

Triplet therapy, transplantation, and maintenance until progression in myeloma

Richardson P.G., Jacobus S.J., Weller E.A. i wsp.

N. Engl. J. Med., 2022; 387: 132–147

Nieznany jest obecnie wpływ dołączenia autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych (*autologous stem-cell transplantation* – ASCT) do leczenia trójlekowego z zastosowaniem lenalidomidu, bortezomibu i deksametazonu (RVD), a następnie leczenia podtrzymującego lenalidomidem u chorych na nowo rozpoznanego szpiczaka mnogiego.

Metody. W badaniu III fazy przeprowadzonym z udziałem dorosłych chorych na objawowego szpiczaka po jednym cyklu RVD uczestników badania przydzielano losowo (1:1) do otrzymania dwóch dodatkowych cykli RVD wraz z mobilizacją komórek macierzystych. Następnie podawano pięć dodatkowych cykli RVD (grupa leczona wyłącznie RVD) albo wysokie dawki melfalanu z następnym ASCT, oraz – kolejno – dwa dodatkowe cykle RVD (grupa przeszczepowa). Obie grupy otrzymywały lenalidomid jako leczenie podtrzymujące – do wystąpienia progresji i/lub nieakceptowalnych działań niepożądanych. Pierwszorzędownym punktem końcowym było przeżycie wolne od progresji.

Wyniki. Po obserwacji o medianie wynoszącej 76,0 miesiący wśród 357 chorych w grupie leczonej wyłącznie RVD i 365 chorych w grupie przeszczepowej stwierdzono 328 progresji lub zgonów; ryzyko tych zdarzeń było o 53% wyższe w grupie leczonej wyłącznie RVD niż w grupie przeszczepowej (współczynnik ryzyka [*hazard ratio* – HR] 1,53; 95% przedział ufności [*confidence interval* – CI] 1,23–1,91; $p < 0,001$); mediana czasu wolnego od progresji wyniosła odpowiednio: 46,2 miesiąca i 67,5 miesiąca. Odsetek chorych z odpowiedzią częściową lub lepszą wyniósł 95,0% w grupie leczonej wyłącznie RVD i 97,5% w grupie przeszczepowej ($p = 0,55$). Udział odpowiedzi całkowitych lub lepszych wyniósł odpowiednio 42,0% i 46,8% ($p = 0,99$). Częstość związanych z leczeniem zdarzeń niepożądanych 3. lub wyższego stopnia wyniosła odpowiednio 78,2% i 94,2%, a odsetek 5-letnich przeżyć – odpowiednio 79,2% i 80,7% (współczynnik ryzyka zgonu 1,10; 95% CI 0,73–1,65).

Wniosek. Leczenie RVD połączone z ASCT wiązało się z dłuższym przeżyciem wolnym od progresji wśród dorosłych chorych na szpiczaka mnogiego niż w przypadku stosowania wyłącznie RVD. Nie zaobserwowano wydłużenia całkowitego czasu przeżycia.

Pembrolizumab plus chemotherapy in advanced triple-negative breast cancer

Cortes J., Rugo H.S., Cescon D.W. i wsp.

N. Engl. J. Med., 2022; 387: 217–226

W częściowej analizie badania III fazy wykazano, iż dołączenie pembrolizumabu do chemioterapii wydłużyło czas wolny od progresji u chorych na zaawansowanego potrójnie ujemnego raka piersi, z potwierdzoną ekspresją 1. liganda receptora zaprogramowanej śmierci komórki (PD-L1) wynoszącą 10 i więcej (*combined positive score* – CPS). Nie przedstawiono wyników końcowej analizy całkowitego przeżycia.

