nowotworu.

**Wyniki.** Wśród 730 chorych biorących udział w badaniu odsetek chorych, u których nie odnotowano zdarzeń wyniósł 95,6% (95% przedział ufności [*confidence interval* – CI] 93,0–97,5) w grupie nieleczonej promieniotwórczym jodem i 95,9% (95% CI 93,3–97,7) w grupie poddanej temu leczeniu. Różnica – 0,3 punktu procentowego – stanowiła wynik spełniający kryteria *non-inferiority*. Spośród 25 zdarzeń nieprawidłowości strukturalne lub funkcjonalne wystąpiły u 8, a biologiczne u 23 chorych. Zdarzenia występowały częściej u chorych z pooperacyjnym stężeniem tyreoglobuliny w surowicy przekraczającym 1 ng/ml podczas leczenia hormonem tarczycy. Zmiany molekularne były podobne u chorych, u których wystąpiły zdarzenia i u tych bez zdarzeń. Nie zgłoszono żadnych zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem.

**Wnioski.** Obserwacja chorych na raka tarczycy niskiego ryzyka poddanych tyreoidektomii nie była gorsza od ablacji z użyciem jodu promieniotwórczego pod względem występowania czynnościowych, strukturalnych i biologicznych zdarzeń uwzględnionych w badaniu.

### Trastuzumab deruxtecan versus trastuzumab emtansine for breast cancer

Cortés J., Kim S.-B., Chung W.-P. i wsp.

*N. Engl. J. Med.* 2022; 386:1143–1154

Podawanie trastuzumabu emtanzyny jest obecnie standardowym sposobem leczenia chorych na HER2-dodatniego raka piersi, u których doszło do progresji po leczeniu połączeniem przeciwciał anti-HER2 i taksanu.

**Metody.** Przeprowadzono wieloośrodkowe otwarte badanie III fazy porównujące skuteczność i bezpieczeństwo stosowania trastuzumabu derukstekanu (połączenie przeciwciała HER2 z lekiem) z trastuzumabem emtanzyną u chorych na rozlanego HER2-dodatniego raka piersi, wcześniej leczonych trastuzumabem i taksanem. Pierwszorzędnym punktem końcowym było przeżycie bez progresji (określone centralnie przez niezależnych ekspertów na podstawie zaślepionego przeglądu wyników). Drugorzędowymi punktami końcowymi były: przeżywalność całkowita, obiektywna odpowiedź na leczenie i bezpieczeństwo leczenia.

**Wyniki.** Wśród 524 chorych przydzielonych losowo do leczenia udział przeżyć wolnych od progresji po 12 miesiącach wyniósł 75,8% (95% CI 69,8–80,7) wśród leczonych trastuzumabem derukstekanem i 34,1% (95% CI 27,7–40,5) w grupie leczonych trastuzumabem emtanzyną (współczynnik ryzyka progresji lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny 0,28; 95% CI 0,22–0,37;  $p < 0,001$ ). Udział całkowitych przeżyć po 12 miesiącach wyniósł 94,1% (95% CI 90,3–96,4) wśród leczonych trastuzumabem derukstekanem i 85,9% (95% CI 80,9–89,7) wśród leczonych trastuzumabem emtanzyną (współczynnik ryzyka zgonu 0,55; 95% CI 0,36–0,86; nie osiągnięto określonej wcześniej granicy znamienności). Udział odpowiedzi na leczenie (całkowitych lub częściowych) wyniósł 79,7% (95% CI 74,3–84,4) w grupie leczonych trastuzumabem derukstekanem oraz 34,2% (95% CI 28,5–40,3) wśród leczonych trastuzumabem emtanzyną. Częstość zdarzeń niepożądanych dowolnego stopnia związanych z lekiem oceniono na 98,1% wśród leczonych trastuzumabem derukstekanem i 86,6% w grupie leczonych trastuzumabem emtanzyną, a zdarzeń niepożądanych związanych z lekiem w stopniu 3. lub 4. odpowiednio: 45,1% i 39,8%. Polekowa choroba śródmiąższowa płuc lub zapalenie płuc wystąpiły u 10,5% chorych otrzymujących trastuzumab derukstekanem i u 1,9% w grupie otrzymujących trastuzumab emtanzynę; nie stwierdzono działań niepożądanych 4. i 5. stopnia. **Wnioski.** Ryzyko progresji choroby lub zgonu wśród chorych na rozlanego HER2-dodatniego raka piersi, wcześniej leczo-

nych trastuzumabem i taksanem, było mniejsze w przypadku stosowania trastuzumabu derukstekanu w porównaniu z trastuzumabem emtanzyną. Jednak leczenie trastuzumabem derukstekanem związane było z większym ryzykiem wystąpienia choroby śródmiąższowej płuc i zapalenia płuc.

