

Adjuvant atezolizumab versus placebo for patients with renal cell carcinoma at increased risk of recurrence following resection (IMmotion010): a multicentre, randomised, double-blind, phase 3 trial

Kumar Pal S., Uzzo R., Karam J.A. i wsp.

Lancet, 2022; 400: 1103–1116

Standardem postępowania w przypadku chorych na miejscowo zaawansowanego raka nerkowokomórkowego jest leczenie chirurgiczne, jednak u wielu chorych dochodzi po nim do nawrotu choroby. Celem badania było określenie, czy podanie atezolizumabu (vs. placebo) jako leczenia uzupełniającego opóźni pojawienie się nawrotu choroby po zabiegu operacyjnym u chorych z grupy podwyższonego ryzyka.

Metody. Do podwójnie zaślepionego wieloośrodkowego badania III fazy IMmotion 100 prowadzonego w 215 ośrodkach w 28 krajach włączano chorych (powyżej 18. r.ż.) na raka nerkowokomórkowego (z utkaniem raka jasnokomórkowego lub częściowym utkaniem mięsaka) z grupy o zwiększonym ryzyku nawrotu choroby, po nefrektomii połączonej z metastazektomią lub bez metastazektomii. Chorych przydzielano losowo (1:1) do stosowania atezolizumabu (1200 mg dożylnie) lub otrzymywania placebo – obie substancje podawano co 3 tygodnie do 16. cyklu lub przez rok. Czynniki stratyfikacji były: stopień zaawansowania choroby (T2 lub T3a vs. T3 b–c lub T4 lub N+ vs. M1 przy braku oznak choroby), region geograficzny (Ameryka Północna [z wyłączeniem Meksyku] vs. pozostałe kraje) oraz ekspresja PD-L1 (ekspresja <1% vs. ≥1%). Pierwszorzędnym punktem końcowym było ocenione przez badacza przeżycie wolne od choroby w grupie zgodnej z intencją leczenia, którą stanowili wszyscy losowo przydzieleni chorzy bez względu na zastosowane postępowanie. Pod względem bezpieczeństwa oceniano wszystkich chorych przydzielonych losowo do leczenia, którzy otrzymali dowolną ilość badanego leku (tj. atezolizumabu lub placebo), niezależnie od tego, czy otrzymali pełną, czy częściową dawkę.

Wyniki. Od 3 stycznia 2017 roku do 15 lutego 2019 roku do badania włączono 778 chorych; 390 (50%) przydzielono do leczenia atezolizumabem, a 388 (50%) do grupy otrzymującej placebo. W chwili odcięcia danych (3 maja 2022) mediana obserwacji wyniosła 44,7 miesiąca (rozkład międzykwartylowy [interquartile range – IQR] 39,1–51,0), a mediana czasu wolnego od choroby w ocenie badacza 57,2 miesiąca (95% przedział ufności [confidence interval – CI] 44,6–niemoż-

liwy do oceny) wśród leczonych atezolizumabem oraz 29,5 miesiąca (47,4–niemożliwy do oceny) w grupie otrzymującej placebo (współczynnik ryzyka 0,93; 95% CI: 0,75–1,15; p = 0,50). Najczęstszym działaniem niepożądanym w stopniu 3.–4. było nadciśnienie tętnicze (które wystąpiło u 7 chorych [2%] leczonych atezolizumabem vs. 15 chorych [4%] otrzymujących placebo), hiperglikemia (10 [3%] vs. 6 [2%]) oraz biegunka (2 [1%] vs. 7 [2%]). U 69 chorych (18%) stosujących atezolizumab i u 46 chorych (12%) otrzymujących placebo stwierdzono poważne działania niepożądane. Nie odnotowano zgonów związanych z leczeniem.

Wnioski. Zastosowanie atezolizumabu w ramach leczenia uzupełniającego po zabiegu operacyjnym u chorych na raka nerkowokomórkowego charakteryzujących się zwiększonym ryzykiem nawrotu nie poprawiło wyników klinicznych w porównaniu z użyciem placebo. Wyniki tego badania nie uzasadniają użycia atezolizumabu w uzupełniającym leczeniu chorych na raka nerkowokomórkowego.

