

Circulating tumor DNA analysis guiding adjuvant therapy in stage II colon cancer

Tie J., Cohen J., Phil M. i wsp.

Engl. J. Med., 2022; 386: 2261–2272

Rola uzupełniającej chemioterapii u chorych na raka jelita grubego w II stopniu zaawansowania nie została dotąd ustalona. Obecność krążącego nowotworowego DNA (*circulating tumor DNA* – ctDNA) po zabiegu operacyjnym może świadczyć o krótszym przeżyciu wolnym od nawrotu, natomiast jego brak – o małym ryzyku nawrotu. Nie jest jednak pewne, czy chorzy z obecnym ctDNA odnoszą korzyść z uzupełniającej chemioterapii.

Metody. Badanie przeprowadzono, aby ocenić, czy uzależnienie sposobu postępowania od obecności ctDNA może ograniczyć zastosowanie uzupełniającej chemioterapii bez zwiększenia ryzyka nawrotu choroby. Chorych na raka jelita grubego w II stopniu zaawansowania klinicznego nowotworu przydzielano losowo (w stosunku 2:1) do leczenia zależnie od obecności ctDNA lub do standardowego postępowania uwzględniającego cechy histopatologiczne guza. W grupie, w której leczenie zależało od obecności ctDNA, wykrycie tego czynnika we krwi w 4. lub 7. tygodniu po zabiegu operacyjnym była wskazaniem do wdrożenia chemioterapii zawierającej oksaliplatynę lub wyłącznie fluoropirymidynę. Chorzy, u których nie potwierdzono obecności ctDNA nie byli leczeni. Pierwszorzędnym punktem końcowym było przeżycie wolne od wznowy w ciągu 2 lat, a drugorzędowym – zastosowanie uzupełniającej chemioterapii.

Wyniki. Spośród 455 chorych biorących udział w badaniu 302 przydzielono losowo do leczenia zależnie od obecności ctDNA, a u 153 zastosowano standardowe postępowanie. Mediana obserwacji wyniosła 37 miesięcy. Mniej chorych w grupie leczonej na podstawie obecności ctDNA otrzymało uzupełniającą chemioterapię niż w grupie standardowego postępowania (15% vs 28%; ryzyko względne [*hazard ratio* – HR] 1,82; 95% przedział ufności [*confidence interval* – CI] 1,25–2,65). Częstość 2-letnich przeżyć wolnych od nawrotu nie była mniejsza w grupie leczonej zależnie od obecności ctDNA w porównaniu z grupą leczoną standardowo (odpowiednio: 93,5% i 92,4%; różnica bezwzględna 1,1 punktu procentowego; 95% CI –4,1–6,2 [margines równoważności –8,5%]). Udział 3-letnich przeżyć wolnych od nawrotu wyniósł 86,4% u chorych poddanych uzupełniającej chemioterapii na podstawie obecności ctDNA oraz 92,5% u chorych, u których nie stwierdzono obecności ctDNA.

Wnioski. Leczenie chorych na raka jelita grubego w II stopniu zaawansowania zależnie od obecności ctDNA zmniejszyło częstość stosowania chemioterapii i nie spowodowało zwiększenia ryzyka dotyczącego skrócenia przeżycia wolnego od nawrotu.

Pembrolizumab versus placebo as adjuvant therapy in completely resected stage IIB or IIC melanoma (KEYNOTE-716): a randomised, double-blind, phase 3 trial

Luke J., Rutkowski P., Queirolo P. i wsp.

Lancet, 2022; 399: 1718–1729

Zastosowanie pembrolizumabu wydłuża czas wolny od progresji, czas całkowitego przeżycia oraz czas wolny od nawrotu u chorych na czerniaka w III stopniu zaawansowania po zabiegu operacyjnym. W badaniu KEYNOTE-716 oceniano zastosowanie pembrolizumabu w uzupełniającym leczeniu chorych na czerniaka wysokiego ryzyka w II stopniu zaawansowania po zabiegu operacyjnym. Przedstawiono wyniki z planowanej pierwszej i drugiej okresowej analizy przeżycia wolnego od nawrotu.