### **Rucaparib versus standard-of-care chemotherapy in patients with relapsed ovarian cancer and a deleterious BRCA1 or BRCA2 mutation (ARIEL4): an international, open-label, randomised, phase 3 trial**

Kristeleit R., Lisyanskaya A., Fedenko A. i wsp.  
*Lancet Oncol.*, 2022; 23: 465–478

W kilku prospektywnych badaniach porównywano inhibitory polimerazy poli(adenozynodwufosforano)rybozy (PARP) z chemioterapią u chorych na raka jajnika z mutacją *BRCA1* lub *BRCA2*. Celem badania było porównanie rucaparybu z chemioterapią zawierającą lub niezawierającą pochodnej platyny.

**Metody.** W otwartym badaniu III fazy z grupą kontrolną (ARIEL4) przeprowadzonym w 64 szpitalach i ośrodkach onkologicznych w 12 krajach (Brazylia, Kanada, Czechy, Węgry, Izrael, Włochy, Polska, Rosja, Hiszpania, Ukraina, Wielka Brytania i Stany Zjednoczone) chore na raka jajnika z potwierdzoną mutacją *BRCA1* lub *BRCA2*, w wieku co najmniej 18 lat i w stanie sprawności 0 lub 1 według oceny za pomocą skali Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG), które wcześniej otrzymały dwie lub więcej linii chemioterapii, przydzielano losowo (2:1), stratyfikując według czasu wolnego od progresji po ostatnim leczeniu zawierającym platynę, do leczenia w postaci doustnego przyjmowania rucaparybu (600 mg dwa razy na dobę) lub do chemioterapii (podawanej zgodnie z wytycznymi danej instytucji): paklitaksel (dawka początkowa 60–80 mg/m<sup>2</sup> w 1., 8. i 15. dniu) w chorobie platynoopornej lub częściowo platynowrażliwej albo do stosowania chemioterapii zawierającej pochodną platyny (wyłącznie cisplatyna lub karboplatyna, albo dwulekowa chemioterapia zawierająca pochodną platyny) w chorobie w pełni wrażliwej na pochodne platyny. Chore były leczone w 21-dniowych lub 28-dniowych cyklach. Pierwszorzędowym punktem końcowym był czas wolny od progresji w grupie oceny skuteczności (wszystkie losowo przydzielone chore ze szkodliwymi mutacjami *BRCA1* lub *BRCA2* bez mutacji odwracających), a następnie w grupie zgodnej z zamiarem leczenia (wszystkie losowo przydzielone chore). Bezpieczeństwo oceniano u wszystkich chorych, które otrzymały co najmniej jedną dawkę przydzielonego badanego leku.

**Wyniki.** Spośród 930 chorych ocenianych pod kątem włączenia do badania od 1 marca 2017 roku do 24 września 2020 roku, 349 przydzielono losowo do leczenia rucaparybem (n = 233) lub do chemioterapii (n = 116). Mediana wieku wyniosła 58 lat (IQR 52–64), 332 chore (95%) były rasy białej. W chwili odcięcia danych (30 września 2020 r.) mediana okresu