Combined nivolumab and ipilimumab with or without stereotactic body radiation therapy for advanced Merkel-cell carcinoma: a randomised, open label, phase 2 trial

Kim S., Wuthrick E., Blakaj D. i wsp.

Lancet, 2022; 400: 1008–1019

Rak z komórek Merkla jest jednym z najbardziej agresywnych i śmiertelnych pierwotnych nowotworów złośliwych skóry z wysokim udziałem odległych przerzutów. Leczenie przeciwciałem skierowanym przeciwko receptorowi programowanej śmierci 1 (anty-PD-1) i przeciwciałem skierowanym przeciwko ligandowi receptora programowanej śmierci 1 (PD-L1) jest obecnie leczeniem z wyboru w przypadku chorych na nieoperacyjnego, nawrotowego oraz rozlanego raka z komórek Merkla. Oceniono skojarzone leczenie niwolumabem i ipilimumabem w połączeniu z radioterapią stereotaktyczną (*stereotactic body radiation therapy* – SBRT) lub wyłączną immunoterapię u chorych na zaawansowanego raka z komórek Merkla w leczeniu 1. linii oraz po uprzednim leczeniu anty-PD-1 lub anty-PD-L1.

Metody. W otwartym, badaniu 2 fazy z randomizacją przydzielono losowo chorych (w stosunku 1:1) z dwóch ośrodków w USA (z Florydy oraz z Ohio) do grupy A (leczenie niwolumabem z ipilimumabem) oraz do grupy B (leczenie niwolumabem z ipilimumabem w połączeniu z SBRT). Do badania włączano

chorych po 18. r.ż. na potwierdzonego histopatologicznie nieoperacyjnego, nawrotowego lub rozlanego raka z komórek Merkla, z co najmniej dwiema zmianami mierzalnymi w TK, MR lub w badaniu przedmiotowym oraz dostępnym materiałem tkankowym do analizy biomarkerów. Chorych stratyfikowano według uprzedniego leczenia inhibitorami punktów kontrolnych i przydzielano do otrzymania niwolumabu w dawce 240 mg dożylnie co 2 tygodnie i ipilimumabu 1 mg/kg mc. dożylnie co 6 tygodni (grupa A) lub do otrzymywania takiego samego schematu leczenia niwolumabem i ipilimumabem w połączeniu z SBRT w obszarze co najmniej jednej zmiany (24 Gy w trzech frakcjach, w drugim tygodniu leczenia; grupa B). Chorzy musieli mieć co najmniej dwie zmiany mierzalne, aby odpowiedź zmiany nienapromienianej mogła być oceniona w obserwacji. Pierwszorzędownym punktem końcowym był udział obiektywnych odpowiedzi u wszystkich chorych, którym podano przynajmniej jedną dawkę niwolumabu z ipilimumabem. Udział obiektywnych odpowiedzi został określony jako całkowita lub częściowa odpowiedź związana z immunoterapią. Odpowiedź była oceniana co 12 tygodni. Bezpieczeństwo postępowania oceniano u wszystkich chorych.

Wyniki. 50 chorych (po 25 w grupie A i B) włączono do badania od 14 marca 2017 roku do 21 grudnia 2021 roku. Spośród nich 24 osoby nie otrzymywały uprzednio immunoterapii (13 chorych [52%] chorych spośród 25 w grupie A oraz 11 chorych [44%] spośród 25 w grupie B), a 26 u chorych stosowano wcześniej immunoterapię (12 chorych [48%] spośród 25 w grupie A i 14 chorych [56%] spośród 25 w grupie B). Jeden chory z grupy B nie otrzymał SBRT z powodu obaw przed działaniami niepożądanymi. Mediana obserwacji wynosiła 14,6 miesiąca (IQR 9,1–26,5). Dwóch chorych z grupy B zostało wykluczonych z analizy pierwszorzędownego punktu końcowego, ponieważ docelowe zmiany zostały napromienione, a zatem chorych uznano za niemożliwych do oceny. Wśród chorych, u których wcześniej nie stosowano immunoterapii, u 22 chorych (100%) spośród 22 (95% CI: 82–100) stwierdzono obiektywną odpowiedź, w tym u 9 (41% [95% CI: 21–63]) była ona całkowita. Wśród chorych, którzy otrzymali uprzednio immunoterapię u 8 chorych (31%) spośród 26 (95% CI: 15–52) stwierdzono obiektywną odpowiedź, w tym u 4 chorych (15% [5–36]) była to odpowiedź całkowita. Nie stwierdzono istotnych różnic w zakresie odsetka obiektywnych odpowiedzi na leczenie (*objective response rate* – ORR) między grupą A (18 chorych [72%] spośród 25) a grupą B (12 chorych [52%] spośród 23; $p = 0,26$). Działania niepożądane stopniu 3. i 4. zaobserwowano u 10 chorych (40%) spośród 25 w grupie A oraz 8 spośród 25 chorych (32%) w grupie B.