Metody. W podwójnie zaślepionym badaniu III fazy z grupą kontrolną stosującą placebo wzięło udział 160 ośrodków akademickich i szpitali w 16 krajach (Australia, Belgia, Brazylia, Kanada, Chile, Francja, Niemcy, Izrael, Włochy, Japonia, Polska, Południowa Afryka, Hiszpania, Szwajcaria, Wielka Brytania i Stany Zjednoczone). W badaniu brali udział chorzy w wieku co najmniej 12 lat na nowo rozpoznanego czerniaka w stopniu IIB oraz IIC (wg TNM w stopniu zaawansowania T3b oraz T4 z ujemnymi wynikami biopsji węzła wartowniczego) po doszczętnym zabiegu operacyjnym. Uczestników przydzielano losowo, w stosunku 1:1, z uwzględnieniem stopnia zaawansowania cechy T (3b, 4a vs 4b) i wieku (12.–17. r.ż. vs. ≥18. r.ż.), do leczenia pembrolizumabem 200 mg (2 mg/kg mc. u chorych pediatrycznych) lub do stosowania placebo. Lek i placebo podawano co 3 tygodnie do 17 cykli albo do wystąpienia nawrotu choroby lub nieakceptowalnej toksyczności leczenia. Badanie było zaślepione dla chorych, badaczy oraz analityków. Pierwszorzędnym punktem końcowym było przeżycie wolne od nawrotu (określone jako czas od randomizacji do nawrotu lub zgonu) w grupie zgodnej z intencją leczenia (wszyscy chorzy włączeni do badania). Pierwszorzędnym punktem końcowym uznawano za spełniony, jeśli przeżycie wolne od nawrotu było dłuższe wśród leczonych pembrolizumabem

niż u otrzymujących placebo w pierwszej okresowej analizie (po stwierdzeniu około 128 zdarzeń u chorych) lub w drugiej okresowej analizie (po 179 zdarzeniach). Bezpieczeństwo oceniono u wszystkich chorych, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę leku.

Wyniki. Od 23 września 2018 roku do 4 października 2020 roku spośród 1182 chorych poddanych badaniom przesiewowym, 976 przydzielono losowo do leczenia pembrolizumabem (n = 487) lub placebo (n = 489). Mediana wieku wyniosła 61 lat (IQR 52–69), 387 chorych (40%) było płci żeńskiej, a 589 (60%) – męskiej, 874 spośród 976 chorych (90%) należało do rasy białej, a 799 (82%) nie było narodowości hiszpańskiej ani latynoskiej. Przydzielone postępowanie wdrożono u 483 spośród 487 chorych (99%) otrzymujących pembrolizumab oraz u 486 spośród 489 chorych (99%) w grupie otrzymujących placebo. W pierwszej okresowej analizie (odcięcie danych 4 grudnia 2020 roku) mediana obserwacji wyniosła 14,4 miesiąca (IQR 10,2–18,7) w grupie leczonej pembrolizumabem oraz 14,3 miesiąca (10,1–18,7) – w grupie placebo. U 54 spośród 487 chorych (11%) w grupie leczonej pembrolizumabem oraz u 82 spośród 489 (17%) z grupy placebo stwierdzono nawrót choroby lub zgon (HR 0,65 [95% CI 0,46–0,92]; p = 0,0066). W drugiej okresowej analizie (odcięcie danych 21 czerwca 2021 roku; mediana obserwacji 20,9 miesiąca [16,7–25,3] w grupie leczonej pembrolizumabem i 20,9 miesiąca [16,6–25,3] w grupie placebo) u 72 chorych (15%) leczonych pembrolizumabem i u 115 (24%) w grupie placebo stwierdzono nawrót choroby lub zgon (HR 0,61 [95% CI 0,45–0,82]). Mediana przeżycia wolnego od progresji nie została osiągnięta w żadnym punkcie czasowym. W pierwszej okresowej analizie zaobserwowano działania niepożądane związane z leczeniem w stopniu 3.–4. u 78 spośród 483 chorych (16%) w grupie leczonej pembrolizumabem w porównaniu z 21 spośród 486 chorych (4%) w grupie placebo. W pierwszej okresowej analizie odnotowano zgon czterech chorych z powodu zdarzeń niepożądanych – wszyscy należeli do grupy otrzymującej placebo – z powodu zapalenia płuc, zakażenia COVID-19, popełnienia samobójstwa oraz nawrotu choroby; w drugiej okresowej analizie zmarł jeden chory z powodu zdarzenia niepożądanego (zapalenie płuc związane z zakażeniem COVID-19). Nie stwierdzono zgonów związanych z leczeniem.