obserwacji wyniosła 25,0 miesiący (IQR 13,8–32,5). W grupie oceny skuteczności (220 chorych leczonych rucaparybem; 105 poddanych chemioterapii) mediana przeżycia wolnego od progresji wyniosła 7,4 miesiąca (95% CI 7,3–9,1) w grupie leczonej rucaparybem w porównaniu z 5,7 miesiąca (5,5–7,3) w grupie poddanej chemioterapii (współczynnik ryzyka [hazard ratio – HR] 0,64 [95% CI 0,49–0,84]; p = 0,0010). W grupie zgodnej z zamiarem leczenia (233 chore leczone rucaparybem; 116 poddanych chemioterapii) mediana przeżycia wolnego od progresji wyniosła 7,4 miesiąca (95% CI 6,7–7,9) w grupie leczonej rucaparybem oraz 5,7 miesiąca (5,5–6,7) wśród poddanych chemioterapii (HR 0,67 [95% CI 0,52–0,86]; p = 0,017). Większość spośród działań niepożądanych związanych z leczeniem miała 1. lub 2. stopień nasilenia. Najczęstszym zdarzeniem niepożądanym stopnia 3. i wyższego była niedokrwistość. Wystąpiła ona u 52 spośród 232 chorych [22%] leczonych rucaparybem i u 6 spośród 113 [5%] poddanych chemioterapii. Poważne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem wystąpiły u 62 chorych (27%) leczonych rucaparybem i u 13 (12%) poddanych chemioterapii; poważne zdarzenia niepożądane uznane przez badacza za związane z leczeniem stwierdzono u 32 chorych (14%) leczonych rucaparybem i u 6 (5%) z grupy poddanej chemioterapii. Trzy zgony uznano za potencjalnie związane z użyciem rucaparybu (jeden z powodu choroby serca, jeden z powodu zespołu mielodysplastycznego i jeden z niepotwierdzonej przyczyny).

**Wnioski.** Wyniki badania ARIEL4 przemawiają za uznaniem rucaparybu za alternatywę dla chemioterapii u chorych z mutacją *BRCA1* lub *BRCA2*, u których wystąpił nawrót raka jajnika.

### **Ivosidenib and azacitidine in IDH1-mutated acute myeloid leukemia**

Montesinos P., Recher Ch., Vives S. i wsp.  
*N. Engl. J. Med.*, 2022; 386: 1519–1531

W badaniu fazy Ib przeprowadzonym z udziałem nieleczonych chorych na ostrą białaczkę szpikową z mutacją *IDH1* wykazano zachęcającą aktywność kliniczną połączenia iwosydenibu, inhibitora zmutowanej 1. dehydrogenazy izocytrynianowej (*IDH1*), i azacytydyny.

**Metody.** W badaniu III fazy chorych niekwalifikujących się do intensywnej indukcyjnej chemioterapii przydzielono losowo do stosowania doustnego iwosydenibu (500 mg raz na dobę) oraz podskórnej lub dożyłnej azacytydyny (75 mg/m<sup>2</sup> przez 7 dni w 28-dniowych cyklach) lub do placebo z azacytydyną. Pierwszorzędowym punktem końcowym było przeżycie bez zdarzeń niepożądanych, określane jako czas od randomizacji do niepowodzenia leczenia (tj. chory nie uzyskał całkowitej remisji do 24. tygodnia), nawrót po remisji lub zgon z jakiegokolwiek przyczyny (w zależności od tego, co nastąpiło wcześniej).

**Wyniki.** Grupa zgodna z intencją leczenia obejmowała 146 chorych: 72 w grupie iwosydenibu i azacytydyny oraz 74

w grupie placebo i azacytydyny. Po obserwacji, której mediana wyniosła 12,4 miesiąca czas wolny od zdarzeń był znamienne dłuższy wśród leczonych iwosydenibem z azacytydyną w porównaniu z leczonymi placebo z azacytydyną (współczynnik ryzyka niepowodzenia leczenia, nawrotu po remisji lub zgonu 0,33; 95% CI 0,16–0,69;  $p = 0,002$ ). Szacowany udział 12-miesięcznych przeżyć wolnych od zdarzeń wyniósł 37% wśród leczonych iwosydenibem i azacytydyną oraz 12% w grupie otrzymujących placebo i azacytydynę. Mediana całkowitego czasu przeżycia wyniosła 24,0 miesiące dla leczonych iwosydenibem i azacytydyną oraz 7,9 miesiąca w grupie otrzymujących placebo i azacytydynę (współczynnik ryzyka zgonu 0,44; 95% CI 0,27–0,73;  $p = 0,001$ ). Częste zdarzenia niepożądane stopnia 3. lub wyższego obejmowały gorączkę neutropeniczną (28% w grupie leczonej iwosydenibem i azacytydyną i 34% w grupie leczonej placebo i azacytydyną) oraz neutropenię (odpowiednio: 27% i 16%). Udział krwawień dowolnego stopnia wyniósł odpowiednio 41% i 29%, a zakażeń dowolnego stopnia – 28% i 49%. Zespół różnicowania (również o dowolnym stopniu nasilenia) wystąpił u 14% chorych leczonych iwosydenibem i azacytydyną oraz u 8% chorych otrzymujących placebo i azacytydynę.