Wnioski. Leczenie pierwszej linii połączeniem niwolumabu z ipilimumabem wykazało u chorych na zaawansowanego raka z komórek Merkla wysoki ORR z trwałymi odpowiedziami i oczekiwanym profilem bezpieczeństwa. Skojarzenie niwolumabu z ipilimumabem przyniosło również korzyści kliniczne chorym, którzy wcześniej otrzymywali leki anty-PD-1 i PD-L1.

Dodanie SBRT nie poprawiło skuteczności leczenia niwolumabu z ipilimumabem. Połączenie niwolumabu z ipilimumabem stanowi nową opcję leczenia pierwszej linii oraz leczenia ratującego u chorych na zaawansowanego raka z komórek Merkla.

Trastuzumab deruxtecan in previously treated HER2-low advanced breast cancer

Modi S., Jacot W., Yamashita T. i wsp.

N. Engl. J. Med., 2022; 387: 9–20

W dużej części raków piersi bez amplifikacji lub nadekspresji receptora ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu 2 (HER2) stwierdza się słabą ekspresję HER2, która mogłaby stanowić punkt uchwytu leczenia celowanego. Obecnie stosowane leczenie celowane na HER2 było nieskuteczne u chorych z niską ekspresją HER2.

Metody. Przeprowadzono badanie III fazy z udziałem chorych na rozlanego raka piersi z niską ekspresją HER2 po jednej lub dwóch liniach chemioterapii. Niska ekspresja HER2 była określana jako wynik 1+ w badaniu immunohistochemicznym (IHC) lub wynik 2+ z ujemnym wynikiem fluorescencyjnej hybrydyzacji *in situ*. Chore były przydzielane losowo (w stosunku 2:1) do leczenia trastuzumabem derukstekaniem lub do chemioterapii wybranej przez badacza. Pierwszorzędownym punktem końcowym był czas wolny od progresji u chorych z dodatnimi receptorami hormonalnymi, a drugorzędownymi – przeżycie wolne od progresji u wszystkich chorych i czas całkowitego przeżycia u chorych z dodatnimi receptorami hormonalnymi oraz w całej badanej grupie.

Wyniki. Dodatnie receptory hormonalne stwierdzono u 494 spośród 557 chorych (88,7%), a u 63 (11,3%) nie stwierdzono ich obecności. U chorych z dodatnimi receptorami hormonalnymi mediana przeżycia wolnego od progresji wyniosła 10,1 miesiąca wśród leczonych trastuzumabem derukstekaniem i 5,4 miesiąca wśród poddanych chemioterapii (współczynnik ryzyka progresji choroby lub zgonu 0,51; $p < 0,001$), całkowity czas przeżycia – odpowiednio 23,9 i 17,5 miesiąca (współczynnik ryzyka zgonu 0,64; $p = 0,003$). Wśród wszystkich chorych przeżycie wolne od progresji wyniosło 9,9 miesiąca w grupie leczonej trastuzumabem derukstekaniem i 5,1 miesiąca w grupie poddanej chemioterapii wybranej przez badacza (współczynnik ryzyka progresji lub zgonu 0,50; $p < 0,001$), a całkowity czas przeżycia – odpowiednio 23,4 i 16,8 miesiąca (współczynnik ryzyka zgonu 0,64; $p = 0,001$). Działania niepożądane w stopniu 3. lub wyższym odnotowano u 52,6% chorych, które otrzymały trastuzumab derukstekan oraz u 67,4% w grupie poddanej chemioterapii. Chorobę śródmiąższową płuc lub zapalenie płuc związane z leczeniem stwierdzono u 12,1% chorych leczonych trastuzumabem derukstekaniem; u 0,8% wystąpiło działanie niepożądane w stopniu 5.