Metody. Chore na wcześniej nieleczonego nawrotowego nieoperacyjnego miejscowo zaawansowanego lub rozlanego potrójnie ujemnego raka piersi przydzielono losowo (w stosunku 2:1) do grupy otrzymującej pembrolizumab (200 mg) co 3 tygodnie oraz chemioterapię wybraną przez badacza (nab-paklitaksel, paklitaksel lub gemcytabina–karboplatyna) albo placebo z chemioterapią. Pierwszorzędownymi punktami końcowymi były przeżycie wolne od progresji i przeżycie całkowite wśród chorych z guzami z ekspresją PD-L1 CPS 10 lub więcej (podgrupa CPS-10), wśród chorych z guzami z PD-L1 CPS 1 lub więcej (podgrupa CPS-1) oraz w grupie zgodnej z zamiarem leczenia. Oceniono również bezpieczeństwo leczenia.

Wyniki. Łącznie 847 chorych przydzielono losowo do leczenia, w tym 566 – do grupy pembrolizumab-chemioterapia i 281 do grupy placebo-chemioterapia. Mediana czasu obserwacji wyniosła 44,1 miesiąca. W podgrupie CPS-10 mediana całkowitego przeżycia wyniosła 23 miesiące w grupie pembrolizumab-chemioterapia i 16,1 miesiąca w grupie placebo-chemioterapia (HR dla zgonu 0,73; 95% CI 0,55–0,95; dwa jednostronne $p = 0,0185$ [spełnione kryterium znamienności]). W podgrupie CPS-1 mediana całkowitego przeżycia wyniosła odpowiednio 17,6 i 16,0 miesiący w obu grupach (HR 0,86; 95% CI 0,72–1,04; dwustronne $p = 0,1125$ [nieznamienne]). W grupie zgodnej z zamiarem leczenia mediana całkowitego przeżycia wyniosła odpowiednio 17,2 i 15,5 miesiąca (HR 0,89; 95% CI 0,76–1,05 [znamienność nietestowana]). Częstość związanych z leczeniem zdarzeń niepożądanych 3.–5. stopnia wyniosła 68,1% w grupie pembrolizumab-chemioterapia i 66,9% w grupie placebo-chemioterapia. Zgon wystąpił u 0,4% chorych z grupy stosującej pembrolizumab łącznie z chemioterapią; nie zanotowano żadnego zgonu chorej w grupie placebo-chemioterapia.

Wnioski. Dołączenie pembrolizumabu do chemioterapii znacząco wydłużyło czas całkowitego przeżycia chorych na zaawansowanego potrójnie ujemnego raka piersi z ekspresją PD-L1 CPS 10 lub więcej w porównaniu z leczeniem polegającym wyłącznie na stosowaniu chemioterapii.

Teclistamab in relapsed or refractory multiple myeloma

Moreau P, Garfall A.L., van de Donk N.W.C.J. i wsp.
N. Engl. J. Med., 2022; 387: 495–505

Teklistamab jest dwuswoistym przeciwciałem łączącym się z antygenem CD3 ulegającym ekspresji na powierzchni komórek T, jak i z antygenem dojrzewania komórek B ulegającym ekspresji na powierzchni komórek szpiczaka. W I fazie badania określającej dawkę, teklistamab wykazał obiecującą skuteczność u chorych na nawrotowego lub opornego na leczenie szpiczaka mnogiego.

Metody. Do badania I/II fazy włączano chorych na nawrotowego lub opornego na leczenie szpiczaka (po co najmniej trzech liniach leczenia, w tym po ekspozycji na lek immunomodulujący, inhibitor proteasomu i przeciwciało anti-CD38). Chorzy otrzymywali cotygodniowe podskórne wstrzyknięcie teklistamabu (w dawce 1,5 mg/kg mc. po otrzymaniu dawek zwiększających 0,06 mg/kg i 0,3 mg/kg). Pierwszorzędownym punktem końcowym była ogólna odpowiedź na leczenie (częściowa lub lepsza).