Wyniki. Trwające rok uzupełniające leczenie pembrolizumabem chorych na czerniaka w stopniu zaawansowania IIB lub IIC znacząco zmniejszyło ryzyko nawrotu choroby lub zgonu w porównaniu z użyciem placebo, a profil bezpieczeństwa pozostał akceptowalny.

The addition of androgen deprivation therapy and pelvic lymph node treatment to prostate bed salvage radiotherapy (NRG Oncology/RTOG 0534 SPPORT): an international, multicentre, randomised phase 3 trial

Pollack A., Karrison T., Balogh A. i wsp.
Lancet, 2022; 399: 1886–1901

U chorych poddanych usunięciu gruczołu krokowego, z wykrywalnym stężeniem antygenu gruczołu krokowego (*prostate-specific antigen* – PSA) ratująca radioterapia na obszar łoży po usunięciu gruczołu krokowego (*prostate bed radiotherapy* – PBRT) zmniejsza ryzyko progresji nowotworu o 70% w ciągu 5 lat. Przeprowadzono trójramienne badanie, aby ocenić korzyść z dodaniem do PBRT 4–6-miesięcznej blokady androgenów (*androgen deprivation therapy* – ADT) oraz krótkoterminowej ADT i radioterapii na obszar węzłów chłonnych (*prostate lymph nodes radiotherapy* – PLNRT).

Metody. Międzynarodowe wieloośrodkowe badanie SPPORT z grupą kontrolną przeprowadzono w 283 ośrodkach radioterapii w Stanach Zjednoczonych, Kanadzie oraz Izraelu. Włączano do niego chorych (wiek ≥ 18 . r.ż.), w stanie sprawności 0–1 według skali Zubroda, po zabiegu operacyjnym z powodu gruczolakoraka gruczołu krokowego (stopień zaawansowania pT2 lub pT3, stopień złośliwości ≤ 9 w skali Gleasona), u których stwierdzono utrzymujące się wykrywalne stężenie całkowitego PSA lub wzrastające, po wcześniej niewykrywalnym, do 0,1–2,0 ng/ml, niezależnie od wcześniejszego usunięcia węzłów chłonnych (N0/Nx), jeżeli nie stwierdzono cech klinicznego ani patologicznego ich zajęcia. Chorych przydzielano losowo do wyłącznej PBRT w dawce 64,8–70,2 Gy po 1,8 Gy w dawce frakcyjnej codziennie (grupa 1.), PBRT z krótką ADT (grupa 2.), oraz PLNRT (45 Gy po 1,8 Gy w dawce frakcyjnej z późniejszym zmniejszeniem planowanej objętości tarczowej do dawki 19,8–25,2 Gy) z PBRT oraz krótką ADT (grupa 3.). Pierwszorzędownym punktem końcowym był czas wolny do progresji, określonej jako wznowa biochemiczna według definicji Phoenix (PSA ≥ 2 ng/ml powyżej nadiru PSA), kliniczna progresja (miejscowa, regionalna lub odległa) albo zgon z jakiegokolwiek przyczyny. W planowanej okresowej analizie dla 1191 chorych z minimalnym czasem obserwacji 5 lat zastosowano granicę skuteczności wyznaczoną metodą Haybittle–Peto $p < 0,001$ dla porównania 5-letnich wskaźników braku progresji pomiędzy leczonymi grupami.

Wyniki. Od 31 marca 2008 roku do 30 marca 2015 roku 1792 chorych przydzielono losowo do jednej z trzech grup: 592 do