**Wnioski.** Wykazano znaczącą korzyść kliniczną ze stosowania iwosydenibu w połączeniu z azacytydyną w porównaniu z placebo z azacytydyną w tej trudnej do leczenia grupie chorych. Gorączka neutropeniczna i zakażenia występowały rzadziej, ale neutropenia i krwawienia częściej u leczonych iwosydenibem i azacytydyną w porównaniu z otrzymującymi placebo i azacytydynę.

### **Nivolumab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy in patients with HER2-negative, untreated, unresectable advanced or recurrent gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ATTRACTION-4): a randomised, multicentre, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial**

Kang Y., Chen L., Ryu M. i wsp.

*Lancet Oncol.*, 2022; 23: 234–247

W przeprowadzonych badaniach potwierdzono addytywne oraz synergiczne działanie połączenia chemioterapii zawierającej oksaliplatinę z inhibitorami punktów kontroli układu immunologicznego. Oceniono skuteczność niwolumabu w połączeniu z chemioterapią z udziałem oksaliplatiny w porównaniu z postępowaniem polegającym na użyciu placebo z chemioterapią zawierającą oksaliplatinę w leczeniu pierwszej linii chorych na HER2-ujemnego, nieoperacyjnego lub nawrotowego raka żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego.

**Metody.** W 130 ośrodkach w Japonii, Korei Południowej oraz Tajwanie przeprowadzono wieloośrodkowe podwójnie zaśle-

pione badanie II–III fazy z grupą kontrolną otrzymującą placebo (ATTRACTION-4). Do badania włączano chorych (powyżej 20. r.ż.) na uprzedniego nielezonego (z wykluczeniem leczenia przedoperacyjnego lub pooperacyjnej chemioterapii zakończonej co najmniej 180 dni przed stwierdzeniem nawrotu choroby), HER2-ujemnego nieoperacyjnego lub nawrotowego raka żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego (niezależnie od ekspresji PD-L1), z co najmniej jedną zmianą mierzalną według kryteriów RECIST (wersja 1.1), w stanie ogólnym 0–1 według skali ECOG. Chorych przydzielano losowo w stosunku 1:1 do stosowania chemioterapii (dożylnie podawana oksaliplatiną 130 mg/m<sup>2</sup> w dniu 1. z doustnie podawanym S-1 40 mg/m<sup>2</sup> [SOX] lub doustnie stosowaną kapecytabiną 1000 mg/m<sup>2</sup> [CAPOX] dwa razy dziennie w dniach 1.–14.) w połączeniu z niwolumabem w dawce 360 mg dożylnie co 3 tygodnie (grupa chemioterapii z niwolumabem) lub z placebo (grupa chemioterapii z placebo). Randomizację przeprowadzono ze stratyfikacją według ekspresji PD-L1, stanu ogólnego ocenionego za pomocą skali ECOG, zaawansowania choroby oraz rejonu geograficznego. Badanie było zaślepienie dla chorych, badaczy oraz sponsorów. Pierwszorzędowym punktem końcowym był czas wolny od progresji i całkowity czas przeżycia. Bezpieczeństwo leczenia oceniano u chorych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku.