Wyniki. Wśród 165 chorych leczonych teklistamabem u 77,6% stwierdzono oporność na leczenie 3 rodzajami leków (mediana poprzednich linii leczenia: 5). Po obserwacji o medianie wynoszącej 14,1 miesiąca całkowity udział odpowiedzi wyniósł 63,0%, w tym 65 chorych (39,4%) uzyskało odpowiedź całkowitą lub lepszą. U 44 chorych (26,7%) nie stwierdzono minimalnej choroby resztkowej (*minimal-residual disease* – MRD); wśród chorych z odpowiedzią całkowitą lub lepszą udział chorych MRD-ujemnych wyniósł 46%. Mediana czasu trwania odpowiedzi wyniosła 18,4 miesiąca (95% CI 14,9 do niemożliwego do oszacowania). Mediana czasu przeżycia wolnego od progresji wyniosła 11,3 miesiąca (95% CI 8,8–17,1). Częste działania niepożądane obejmowały zespół uwalniania cytokin (u 72,1% chorych; stopień 3. 0,6%; brak stopnia 4.), neutropenię (u 70,9%; stopień 3. lub 4. 64,2%), niedokrwistość (u 52,1%; stopień 3. lub 4., 37,0%) i małopłytkowość (u 40,0%; stopień 3. lub 4., 21,2%). Często odnotowywano także zakażenia (76,4%; stopień 3. lub 4., 44,8%). Powikłania neurotoksyczne wystąpiły u 24 chorych (14,5%), w tym zespół neurotoksyczności związanej z immunologicznymi komórkami efektorowymi u 5 chorych (3,0%; wszyscy stopień 1. lub 2.).

Wnioski. Użycie teklistamabu skutkowało wysokim udziałem głębokich i trwałych odpowiedzi u chorych na nawrotowego

lub opornego na leczenie szpiczaka mnogiego z progresją po zastosowaniu trzech rodzajów leków. Działania niepożądane – głównie stopnia 1. lub 2. – były zgodne z przekierowaniem limfocytów T; często występowały cytopenie i zakażenia.

Overall survival with brentuximab vedotin in stage III or IV Hodgkin's lymphoma

Ansell S.M., Radford J., Connors J.M. i wsp.
N. Engl. J. Med., 2022; 387: 310–320

Pięcioletnia obserwacja w badaniu z udziałem chorych na wcześniej nieleczonego, klasycznego chłoniaka Hodgkina w III lub IV stopniu zaawansowania, wykazała wydłużenie przeżycia wolnego od progresji po leczeniu pierwszej linii z zastosowaniem brentuksymabu wedotyny (koniugat przeciwciało–lek ukierunkowany na CD30), doksorubicyny, winblastyny i dakarbazyny (schemat A+AVD). Wynik porównywano ze standardowym leczeniem doksorubicyną, bleomycyną, winblastyną i dakarbazyną (schemat ABVD). Zaplanowana analiza pośrednia wykazała potencjalną korzyść w odniesieniu do całkowitego przeżycia; obecnie dostępne są dane uzyskane po obserwacji o medianie wynoszącej 6 lat.

Metody. Chorych przydzielano losowo (1:1) do maksymalnie sześciu cykli A+AVD lub ABVD. Pierwszorzędownym punktem końcowym było przeżycie wolne od progresji, które opisano wcześniej. Kluczowym drugorzędownym punktem końcowym było całkowite przeżycie w grupie zgodnej z zamiarem leczenia. Oceniono również bezpieczeństwo.

Wyniki. 664 chorych przydzielono do grupy A+AVD, a 670 do grupy ABVD. W okresie obserwacji o medianie 73,0 miesięcy zmarło 39 chorych w grupie A+AVD i 64 w grupie ABVD (HR 0,59; 95% CI 0,40–0,88; p = 0,009). Udział szacunkowych 6-letnich całkowitych przeżyć wyniósł 93,9% (95% CI 91,6–95,5) w grupie A+AVD i 89,4% (95% CI 86,6–91,7) w grupie ABVD. Przeżycie wolne od progresji było dłuższe w grupie A+AVD w porównaniu z grupą ABVD (współczynnik ryzyka progresji choroby lub zgonu 0,68; 95% CI 0,53–0,86). Mniejsza liczba chorych w grupie A+AVD niż w grupie ABVD otrzymała kolejne cykle leczenia (w tym przeszczepienie) oraz odnotowano mniej wtórnych nowotworów w grupie A+AVD (u 23 vs. 32 chorych). Profilaktykę pierwotną z użyciem czynnika stymulującego tworzenie kolonii granulocytów zalecono po zaobserwowaniu zwiększonej częstości występowania gorączki neutropenicznej w grupie A+AVD. Neuropatia obwodowa występowała częściej w grupie z A+AVD niż z ABVD, ale u większości chorych w obu grupach doszło do ustąpienia lub złagodzenia objawów do ostatniej wizyty kontrolnej.