grupy 1. (wyłączna PBRT), 602 do grupy 2. (PBRT z krótkoterminową ADT), i 598 do grupy 3. (PLNRT z PBRT oraz krótką ADT). Spośród nich 76 chorych nie spełniało kryteriów włączenia i zostało wyłączonych z analizy, zatem oceniana grupa obejmowała 1716 chorych. W okresowej analizie (n = 1191 chorych, odcięcie danych 23 maja 2018 roku), granica skuteczności wyznaczona metodą Haybittle–Peto została przekroczona dla 5-letniego czasu wolnego od progresji przy porównaniu grupy 1. z 3. (różnica 17,9%, SE 2,9%; p < 0,0001). Różnica pomiędzy grupą 2. i 3. nie była znamienne (p = 0,0063). Po dłuższym czasie obserwacji (odcięcie danych 26 maja 2021 roku), mediana obserwacji wyniosła 8,2 roku (IQR 6,6–9,4), udział 5-letnich przeżyć wolnych od progresji dla 1716 chorych stanowił 70,9% (95% CI 67,0–74,9) w grupie 1., 81,3% (78,0–84,6) w grupie 2., i 87,4% (84,7–90,2) w grupie 3. Czas wolny od progresji był dłuższy w grupie 3. w porównaniu z grupami 1. i 2. Wczesne (≤3 miesiące od radioterapii) działania niepożądane co najmniej 2. stopnia znamienne częściej występowały w grupie 3. (246 spośród 563 chorych [44%]) niż w grupie 2. (201 spośród 563 [36%]; p = 0,0034), najrzadziej natomiast występowały one w grupie 1. (98 spośród 547 [18%]; p < 0,0001). Podobne zależności zaobserwowano dla działań niepożądanych co najmniej 3. stopnia. Różnice pomiędzy grupami w częstości występowania późnych działań niepożądanych (>3 miesiące od radioterapii) nie były znamienne, jedynie zaburzenia dotyczące krwi i szpiku kostnego co najmniej 2. stopnia stwierdzano częściej w grupie 3. w porównaniu z grupą 2. (p = 0,0060), co było związane z dodaniem PLNRT.

Wnioski. Wyniki badania z losowym doбором chorych wskazują na korzyści z dołączenia krótkoterminowej ADT do PBRT w celu zapobieżenia progresji raka gruczołu krokowego. Jest to pierwsze badanie, w którym wykazano, że rozszerzenie ratującej radioterapii na obszar węzłów chłonnych miednicy w połączeniu z krótkoterminową ADT znamienne zmniejsza ryzyko progresji u chorych na raka gruczołu krokowego po zabiegu operacyjnym.

Abiraterone plus prednisone added to androgen deprivation therapy and docetaxel in *de novo* metastatic castration-sensitive prostate cancer (PEACE-1): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 study with a 2 × 2 factorial design

Fizazi K., Foulon S., Carles J. i wsp.
Lancet, 2022; 399: 1695–1701

Obecny standard leczenia chorych na rozlanego raka gruczołu krokowego wrażliwego na kastrację obejmuje blokadę androgenów, leczenie systemowe z zastosowaniem docetakselu, hormonoterapię drugiej generacji lub radioterapię. Celem prezentowanego badania była ocena skuteczności i bezpieczeństwa dołączenia do standardowego postępowania podawania abirateronu z prednizonem oraz radioterapii.

Metody. Otwarte badanie III fazy przeprowadzono w 77 szpitalach w Belgii, Francji, Irlandii, Włoszech, Rumunii, Hiszpanii i Szwajcarii. Chorych (w wieku co najmniej 18 lat) na potwierdzonego histologicznie lub cytologicznie rozlanego *de novo* gruczolakoraka gruczołu krokowego, w stanie sprawności 0–1 (lub 2 z powodu bólu kości) według Eastern Cooperative Oncology Group przydzielano losowo (1:1:1:1) do: standardowej opieki (wyłączna hormonoterapia lub leczenie systemowe z zastosowaniem docetakselu w dawce 75 mg/m² raz na 3 tygodnie), standardowej opieki w połączeniu z radioterapią, standardowej opieki wraz z abirateronem (doustnie 1000 mg abirateronu raz na dobę z dodatkiem doustnie stosowanego prednizonu w dawce 5 mg dwa razy na dobę) lub do standardowej opieki wraz z radioterapią i stosowaniem abirateronu. Badacze i chorzy znali przydział do leczenia. Pierwszorzędowymi punktami końcowymi były: przeżycie bez progresji radiologicznej oraz przeżycie całkowite. Skuteczność abirateronu oceniano najpierw w całej grupie, a następnie w grupie, w której zastosowano blokadę androgenów wraz z docetaksemem (grupa będąca przedmiotem zainteresowania).