Wnioski. Leczenie trastuzumabem derukstekaniem znacząco wydłużyło czas wolny od progresji i czas całkowitego prze-

życia chorych na rozlanego raka piersi z niską ekspresją HER2 w porównaniu z zastosowaniem chemioterapii wybranej przez badacza.

Adjuvant nivolumab plus ipilimumab or nivolumab alone versus placebo in patients with resected stage IV melanoma with no evidence of disease (IMMUNED): final results of a randomised, double-blind, phase 2 trial

Livingstone E., Zimmer L., Hassel J.C. i wsp.

Lancet, 2022; 400: 1117–1129

W badaniu IMMUNED wykazano znamienne wydłużenie przeżycia wolnego od nawrotu u chorych na czerniaka w IV stopniu zaawansowania (bez objawów choroby po resekcji lub radioterapii) w wyniku zastosowania uzupełniającej immunoterapii (nivolumab z ipilimumabem lub wyłącznie nivolumab). Przedstawiono ostateczną analizę, w tym dane dotyczące całkowitego przeżycia.

Metody. Sponsorowane przez badaczy, podwójnie zaślepienie trójramienne badanie II fazy IMMUNED, z grupą kontrolną otrzymującą placebo prowadzono w 20 akademickich ośrodkach medycznych w Niemczech. Do badania włączano chorych na czerniaka w IV stopniu zaawansowania, bez objawów choroby po zabiegu operacyjnym lub radioterapii, w wieku 18–80 lat. Chorych przydzielono losowo (1:1:1) do stosowania nivolumabu z ipilimumabem (nivolumab 1 mg/kg mc., ipilimumab 3 mg/kg mc. co 3 tygodnie dla czterech dawek, a następnie nivolumab 3 mg/kg mc. co 2 tygodnie), do leczenia wyłącznie nivolumabem (3 mg/kg mc. co 2 tygodnie) lub do otrzymywania placebo przez okres do 1 roku. Pierwszorzędnym punktem końcowym było przeżycie wolne od nawrotu czerniaka w grupie zgodnej z zamiarem leczenia, drugorzędowymi – czas do nawrotu choroby, przeżycie całkowite, czas wolny od progresji lub czas wolny od drugiego nawrotu (u chorych z grupy placebo, którzy otrzymali nivolumab po wystąpieniu nawrotu choroby) oraz punkty końcowe dotyczące bezpieczeństwa.

Wyniki. Od 2 września 2015 roku do 20 listopada 2018 roku włączono do badania 175 chorych; 167 przydzielono losowo do grup otrzymujących nivolumab z ipilimumabem (n = 56), nivolumab z placebo (n = 59) lub wyłącznie placebo (n = 52). Po obserwacji o medianie wynoszącej 49,2 miesiąca (IQR 34,9–58,1) udział 4-letnich przeżyć wolnych od nawrotu wyniósł 64,2% (95% CI: 49,2–75,9) w grupie otrzymującej nivolumab z ipilimumabem, 31,4% (19,7–43,8) w grupie leczonej wyłącznie nivolumabem i 15,0% (6,7–26,6) w grupie placebo. Współczynnik ryzyka (*hazard ratio* – HR) nawrotu w grupie poddanej leczeniu skojarzonemu wyniósł 0,25 (97,5% CI: 0,13–0,48; p < 0,0001) w porównaniu z grupą placebo, a w grupie leczonej wyłącznie nivolumabem – 0,60 (0,36–1,00; p = 0,024) w porównaniu z grupą placebo. Mediana czasu