Wnioski. Czas przeżycia chorych na chłoniaka Hodgkina w III lub IV stopniu zaawansowania leczonych A+AVD był dłuższy niż u osób leczonych ABVD.

Adagrasib in non-small-cell lung cancer harboring a KRASG12C mutation

Jänne P., Riely G., Gadgeel S. i wsp.

N. Engl. J. Med., 2022; 387: 120–131

Adagrasib, inhibitor KRAS^{G12C} nieodwracalnie i wybiórczo wiąże KRAS^{G12C} blokując go w stanie nieaktywnym. Adagrasib wykazał kliniczną aktywność i akceptowalny profil bezpieczeństwa w części Ib badania klinicznego fazy I/II KRYSTAL-1.

Metody. W badaniu II fazy oceniono adagrasib (600 mg doustnie dwa razy dziennie) u chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) z mutacją KRAS^{G12C} uprzednio poddanych chemioterapii zawierającej pochodną platyny i immunoterapii z zastosowaniem przeciwciała przeciwko 1. receptorowi programowanej śmierci komórki (PD-1) lub przeciwko ligandowi dla 1. receptora programowanej śmierci komórki (PD-L1). Pierwszorzędowym punktem końcowym był udział obiektywnych odpowiedzi oceniony przez niezależną komisję, a drugorzędowym – czas trwania odpowiedzi, przeżycie wolne od progresji, całkowity czas przeżycia oraz bezpieczeństwo leczenia.

Wyniki. Do 15 października 2021 roku adagrasibem leczono 116 chorych na NDRP z mutacją KRAS^{G12C} (mediana obserwacji wynosiła 12,9 miesiąca); 98,3% chorych przeszło wcześniej chemioterapię i immunoterapię. U 48 spośród 112 chorych (42,9%) z wyjściowo stwierdzonymi zmianami mierzalnymi potwierdzono obiektywną odpowiedź. Mediana czasu trwania odpowiedzi wyniosła 8,5 miesiąca (95% CI 6,2–13,8), a mediana przeżycia wolnego od progresji 6,5 miesiąca (95% CI 4,7–8,4). Do 15 stycznia 2022 (mediana obserwacji 15,6 miesiąca) mediana całkowitego przeżycia wynosiła 12,6 miesiąca (95% CI 9,2–19,2). Wśród 33 chorych z wcześniej leczonymi, stabilnymi przerzutami w obrębie ośrodkowego układu nerwowego udział obiektywnych odpowiedzi wewnątrzczaszkowych wyniósł 33,3% (95% CI 18,0–51,8). Działania niepożądane związane z leczeniem w stopniu 1. i 2. stwierdzono u 97,4% chorych, w stopniu co najmniej 3. – u 44,8% chorych (w tym dwa zdarzenia w stopniu 5.), a leczenie przerwano u 6,9% chorych.

Wniosek. U chorych na wcześniej leczonego MDRP z mutacją KRAS^{G12C} adagrasib wykazał skuteczność kliniczną, przy czym nie stwierdzono nowych działań niepożądanych.

Radiation doses and fractionation schedules in non-low-risk ductal carcinoma in situ in the breast (BIG 3–07/TROG 07.01): a randomised, factorial, multicentre, open-label, phase 3 study

Chua B., Link E., Kunkler I. i wsp.