Wyniki. Od 27 listopada 2013 roku do 20 grudnia 2018 roku 1173 chorych (spośród których jeden wycofał zgodę na analizę swoich danych) przydzielono losowo do standardowej opieki (n = 296), standardowej opieki w połączeniu z radioterapią (n = 293), standardowej opieki w połączeniu z abirateronem (n = 292) lub standardowej opieki w połączeniu z radioterapią i abirateronem (n = 291). Mediana czasu obserwacji wyniosła 3,5 roku (IQR 2,8–4,6) dla przeżycia bez progresji radiologicznej i 4,4 roku (3,5–5,4) dla przeżycia całkowitego. Skorygowane modelowanie regresji Coxa nie wykazało interakcji pomiędzy abirateronem a radioterapią, umożliwiając zbiorczą analizę skuteczności abirateronu. W całej grupie przeżycie bez progresji radiologicznej (HR 0,54, 99,9% CI 0,41–0,71; p < 0,0001) i przeżycie całkowite było dłuższe (0,82, 95,1% CI 0,69–0,98; p = 0,030) wśród przydzielonych do leczenia z użyciem abirateronu (n = 583) w porównaniu z pozostałymi chorymi (n = 589). Wśród leczonych blokadą androgenów w połączeniu z docetaksemem (n = 355 zarówno w grupie z abirateronem, jak i bez) wartości HR były zgodne (przeżycie bez progresji radiologicznej 0,50, 99,9% CI 0,34–0,71; p < 0,0001; przeżycie całkowite 0,75, 95,1% CI 0,59–0,95; p = 0,017). Wśród chorych, u których zastosowano blokadę androgenów w połączeniu z docetaksemem zdarzenia niepożądane stopnia 3. lub wyższego wystąpiły u 217 spośród 347 chorych (63%) leczonych z użyciem abirateronu i u 181 spośród 350 (52%) nieotrzymujących tego leku; największa różnica dotyczyła nadciśnienia tętniczego (odpowiednio 76 chorych [22%] i 45 [13%]). Dodanie abirateronu do blokady androgenów i docetakselu nie zwiększyło częstości występowania neutropenii, gorączki neutropenicznej, zmęczenia lub neuropatii w porównaniu z osobami poddanymi blokadzie androgenów w połączeniu z przyjmowaniem docetakselu.

Wnioski. Połączenie blokady androgenów, docetakselu i abirateronu u chorych na rozlanego *de novo* raka gruczo-

łu krokowego wrażliwego na kastrację wydłużyło przeżycie całkowite i przeżycie wolne od progresji radiologicznej przy umiarkowanym wzroście toksyczności (głównie nadciśnienia tętniczego). To potrójne leczenie mogłoby się stać standardem opieki w tej grupie chorych.

Neoadjuvant nivolumab plus chemotherapy in resectable lung cancer

Forde P.M., Spicer J., Lu S. i wsp.

N. Engl. J. Med., 2022; 386:1973–1985

Indukcyjna lub uzupełniająca chemioterapia przynosi niewielkie korzyści u chorych na operacyjnego niedrobnokomórkowego raka płuca w porównaniu z wyłącznym zabiegiem operacyjnym. W badaniach wczesnej fazy indukcyjne leczenie z użyciem niwolumabu wykazało obiecującą aktywność kliniczną. Potrzebne są dane z badań III fazy, aby potwierdzić te wyniki.

Metody. W otwartym badaniu III fazy chorych na operacyjnego niedrobnokomórkowego raka płuca (stopień zaawansowania IB–IIIA) przydzielano losowo do indukcyjnego leczenia niwolumabem w skojarzeniu z chemioterapią zawierającą pochodną platyny lub do wyłącznej chemioterapii. Pierwszorzędownymi punktami końcowymi były: przeżycie wolne od zdarzeń i całkowita odpowiedź patologiczna (0% żywych komórek nowotworowych w wyciętym guzie płuca i węzłach chłonnych), oceniane w niezależnym, zaślepionym przeglądzie. Przeżycie całkowite było głównym drugorzędowym punktem końcowym. Bezpieczeństwo oceniano u wszystkich leczonych.