**Wyniki.** Od 23 marca 2017 roku do 10 maja 2018 roku 724 chorych przydzielono losowo do badania: 362 chorych do grupy z niwolumabem i chemioterapią oraz 362 chorych do grupy placebo z chemioterapią. W chwili odcięcia danych, 31 października 2018 roku, mediana obserwacji wyniosła 11,6 miesiąca (IQR 8,7–14,1), mediana przeżycia wolnego od progresji 10,45 miesiąca (95% CI 8,44–14,75) w grupie z niwolumabem i chemioterapią oraz 8,34 miesiąca (6,97–9,40) w grupie z placebo i chemioterapią (HR 0,68; 98,51% CI 0,51–0,90;  $p = 0,0007$ ). W chwili kolejnego odcięcia danych, w dniu 20 stycznia 2020 roku, mediana obserwacji wyniosła 26,6 miesiąca (IQR 24,1–29,0), a mediana całkowitego przeżycia 17,45 miesiąca (95% CI 15,67–20,83) w grupie otrzymujących niwolumab i stosujących chemioterapię oraz 17,15 miesiąca (15,18–19,65) w grupie placebo z chemioterapią (HR 0,90; 95% CI 0,75–1,08;  $p = 0,26$ ). Najczęstszym działaniem niepożądanym w stopniu 3. i 4. związanym z leczeniem była neutropenia (71 spośród 359 chorych [20%] w grupie niwolumabu z chemioterapią vs. 57 spośród 358 chorych [16%] w grupie placebo z chemioterapią) i małopłytkowość (34 [9%] vs. 33 [9%]). Poważne działania niepożądane w jakimkolwiek stopniu zaobserwowano u 88 chorych (25%) w grupie otrzymującej niwolumab i stosującej chemioterapię oraz u 51 (14%) w grupie placebo i chemioterapii. Najczęstszym z tych działań była utrata apetytu (18 [5%] vs. 10 [3%]). Stwierdzono 6 zgonów związanych z leczeniem: 3 w grupie niwolumabu z chemioterapią (gorączka neutropeniczna, niewydolność wątroby oraz nagły zgon) i 3 w grupie placebo z chemioterapią (posocznica, niedokrwistość hemolityczna oraz śródmiąższowa choroba płuc).

**Wnioski.** Stosowanie niwolumabu w połączeniu z chemioterapią zawierającą oksaliplatynę znacząco wydłużyło czas wolny od progresji, ale nie wpłynęło na czas całkowitego przeżycia u chorych na uprzednio nieleczzonego HER2-ujemnego, nieoperacyjnego lub nawrotowego raka żołądka/połączenia żołądkowo-przełykowego pochodzenia azjatyckiego. Takie leczenie może być nową opcją pierwszej linii dla tej grupy chorych.

### **Segmentectomy versus lobectomy in small-sized peripheral non-small-cell lung cancer (JCOG0802/WJOG4607L): a multicentre, open-label, phase 3, randomised, controlled, non-inferiority trial**

Saji H., Okada M., Tsuboi M. i wsp.

*Lancet*, 2022; 399: 1607–1617

Lobektomia jest standardem leczenia wczesnego niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP). Korzyści kliniczne oraz przeżywalność po segmentektomii nie były oceniane w badaniach z losowym doбором chorych. Celem badania było potwierdzenie, że segmentektomia jest równie skuteczna jak lobektomia u chorych na obwodowo położonego NDRP o niewielkich rozmiarach.

**Metody.** Przeprowadzono badanie typu równoważności z grupą kontrolną w 70 ośrodkach w Japonii. Chorych na NDRP w stopniu zaawansowania IA (guzy o średnicy  $\leq 2$  cm, współczynnik konsolidacji do guza  $>0,5$ ) przydzielono losowo do lobektomii lub do segmentektomii. Randomizację przeprowadzono metodą minimalizacji, uwzględniając ośrodek, typ histologiczny, płeć, wiek i wyniki tomografii komputerowej. Przydział leczenia nie był ukryty przed badaczami i chorymi. Pierwszorzędownym punktem końcowym była przeżywalność całkowita, a drugorzędowymi: pooperacyjna funkcja układu oddechowego (po 6 i 12 miesiącach), przeżywalność wolna od nawrotu nowotworu, udział wznów miejscowych, działania niepożądane, odsetek ukończonych segmentektomii, długość hospitalizacji, czas utrzymania drenu w klatce piersiowej, długość operacji, objętość utraconej krwi oraz liczba użytych automatycznych zszywek chirurgicznych. Czas całkowitego przeżycia oceniano w grupie zgodnej z zamiarem leczenia z marginesem *non-inferiority* 1,54 dla górnej granicy 95% CI współczynnika ryzyka (HR) i przy użyciu stratyfikowanego modelu regresji Coxa.