Lancet, 2022; 400: 431–440

Napromienianie całej piersi (*whole breast irradiation* – WBI) u chorych na przedinwazyjnego przewodowego raka piersi

(*ductal carcinoma in situ* – DCIS) po operacji oszczędzającej zmniejsza ryzyko nawrotu miejscowego. Zbadano, czy podanie dodatkowej dawki na obszar łoży po usuniętym guzie piersi po WBI poprawia wyniki leczenia oraz oceniono wpływ frakcjonowania dawki promieniowania u chorych na DCIS nie niskiego ryzyka.

Metody. W międzynarodowym badaniu III fazy brało udział 136 ośrodków z sześciu organizacji prowadzących badania kliniczne w 11 krajach (Australia, Nowa Zelandia, Singapur, Kanada, Holandia, Belgia, Francja, Szwajcaria, Włochy, Irlandia i Wielka Brytania). Chore (powyżej 18. r.ż.) na jednostronnego DCIS nie niskiego ryzyka, u których przeprowadzono zabieg oszczędzający pierś z co najmniej 1-mm marginesem resekcji, przydzielano losowo do jednej z czterech grup (1:1:1:1): do nienapromieniania łoży po usuniętym guzie piersi po WBI vs. napromieniania na obszar łoży po konwencjonalnie frakcjonowanym WBI vs. Po hipofrakcjonowanym WBI lub losowo przydzielano do jednej z dwóch grup (1:1) – nienapromieniania na obszar łoży po usuniętym guzie piersi vs. napromieniania na obszar łoży po WBI w sposób wybrany przez dany ośrodek, konwencjonalny lub hipofrakcjonowany. Dawka radioterapii frakcjonowanej konwencjonalnie wynosiła 50 Gy w 25 frakcjach, a hipofrakcjonowanej – 42,5 Gy w 16 frakcjach. Dawka na obszar łoży po usuniętym guzie piersi po WBI wynosiła 16 Gy w 8 frakcjach. Chore oraz badacze nie byli zaślepieni. Pierwszorzędowym punktem końcowym był czas do nawrotu miejscowego.

Wyniki. Od 25 czerwca 2007 roku do 30 czerwca 2014 roku 1608 chorych przydzielono losowo do radioterapii na obszar łoży po usuniętym guzie piersi (803 chore) lub do grupy bez radioterapii na obszar łoży (805 chorych). Konwencjonalną WBI przeprowadzono u 831 chorych, hipofrakcjonowaną u 777 chorych. Mediana czasu obserwacji wynosiła 6,6 roku. Udział 5-letnich przeżyć wolnych od nawrotu miejscowego wyniósł 92,7% w grupie bez dodatkowej dawki na obszar łoży po usuniętym guzie piersi (95% CI 90,6–94,4%) i 97,1% (95,6–98,1%) w grupie poddanej radioterapii na obszar łoży (HR 0,47; CI 0,31–0,72; $p < 0,001$). Chore w grupie poddawanej radioterapii na obszar łoży po usuniętym guzie piersi częściej zgłaszały dolegliwości bólowe w obszarze piersi co najmniej 2. stopnia (10% [8–12%] vs. 14% [12–17%], $p = 0,003$) oraz stwardnienie piersi (6% [5–8%] vs. 14% [11–16%], $p < 0,001$).

Wnioski. U chorych na DCIS nie niskiego ryzyka po zabiegu operacyjnym i WBI zastosowanie dodatkowej dawki promieniowania na obszar łoży po usuniętym guzie piersi zmniejszyło ryzyko nawrotu miejscowego oraz zwiększyło toksyczność w stopniu co najmniej 2. Wyniki dostarczają pierwszych danych z badania z losowym doбором chorych, które potwierdzają korzyść z podania dodatkowej dawki radioterapii na obszar łoży po usuniętym guzie piersi u chorych poddanych WBI w celu poprawy kontroli miejscowej. Międzynarodowy zasięg badania potwierdza te wnioski.