Wyniki. Mediana przeżycia wolnego od zdarzeń wyniosła 31,6 miesiąca (95% CI 30,2–nie osiągnięto) w grupie otrzymującej niwolumab z chemioterapią i 20,8 miesiąca (95% CI 14,0–26,7) wśród poddanych wyłącznie chemioterapii (współczynnik ryzyka progresji, nawrotu lub zgonu 0,63; 97,38% CI 0,43–0,91; $p = 0,005$). Udział chorych z patologiczną, całkowitą odpowiedzią wyniósł odpowiednio 24,0% (95% CI 18,0–31,0) i 2,2% (95% CI 0,6–5,6) (iloraz szans 13,94; 99% CI 3,49–55,75; $p < 0,001$). Wyniki dotyczące przeżycia wolnego od zdarzeń i całkowitej odpowiedzi patologicznej przemawiały w większości podgrup na korzyść niwolumabu skojarzonego z chemioterapią. W pierwszej określonej analizie pośredniej współczynnik ryzyka zgonu wyniósł 0,57 (99,67% CI 0,30–1,07) i nie spełnił kryterium znamienności. Udział przeprowadzonych zabiegów operacyjnych wśród chorych przydzielonych losowo do leczenia wyniósł 83,2% w grupie otrzymującej niwolumab z chemioterapią i 75,4% w grupie poddanej wyłącznie chemioterapii. Częstość związanych z leczeniem zdarzeń niepożądanych 3. lub 4. stopnia wyniosła 33,5% dla otrzymujących niwolumab z chemioterapią i 36,9% wśród poddanych wyłącznie chemioterapii.

Wnioski. Indukcyjne leczenie niwolumabem w skojarzeniu z chemioterapią wiązało się ze znamienne dłuższym przeży-

ciem bez zdarzeń i większym udziałem całkowitych odpowiedzi patologicznych u chorych na operacyjnego niedrobnokomórkowego raka płuca. Dodanie niwolumabu do indukcyjnej chemioterapii nie zwiększyło częstości występowania zdarzeń niepożądanych ani nie wpłynęło na wykonalność zabiegu operacyjnego.

Treatment of anal high-grade squamous intraepithelial lesions to prevent anal cancer

Palefsky J.M., Lee J.Y., Jay N. i wsp.

N. Engl. J. Med., 2022; 386: 2273–2282

Częstość występowania raka odbytu jest znacznie większa wśród chorych zakażonych ludzkim wirusem niedoboru odporności (*human immune-deficiency virus* – HIV) niż w ogólnej populacji. Podobnie jak rak szyjki macicy, rak odbytu jest poprzedzony zmianami śródnaślennymi o wysokim stopniu złośliwości (*high-grade squamous intraepithelial lesion* – HSIL). Leczenie stanów przednowotworowych szyjki macicy zmniejsza ryzyko progresji do raka szyjki macicy. Brakuje danych z prospektywnych badań dotyczących leczenia HSIL odbytu w celu zapobiegania rozwojowi raka odbytu.

Metody. Przeprowadzono badanie III fazy w 25 regionach w USA. Zakażonych HIV w wieku 35 lat lub starszych, u których stwierdzono HSIL odbytu, przydzielano losowo (w stosunku 1:1) do leczenia, które trwało do całkowitego ustąpienia HSIL lub do aktywnego monitorowania bez leczenia. Leczenie obejmowało zabiegi ablacyjne wykonywane w gabinecie, ablację lub wycięcie w znieczuleniu albo miejscowe podawanie fluorouracylu lub imikwimodu. Pierwszorzędownym punktem końcowym była progresja do raka odbytu w analizie czasu do zdarzenia. U wszystkich chorych wykonywano anoskopię wysokiej rozdzielczości przynajmniej co 6 miesięcy; biopsję wykonywano również w przypadku podejrzenia przetrwałego HSIL w grupie leczonej, corocznie w grupie objętej aktywnym monitorowaniem lub zawsze, gdy istniała obawa zachorowania na raka.

Wyniki. Spośród 4459 uczestników przydzielonych losowo do leczenia 4446 (99,7%) włączono do analizy czasu do progresji do raka. Po obserwacji o medianie wynoszącej 25,8 miesiąca rozpoznano 9 przypadków raka odbytu w grupie leczonej (173 na 100 000 osobolat; 95% CI 90–332) i 21 przypadków w grupie aktywnego monitorowania (402 na 100 000 osobolat; 95% CI 262–616). Udział progresji do raka odbytu był niższy o 57% w grupie leczonej niż w grupie aktywnego monitorowania (95% CI 6–80; $p = 0,03$ w teście *log-rank*).