całkowitego przeżycia nie została osiągnięta w żadnej z grup. HR przeżycia całkowitego był korzystniejszy w grupie leczonej w sposób skojarzony w porównaniu z grupą otrzymującą placebo (HR 0,41; 95% CI: 0,17–0,99; p = 0,040), ale nie w grupie leczonej wyłącznie nivolumabem w porównaniu z placebo (HR 0,75; 0,36–1,56; p = 0,44). Udział 4-letnich całkowitych przeżyć wyniósł 83,8% (95% CI 68,8–91,9) w grupie leczonej nivolumabem z ipilimumabem, 72,6% (57,4–83,2) w grupie stosującej wyłącznie nivolumab oraz 63,1% (46,9–75,6) w grupie otrzymującej placebo. Mediana czasu wolnego od progresji lub czasu wolnego od nawrotu 2 wśród chorych z grupy placebo leczonych nivolumabem po wystąpieniu nawrotu choroby, nie została osiągnięta (95% CI: 21,2–nieosiągnięte). Częstość występowania zdarzeń niepożądanych stopnia 3. i 4. związanych z leczeniem pozostała w dużej mierze niezmienną w porównaniu z poprzednim raportem: 71% (95% CI: 57–82) w grupie nivolumabu z ipilimumabem oraz 29% (95% CI: 17–42) wśród otrzymujących wyłącznie nivolumab. Nie odnotowano zgonów związanych z leczeniem.

Wnioski. Oba schematy leczenia znamienne wydłużyły czas wolny od nawrotu u chorych na czerniaka w IV stopniu zaawansowania bez objawów choroby w porównaniu z placebo. Czas całkowitego przeżycia był znamienne dłuższy u chorych otrzymujących nivolumab z ipilimumabem w porównaniu z otrzymującymi placebo. Odsetek chorych w grupie placebo otrzymujących leczenie anty-PD-1 po wystąpieniu nawrotu był wysoki, co najprawdopodobniej wpłynęło na porównanie czasu całkowitego przeżycia pomiędzy grupą otrzymującą wyłącznie nivolumab i placebo. Przewaga leczenia nivolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem w zakresie wydłużenia czasu przeżycia bez nawrotu i czasu całkowitego przeżycia w porównaniu z placebo wskazuje na słuszność rozpoczętej już zmiany praktyki w leczeniu chorych na czerniaka w IV stopniu zaawansowania bez objawów choroby.

GPRC5D-targeted CAR T cells for myeloma

Mailankody S., Devlin S.M., Landa J. i wsp.

N. Engl. J. Med. 2022; 387: 1196–1206

Leczenie limfocytami CAR (*chimeric antigen receptor*) T ukierunkowanymi na antygen BCMA (*B-cell maturation antigen*) pozwala na uzyskanie odpowiedzi u chorych na zaawansowanego szpiczaka, ale mimo to u tych chorych często dochodzi do nawrotów. Receptor sprzężony z białkiem G (*G protein-coupled receptor, class C, group 5, member D* – GPRC5D) został określony jako cel immunoterapeutyczny w szpiczaku mnogim. Badania przedkliniczne wykazały skuteczność komórek CAR T ukierunkowanych na GPRC5D.

Metody. W badaniu I fazy z eskalacją dawki zastosowano ukierunkowane na GPRC5D leczenie komórkami CAR T (MCARH109). Wyróżniono cztery poziomy dawek i podano je chorym na wcześniej intensywnie leczonego szpiczaka mnogiego, w tym chorym z nawrotem po leczeniu CAR T BCMA.

Wyniki. Do badania włączono 17 chorych, którzy otrzymali MCARH109. Maksymalna tolerowana dawka została określona jako 150×10^6 komórek CART. Po dawce 450×10^6 u jednego chorego wystąpił zespół uwalniania cytokin 4. stopnia i zespół neurotoksyczności związanej z komórkami efektorowymi układu immunologicznego (*immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome* – ICANS), a 2 chorych miało zaburzenie mózdkowe 3. stopnia o niejasnej przyczynie. U 12 chorych, którzy otrzymali dawki od 25×10^6 do 150×10^6 komórek, nie wystąpiły zaburzenia mózdkowe, ICANS jakiegokolwiek stopnia ani zespół uwalniania cytokin w stopniu 3. lub wyższym. Odpowiedź na leczenie odnotowano u 71% chorych w całej grupie i u 58% wśród tych, którzy otrzymali dawki od 25×10^6 do 150×10^6 komórek. Uzyskano odpowiedź również wśród wcześniej leczonych CAR T BCMA, w tym u 7 spośród 10 chorych w całej grupie oraz u 3 spośród 6, którzy otrzymali od 25×10^6 do 150×10^6 komórek.