**Wyniki.** Od 10 sierpnia 2009 roku do 21 października 2014 roku przydzielono losowo 1106 chorych (grupa zgodna z intencją leczenia) do lobektomii ( $n = 554$ ) lub segmentektomii ( $n = 552$ ). Ogólna charakterystyka chorych była zrównoważona pomiędzy grupami. W grupie przydzielonej do segmentektomii u 22 chorych zdecydowano się przeprowadzić lobektomię, a u jednego chorego wykonano resekcję klinową. Po obserwacji, dla której mediana wyniosła 7,3 roku (zakres 0,0–10,9) udział 5-let-

nich całkowitych przeżyć wyniósł 94,3% (92,1–96,0) w grupie poddanych segmentektomii oraz 91,1% wśród poddanych lobektomii (95% CI 88,4–93,2); wyższość i równoważność badania w zakresie czasu całkowitego przeżycia potwierdzono przy użyciu modelu regresji Coxa (HR 0,663; 95% CI 0,474–0,927;  $p < 0,0001$  dla równoważności;  $p = 0,0082$  dla wyższości). Wydłużenie całkowitego czasu przeżycia stwierdzono we wszystkich podgrupach wśród poddanych segmentektomii. W pierwszym roku obserwacji znamienna różnica w obniżeniu mediany natężonej pierwszosekundowej objętości wydechowej pomiędzy grupami wyniosła 3,5% ( $p < 0,0001$ ), a więc nie osiągnięto wstępnie określonego progu znamienności klinicznej 10%. Udział 5-letnich przeżyć wolnych od nawrotu wyniósł 88,0% (95% CI 85,0–90,4) wśród poddanych segmentektomii i 87,9% (84,8–90,3) wśród poddanych lobektomii (HR 0,998; 95% CI 0,753–1,323;  $p = 0,9889$ ). Liczba chorych z nawrotem miejscowym stanowiła 10,5% spośród poddanych segmentektomii i 5,4% wśród poddanych lobektomii ( $p = 0,0018$ ). Zgon z innej przyczyny stwierdzono u 52 spośród 83 chorych (63%) poddanych lobektomii i u 27 spośród 58 chorych (47%) poddanych segmentektomii. Nie zaobserwowano umieralności w ciągu 30 i 90 dni. Jedno lub więcej powikłań pooperacyjnych w stopniu co najmniej 2. wystąpiło z podobną częstością w obu grupach (142 chorych [26%] po lobektomii oraz 148 [27%] po segmentektomii).

**Wnioski.** Po raz pierwszy w badaniu III fazy wykazano wydłużenie całkowitego czasu przeżycia chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca poddanych segmentektomii w porównaniu z poddawanymi lobektomii. Wyniki badania sugerują, że segmentektomia powinna być standardową procedurą chirurgiczną w tej grupie chorych.

### **Overall survival with ribociclib plus letrozole in advanced breast cancer**

Hortobagyi G., Stemmer S., Burris H. i wsp.

*N. Engl. J. Med.*, 2022; 386: 942–950

W badaniu klinicznym III fazy rybocyklib w połączeniu z letrozolem stosowany w pierwszej linii leczenia chorych na zaawansowanego raka piersi z dodatnimi receptorami hormonalnymi oraz ujemnym receptorem ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu 2 (HER2–) będących po menopauzie wydłużył czas wolny od progresji w porównaniu ze stosowaniem wyłącznie letrozolu. Oceniono całkowity czas przeżycia.

**Metody.** Przedstawiono wyniki określonej w protokole analizy czasu całkowitego przeżycia – stanowiącego drugorzędowy punkt końcowy. Chore przydzielono losowo (w stosunku 1:1) do leczenia rybocyklibem lub do stosowania placebo w połączeniu z letrozolem. Przeżywalność całkowitą oceniano za pomocą stratyfikowanego testu log-rank i podsumowano metodą Kaplana–Meiera po wystąpieniu 400 zgonów. Aby zapewnić wiarygodność wyników, do analizy czasu wolnego

od progresji i czasu całkowitego przeżycia zastosowano hierarchiczną strategię testowania.