The global burden of cancer attributable to risk factors, 2010–19: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019

GBD 2019 Cancer Risk Factors Collaborators

Lancet, 2022; 400: 563–591

Zrozumienie skali obciążenia nowotworami, które mogą być spowodowane potencjalnie modyfikowalnymi czynnikami ryzyka, jest kluczowe dla rozwoju skutecznego zapobiegania i zmniejszaniu zapadalności na nowotwory. Przeanalizowano wyniki powszechnego badania obciążenia chorobami, urazami i czynnikami ryzyka (Global Burden of Diseases, Injuries, and Risk Factors Study – GBD) 2019, aby wskazać możliwości ogólnego kontrolowania zapadalności na nowotwory.

Metody. W badaniu GBD 2019 użyto porównawczej struktury oceny ryzyka, aby oszacować zapadalność na nowotwory związaną ze stylem życia oraz ze środowiskowymi, zawodowymi i metabolicznymi czynnikami ryzyka. Łącznie na podstawie kryteriów Światowego Funduszu Badań nad Rakiem uwzględniono 82 zależności ryzyko–wynik. Przedstawiono szacowane ryzyko zgonu spowodowane chorobą nowotworową oraz lata życia skorygowane niesprawnością (DALYs) w 2019 i zmiany tych parametrów pomiędzy rokiem 2010 a 2019.

Wyniki. Łącznie w 2019 roku czynniki ryzyka zawarte w analizie liczyły 4,45 miliona DALYs (95% przedział niepewności 4,01–4,94) zgonów i 105 milionów (95,0–116) dla obu płci, co odpowiadało 44,4% (41,3–48,4) wszystkich zgonów na nowotwory i 42,0% (39,1–45,6) wszystkich DALYs. Stwierdzono 2,88 miliona (2,60–3,18) zgonów na nowotwory zależne od czynników ryzyka u mężczyzn, co odpowiadało 50,6% (47,8–54,1)

wszystkich zgonów u mężczyzn i 1,58 miliona (1,36–1,84) zgonów na nowotwory zależnych od ryzyka u kobiet, co odpowiadało 36,3% (32,5–41,3) wszystkich zgonów u kobiet. Najczęstszymi czynnikami ryzyka zgonu z powodu choroby nowotworowej oraz DALYs zależnych od ryzyka dla obu płci w 2019 były: palenie papierosów, spożycie alkoholu oraz wysokie BMI. Zapadalność na nowotwory zależne od ryzyka różniła się w zależności rejonu geograficznego oraz zależała od wskaźnika socjo-demograficznego (SDI), co dotyczyło głównie palenia papierosów, niebezpiecznych zachowań seksualnych oraz spożycia alkoholu, które są głównymi trzema czynnikami ryzyka DALYs zależnych od ryzyka nowotworu w rejonach z niskim SDI, podczas gdy DALYs w rejonach z wysokim SDI odwzorowywał trzy główne powszechne czynniki ryzyka. Od 2010 do 2019 zgony z powodu nowotworów zależnych od ryzyka wzrosły do 20,4% (12,6–28,4), a DALYs do 16,8% (8,8–25,0), z głównym odsetkiem wzrostu ryzyka metabolicznego (34,7% [27,9–42,8] i 33,3% [25,8–42,0]).

Wnioski. Główny powszechny czynnik ryzyka zapadalności na nowotwory w 2019 roku był związany ze stylem życia, podczas gdy w latach 2010–2019 odnotowano największy wzrost ryzyka metabolicznego. Zmniejszenie narażenia na powyższe czynniki ryzyka spowodowałoby zmniejszenie liczby ogólnoswiatowych zgonów związanych z nowotworem i DALYs. Polityka zdrowotna powinna być odpowiednio dostosowana do regionalnych czynników ryzyka zapadalności na nowotwory.

Anna Kowalczyk
Ewa Szutowicz-Zielińska
Magdalena Dróżka