Wnioski. Wśród chorych z potwierdzonym HSIL odbytu ryzyko wystąpienia raka było znamienne niższe w przypadku zastosowania leczenia HSIL odbytu w porównaniu z chorymi poddanymi wyłącznie aktywnej obserwacji.

PD-1 blockade in mismatch repair-deficient, locally advanced rectal cancer

Cercek A., Lumish M., Sinopoli J. i wsp.

N. Engl. J. Med., 2022; 386: 2363–2376

Przedoperacyjna radioterapia i chemioterapia poprzedzająca zabieg operacyjny jest standardowym postępowaniem w przypadku chorych na miejscowo zaawansowanego raka odbytnicy. Część nowotworów odbytnicy jest spowodowana zaburzeniami w genach naprawy DNA (*deficient DNA mismatch repair* – dMMR). Rozsiany rak jelita grubego dMMR reaguje na blokadę receptora programowanej śmierci typu 1 (PD-1). Założono, że blokada punktu kontroli może być skuteczna u chorych na miejscowo zaawansowanego raka odbytnicy dMMR.

Metody. W prospektywnym badaniu II fazy chorym na raka gruczołowego odbytnicy dMMR w II i III stopniu zaawansowania podawano przeciwcało anty-PD-1, dostarlimab, co 3 tygodnie przez 6 miesięcy, następnie planowano standardową radiochemioterapię oraz zabieg operacyjny. Chorych, u których uzyskano z całkowitą odpowiedzi po dostarlimabie nie kwalifikowano do dalszego leczenia. Pierwszorzędnym punktem końcowym było utrzymanie klinicznej całkowitej odpowiedzi po leczeniu dostarlimabem przez 12 miesięcy lub całkowita patologiczna odpowiedź po leczeniu dostarlimabem z radiochemioterapią lub bez niej oraz całkowita odpowiedź na przedoperacyjne leczenie dostarlimabem z radiochemioterapią lub bez.

Wyniki. Leczenie dostarlimabem ukończyło 12 chorych, których poddano co najmniej 6-miesięcznej obserwacji. U wszystkich 12 chorych (100%; 95% CI 74–100) stwierdzono całkowitą odpowiedź bez podejrzenia choroby nowotworowej w rezonansie magnetycznym, pozytonowej tomografii emisyjnej, ocenie endoskopowej, badaniu *per rectum* czy biopsji. W chwili opisywania badania żaden chory nie rozpoczął radiochemioterapii oraz nie przeprowadzono zabiegu operacyjnego, nie stwierdzono również progresji choroby czy nawrotu podczas obserwacji (zakres 6–25 miesięcy). Nie odnotowano działań niepożądanych 3. lub wyższego stopnia.

Wnioski. Miejscowo zaawansowany rak odbytnicy z dMMR był wysoce wrażliwy na blokadę PD-1. Konieczna jest dłuższa obserwacja, aby ocenić czas trwania odpowiedzi u chorych na miejscowo zaawansowanego raka odbytnicy dMMR.

Oncolytic DNX-2401 virus for pediatric diffuse intrinsic pontine glioma

Pérez-Larraya J.G., Garcia-Moure M., Labiano S. i wsp.

N. Engl. J. Med., 2022; 386: 2471–2481

Chorzy na rozlanego glejaka mostu (*diffuse infiltrating pontine glioma* – DIPG) <18. r.ż. mają złe rokowanie, a mediana przeżycia nie przekracza roku. Onkologiczne leczenie wirusowe oceniano u chorych na glejaki dziecięce umiejscowione

w innych częściach mózgu, ale brakuje danych dotyczących tego leczenia u chorych na DIPG.

Metody. Przeprowadzono jednoosrodkowe badanie z eskalacją dawki DNX-2401 – onkolitycznego adenowirusa, który selektywnie namnaża się w komórkach nowotworowych u chorych na nowo rozpoznane DIPG. Chorzy otrzymali pojedynczy wlew wirusa przez cewnik umieszczony w nasadzie mózdzku, a następnie radioterapię. Głównym celem była ocena bezpieczeństwa i profilu zdarzeń niepożądanych DNX-2401, a drugorzędowymi – ocena wpływu DNX-2401 na przeżycie całkowite i jakość życia, określenie udziału chorych z obiektywną odpowiedzią oraz pobranie próbek z biopsji guza i krwi obwodowej do oceny zależności pomiędzy cechami molekularnymi DIPG a immunologiczną odpowiedzią przeciwnowotworową.