Wnioski. Wyniki badania oceniającego leczenie limfocytami CART ukierunkowanymi na GPRC5D (MCARH109) potwierdzają, że GPRC5D jest aktywnym celem immunoterapeutycznym w szpiczaku mnogim.

Rezvilutamide versus bicalutamide in combination with androgen-deprivation therapy in patients with high-volume, metastatic, hormone-sensitive prostate cancer (CHART): a randomised, open-label, phase 3 trial

Gu W., Han W., Luo H. i wsp.

Lancet Oncol., 2022; 23: 1249–1260

Rezvilutamid, nowy inhibitor receptorów androgenowych o niskiej penetracji bariery krew–mózg, wykazał silne działanie przeciwnowotworowe u chorych na rozlanego raka gruczołu krokowego opornego na kastrację. Oceniono skuteczność i bezpieczeństwo rezvilutamidu w porównaniu do bikalutamidu w połączeniu z blokadą androgenów (*androgen deprivation therapy* – ADT) u chorych na rozlanego raka gruczołu krokowego wrażliwego na hormony.

Metody. Do otwartego badania III fazy CHART prowadzonego w 72 szpitalach w Chinach, Polsce, Czechach i Bułgarii włączano pełnoletnich chorych na rozlanego, hormonowrażliwego raka gruczołu krokowego w stopniu sprawności 0–1 w skali ECOG. Wcześniejsza chemioterapia lub inne miejscowe leczenie raka gruczołu krokowego nie były dozwolone. Chorych przydzielono losowo (1:1) do ADT z rezvilutamidem (240 mg) lub bikalutamidem (50 mg) podawanymi doustnie raz dziennie. Uczestników badania stratyfikowano według stanu sprawności i obecności przerzutów trzewnych (z wyłączeniem węzłów chłonnych). Przedstawiono wyniki wcześniej zaplanowanych analiz pośrednich dla dwóch równorzędnych, pierwszorzędowych punktów końcowych: przeżycia bez progresji radiologicznej oraz przeżycia całkowitego w grupie zgodnej z zamiarem

leczenia (ocenianych przez zaślepioną niezależną komisję). Bezpieczeństwo oceniano u wszystkich chorych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego leku. Badanie trwa, ale rekrutację zamknięto.

Wyniki. Od 28 czerwca 2018 roku do 6 sierpnia 2020 roku 792 chorych poddano badaniu przesiewowemu, a 654 przydzielono losowo do grupy otrzymującej rezvilutamid z ADT (n = 326) lub bikalutamid z ADT (n = 328). We wcześniej zaplanowanej analizie pośredniej przeżycia wolnego od progresji radiologicznej (odcięcie danych 16 maja 2021 r.) mediana czasu obserwacji wyniosła 21,2 miesiąca (IQR 16,6–25,8). Rezvilutamid znamienne wydłużył czas wolny od progresji radiologicznej w porównaniu z bikalutamidem (mediana przeżycia wolnego od progresji radiologicznej nie została osiągnięta [95% CI nie osiągnięto] vs. 25,1 miesiąca [95% CI: 15,7–nie osiągnięto]; HR 0,44 [95% CI: 0,33–0,58]; p < 0,0001). We wcześniej zaplanowanej analizie pośredniej całkowitego przeżycia (odcięcie danych 28 lutego 2022 r.) mediana czasu obserwacji wyniosła 29,3 miesiąca (IQR 21,0–33,3). Rezvilutamid znamienne wydłużył czas całkowitego przeżycia w porównaniu do bikalutamidu (HR 0,58 [95% CI: 0,44–0,77]; p = 0,0001; mediana całkowitego przeżycia nie została osiągnięta [95% CI nie osiągnięto–nie osiągnięto] vs. nie osiągnięto [36,2–nie osiągnięto]). Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi stopnia 3. i wyższego (z jakiegokolwiek przyczyny) w grupie bezpieczeństwa było nadciśnienie (26 spośród 323 chorych [8%] w grupie rezvilutamidu vs 24 spośród 324 chorych [7%] w grupie bikalutamidu), hipertrójglicerydemia (24 [7%] vs. 7 [2%]), zwiększona masa ciała (20 [6%] vs. 12 [4%]), niedokrwistość (12 [4%] vs. 16 [5%]) i hipokaliemia (11 [3%] vs. 4 [1%]). Poważne zdarzenia niepożądane zgłosiło 90 spośród 323 chorych (28%) w grupie rezvilutamidu i 69 spośród 324 chorych (21%) w grupie bikalutamidu. U chorych w grupie rezvilutamidu nie wystąpiły zgony związane z leczeniem; jeden zgon związany z leczeniem o nieznannej konkretnej przyczynie (<1%) wystąpił w grupie bikalutamidu.