**Wyniki.** Po obserwacji o medianie wynoszącej 6,6 roku stwierdzono 181 zgonów wśród 334 chorych (54,2%) leczonych z użyciem rybocyklibu i 219 zgonów wśród 334 chorych (65,6%) w grupie otrzymującej placebo. Stosowanie rybocyklibu z letrozolem znacząco wydłużyło czas całkowitego przeżycia w porównaniu z podawaniem placebo z letrozolem. Mediana czasu całkowitego przeżycia wyniosła 63,9 miesiąca (95% CI 52,4–71,0) wśród leczonych rybocyklibem z letrozolem oraz 51,4 miesiąca (95% CI 47,2–59,7) w grupie otrzymującej placebo i letrozol (współczynnik ryzyka zgonu 0,76; 95% CI 0,63–0,93; dwustronne  $p=0,008$ ). Nie zaobserwowano nowych działań niepożądanych.

**Wnioski.** Zastosowanie rybocyklibu z letrozolem w leczeniu pierwszej linii znacząco wydłużyło czas całkowitego przeżycia chorych na hormonododatniego, HER2-ujemnego zaawansowanego raka piersi w porównaniu z placebo z letrozolem. Mediana całkowitego przeżycia była o ponad 12 miesięcy dłuższa u leczonych z użyciem rybocyklibu w porównaniu z chorymi otrzymującymi placebo.

### **Darolutamide and survival in metastatic, hormone-sensitive prostate cancer**

Smith M., Hussain M., Saad F. i wsp.

*N. Engl. J. Med.*, 2022; 386: 1132–1142

Darolutamid jest silnym inhibitorem receptora androgenowego, który wydłuża czas całkowitego przeżycia chorych na nierozsianego opornego na kastrację raka gruczołu krokowego. Nie wiadomo, czy połączenie darolutamidu z leczeniem hormonalnym i docetakselem wydłużyłoby czas całkowitego przeżycia chorych na rozsianego hormonowrażliwego raka gruczołu krokowego.

**Metody.** W międzynarodowym badaniu III fazy przydzielano losowo chorych na rozsianego hormonowrażliwego raka gruczołu krokowego (w stosunku 1:1) do leczenia darolutamidem (w dawce 600 mg [dwie tabletki po 300 mg] dwa razy dziennie) lub do przyjmowania placebo – obie grupy stosowały przydzielone leczenie w połączeniu z leczeniem hormonalnym oraz docetakselem. Pierwszorzędownym punktem końcowym był czas całkowitego przeżycia.

**Wyniki.** Do pierwotnej analizy włączono 1306 chorych (651 w grupie z darolutamidem oraz 655 w grupie z placebo); 86,1% chorych miało przerzuty w chwili rozpoznania. W dniu odcięcia danych do analizy pierwotnej (25 października 2021 r.) ryzyko zgonu w grupie z darolutamidem było znacząco niższe, o 32,5%, w porównaniu z grupą placebo (HR 0,68; 95% CI 0,57–0,80;  $p < 0,001$ ). Wykazano również korzyść ze stosowania darolutamidu w drugorzędowym punkcie końcowym oraz w poszczególnych podgrupach. W obu grupach wystąpiły podobne działania niepożądane. Udział najczęstszych działań niepożądanych (występujących u co najmniej 10% chorych) był największy podczas leczenia docetakselem w obu grupach. Udział działań niepożądanych w stopniu 3. i 4. wyniósł 66,1% w grupie leczonej darolutamidem oraz 63,5% w grupie otrzymujących placebo. Najczęstszym działaniem niepożądany w stopniu 3. i 4. była neutropenia (odpowiednio 33,7% i 34,2%).

**Wnioski.** Całkowity czas przeżycia chorych na rozsianego hormonowrażliwego raka gruczołu krokowego był znacząco dłuższy wśród chorych stosujących połączenie darolutamidu z leczeniem hormonalnym i docetakselem w porównaniu z chorymi otrzymującymi placebo z leczeniem hormonalnym i docetakselem. Dodanie darolutamidu wiązało się z poprawą najważniejszych drugorzędowych punktów końcowych. Częstość zdarzeń niepożądanych była w obu grupach podobna.

Anna Kowalczyk  
Ewa Szutowicz-Zielińska  
Magdalena Dróżka