Wyniki. Łącznie 12 chorych (w wieku od 3 do 18 lat) na nowo rozpoznanego DIPG otrzymało 1×10^{10} (pierwszych 4 chorych) lub 5×10^{10} (kolejnych 8 chorych) cząstek wirusa DNX-2401, a 11 zostało następnie poddanych radioterapii. Zdarzenia niepożądane obejmowały ból głowy, nudności, wymioty i zmęczenie. Niedowład połowiczny i tetrapareza rozwinęły się u jednego chorego. W okresie obserwacji o medianie 17,8 miesiąca (zakres 5,9–33,5) u 9 chorych stwierdzono zmniejszenie guza na podstawie rezonansu magnetycznego, u 3 – odpowiedź częściową, a u 8 – stabilizację choroby. Mediana czasu przeżycia wyniosła 17,8 miesiąca. Dwoch chorych żyło w chwili sporządzania niniejszego raportu, a u jednego nie stwierdzono progresji nowotworu po 38 miesiącach. Badanie próbki guza uzyskanej podczas autopsji od 1 chorego oraz badania krwi obwodowej wykazały zmiany w mikrośrodoisku guza i limfocytach T.

Wnioski. Poprzedzające radioterapię podanie onkolitycznego wirusa DNX-2401 do guza spowodowało zmiany w aktywności limfocytów T i zmniejszenie lub stabilizację wielkości guza u niektórych chorych na DIPG <18. r.ż., ale było związane z działaniami niepożądanymi.

Ibrutinib plus bendamustine and rituximab in untreated mantle-cell lymphoma

Wang M.L., Jurczak W., Jerkeman M. i wsp.

N. Engl. J. Med., 2022; 386: 2482–2494

Ibrutinib, inhibitor kinazy tyrozynowej Brutona, w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem, może przynosić korzyści kliniczne u starszych chorych na nowo rozpoznanego chłoniaka z komórek płaszczka, leczonych następnie podtrzymująco rytuksymabem.

Metody. Chorych w wieku 65 lat lub starszych przydzielono losowo do stosowania ibrutinibu (560 mg, podawany doustnie raz dziennie do wystąpienia progresji chłoniaka lub nieakceptowalnych działań niepożądanych związanych z leczeniem) lub placebo, w połączeniu z 6 cyklami bendamustyny

(90 mg/m²) z rytuksymabem (375 mg/m²). Chorzy, u których stwierdzono obiektywną odpowiedź na leczenie (całkowitą lub częściową) otrzymywali leczenie podtrzymujące rytuksymabem, podawanym co 8 tygodni do 12 dodatkowych dawek. Pierwszorzędownym punktem końcowym było przeżycie bez progresji oceniane przez badaczy. Oceniono również całkowite przeżycie i bezpieczeństwo terapii.

Wyniki. Spośród 523 chorych 261 przydzielono losowo do leczenia z użyciem ibrutynibu, a 262 do grupy otrzymującej placebo. Przy medianie okresu obserwacji 84,7 miesiąca mediana przeżycia wolnego od progresji wyniosła 80,6 miesiąca w grupie ibrutynibu i 52,9 miesiąca w grupie placebo (współczynnik ryzyka progresji choroby lub zgonu 0,75; 95% CI 0,59–0,96; p = 0,01). Udział chorych, u których uzyskano całkowitą

odpowiedź wyniósł 65,5% w grupie ibrutynibu i 57,6% w grupie placebo (p = 0,06). Całkowite przeżycie było podobne w obu grupach. Częstość występowania działań niepożądanych 3. lub 4. stopnia podczas leczenia wyniosła 81,5% w grupie ibrutynibu i 77,3% w grupie placebo.

Wnioski. Leczenie ibrutynibem w skojarzeniu ze standardową chemioimmunoterapią znacząco wydłużyło przeżycie bez progresji choroby u chorych na nowo rozpoznanego chłoniaka z komórek płaszczka. Profil bezpieczeństwa leczenia skojarzonego był zgodny ze znanymi profilami poszczególnych leków.

*Anna Kowalczyk
Ewa Szutowicz-Zielińska
Magdalena Dróżka*