Wnioski. W dwóch analizach pośrednich zastosowanie rezvilutamidu w skojarzeniu z ADT znamienne wydłużyło czas wolny od progresji radiologicznej i czas całkowitego przeżycia w porównaniu z użyciem bikalutamidu skojarzonego z ADT u chorych na rozlanego, hormonowrażliwego raka gruczołu krokowego przy akceptowanym profilu bezpieczeństwa.

Neoadjuvant cemiplimab for stage II to IV cutaneous squamous-cell carcinoma

Gross N., Miller D., Khushalani N. i wsp.

N. Engl. J. Med., 2022; 387: 1557–1568

W pilotażowym badaniu stwierdzono znaczny odsetek całkowitych odpowiedzi patologicznych po podaniu chorym na płaskonabłonkowego raka skóry dwóch dawek cemiplimabu przed zabiegiem operacyjnym. Potrzebne są dane z badania II fazy, aby potwierdzić te wyniki.

Metody. Przeprowadzono wielośrodkowe badanie II fazy bez randomizacji, aby ocenić skuteczność cemiplimabu w leczeniu indukcyjnym u chorych na operacyjnego płaskonabłonkowego raka skóry w stopniu II, III lub IV (M0). Chorzy przed leczeniem operacyjnym w intencji radykalnym otrzymali cemiplimab w dawce 350 mg co 3 tygodnie (do czterech dawek). Pierwszorzędowym punktem końcowym była całkowita odpowiedź patologiczna (brak komórek nowotworu w materiale operacyjnym) stwierdzona przez niezależne laboratorium centralne; w hipotezie zerowej założono, że udział całkowitych odpowiedzi patologicznych wyniesie 25%. Drugorzędowym punktem końcowym była silna odpowiedź patologiczna (obecność komórek nowotworowych $\leq 10\%$ w materiale operacyjnym) w niezależnej ocenie, całkowita odpowiedź patologiczna oraz silna odpowiedź patologiczna w ocenie badacza w lokalnym laboratorium, obiektywna odpowiedź na podstawie badań obrazowych a także działania niepożądane.

Wyniki. Łącznie 79 chorych włączonych do badania otrzymało przedoperacyjne cemiplimab. W niezależnej ocenie całkowitą odpowiedź stwierdzono u 40 chorych (51%; 95% CI: 39–62), a silną odpowiedź patologiczną u 10 (13%; 95% CI: 6–22). Wyniki te były zgodne z odpowiedziami patologicznymi w ocenie badacza. W badaniach obrazowych obiektywną odpowiedź stwierdzono u 54 chorych (68%; 95% CI: 57–78). Działania niepożądane dowolnego stopnia, które wystąpiły w okresie badania, związane i niezwiązane z badanym lekiem, zaobserwowano u 69 chorych (87%), a stopnia 3. lub wyższego – u 14 chorych (18%).

Wnioski. Leczenie przedoperacyjne wiązało się z wysokim odsetkiem całkowitych odpowiedzi patologicznych u chorych na operacyjnego płaskonabłonkowego raka skóry.

*Anna Kowalczyk
Ewa Szutowicz-Zielińska
Magdalena Dróżka*