

Comparison of two chemotherapy regimens in patients with newly diagnosed Ewing sarcoma (EE2012): an open-label, randomised, phase 3 trial

Brennan B., Kirton L., Marec-Bérard P. i wsp.
Lancet, 2022; 400: 1513–1521

Dotychczas nie określono jednego, powszechnie obowiązującego schematu chemioterapii dla chorych na mięsaka Ewinga. W Europie stosowano odmienne niż w USA schematy chemioterapii. Wobec braku nowych leków, zdecydowano się porównać te dwie strategie leczenia chorych na nowo rozpoznanego mięsaka Ewinga.

Metody. Do europejskiego otwartego badania klinicznego III fazy z randomizacją EURO EWING 2012, prowadzonego w 10 krajach, włączono chorych (w wieku od 2. do 49 r.ż.) na potwierdzonego badaniem histopatologicznym i genetycznym mięsaka Ewinga kości, tkanek miękkich lub mięsaka podobnego do mięsaka Ewinga. Kryteria kwalifikacji pierwotnie wykluczały chorych z przerzutami pozapłucnymi, ale zostały one zmienione w protokole (wersja 3.0) we wrześniu 2016 roku. Chorych przydzielano losowo (w stosunku 1:1) do leczenia z użyciem europejskiego schematu (z zastosowaniem winkrystyny, ifosfamid, doksorubicyny i etopozydu w leczeniu indukcyjnym oraz winkrystyny, aktynomycyny D z ifosfamidem lub cyklofosfamidem lub z busulfanem i melfalanem w leczeniu konsolidującym – grupa 1.) lub do leczenia zgodnie z amerykańskim schematem (za pomocą winkrystyny, doksorubicyny, cyklofosfamid, ifosfamid i etopozydu w leczeniu indukcyjnym, dodatkowo ifosfamid z etopozydem i do leczenia konsolidującego z zastosowaniem winkrystyny i cyklofosfamid lub winkrystyny, aktynomycyny D i ifosfamid z busulfanem i melfalanem – grupa 2.). Wszystkie leki podawano dożylnie. Pierwszorzędownym punktem końcowym było przeżycie wolne od progresji choroby. Do projektowania, analizy i interpretacji wyników zastosowano wnioskowanie bayesowskie. W analizie bezpieczeństwa uwzględniono chorych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku.

Wyniki. Od 21 marca 2014 roku do 1 maja 2019 roku do badania EE2012 włączono 640 chorych: po 320 chorych (50%) w każdej z grup. Mediana obserwacji wyniosła 47 miesięcy (przedział 0–84). Udział 3-letnich przeżyć wolnych od progresji wyniósł 61% w grupie 1. oraz 67% w grupie 2. (skorygowany współczynnik ryzyka [hazard ratio – HR] 0,71 [95% przedział ufności (confidence interval – CI) 0,55–0,92] z korzyścią dla grupy 1.). Prawdopodobieństwo, że rzeczywisty HR był mniejszy niż 1,

było większe niż 0,99. Gorączkę neutropeniczną w stopniu 3.–5. zaobserwowano u 234 chorych (74%) w grupie 1. oraz u 183 (58%) w grupie 2. Więcej chorych z grupy 1. (n = 205 [64%]) wymagało przetoczenia co najmniej 1 kompletu koncentratu płytek krwi w porównaniu z grupą 2. (n = 138 [43%]). Z kolei w grupie 2. więcej chorych wymagało przetoczenia koncentratu krwinek czerwonych (n = 286 [89%]) niż w grupie 1. (n = 277 [87%]).

Wnioski. Intensywna chemioterapia z zastosowaniem winkrystyny, doksorubicyny, cyklofosfamid, ifosfamid i etopozydu jest skuteczniejsza, mniej toksyczna i trwa krócej bez względu na stopień zaawansowania nowo rozpoznanego mięsaka Ewinga niż leczenie indukcyjne z zastosowaniem winkrystyny, ifosfamid, doksorubicyny i etopozydu. Powinna ona być obecnie standardem leczenia chorych na mięsaka Ewinga.

Effect of colonoscopy screening on risks of colorectal cancer and related death

Bretthauer M., Løberg M., Wieszczy P. i wsp.
N. Engl. J. Med., 2022; 387: 1547–1556

Pomimo że kolonoskopia jest szeroko stosowanym badaniem przesiewowym do wykrywania raka jelita grubego, nie znamy jej wpływu na ryzyko rozwoju raka i częstość związanych z nim zgonów.

Metody. W latach 2009–2014 przeprowadzono badanie z randomizacją, w którym brali udział zdrowi mężczyźni i kobiety w wieku 55–64 lat. Dane uwzględnione w badaniu pochodziły z rejestrów populacyjnych w Polsce, Norwegii, Szwecji i Holandii. Uczestników przydzielono losowo (w stosunku 1:2) do grupy, która otrzymała zaproszenie na jedną przesiewową kolonoskopię lub do grupy, która takiego zaproszenia nie dostała (grupa standardowej opieki). Pierwszorzędownymi punktami końcowymi było ryzyko zachorowania na raka jelita grubego i związanego z nim zgonu, a drugorzędownym – udział zgonów z jakiegokolwiek przyczyny.

Wyniki. Dane z obserwacji były dostępne dla 84 585 uczestników z Polski, Norwegii i Szwecji. Badanie przesiewowe wykonano u 11 843 (42,0%) spośród 28 220 osób z grupy zaproszonej, a standardową opieką objęto 56 365 osób. U 15 uczestników po usunięciu polipa wystąpiło klinicznie znamienne krwawienie. W ciągu 30 dni nie odnotowano perforacji ani zgonów związanych z przeprowadzonym badaniem. W okresie obserwacji o medianie 10 lat rozpoznano 259 raków jelita grubego w grupie zaproszonej do badania w porównaniu z 622 w grupie

poddanej standardowej opiece. W analizach zgodnych z intencją przydziału do badań przesiewowych ryzyko zachorowania na raka jelita grubego po 10 latach wyniosło 0,98% w grupie zaproszonej i 1,20% w grupie kontrolnej, co oznacza zmniejszenie ryzyka o 18% (HR 0,82; 95% CI 0,70–0,93). Ryzyko zgonu z powodu raka jelita grubego wyniosło 0,28% w przypadku chorych z grupy zaproszonej na badanie i 0,31% w grupie standardowej opieki (HR 0,90; 95% CI 0,64–1,16). Liczba osób, które należy zaprosić na badanie przesiewowe, aby zapobiec jednemu przypadkowi raka jelita grubego, wyniosła 455 (95% CI 270–1429). Ryzyko zgonu z jakiegokolwiek przyczyny wyniosło 11,03% w grupie zaproszonej i 11,04% w grupie kontrolnej (HR 0,99; 95% CI 0,96–1,04).

Wnioski. Ryzyko zachorowania na raka jelita grubego po 10 latach było mniejsze wśród osób zaproszonych na przesiewową kolonoskopię niż w przypadku osób niepoddawanych badaniom przesiewowym.

Prostate cancer screening with PSA and MRI followed by targeted biopsy only

Hugosson J., Månsson M., Wallström J. i wsp.

N. Engl. J. Med., 2022; 387: 2126–2137

Badania przesiewowe w kierunku wykrywania raka gruczołu krokowego są obciążone dużym ryzykiem nadrozpoznawalności. Dotychczas nie określono najlepszego algorytmu populacyjnego badania przesiewowego.

Metody. W ramach badania 37 887 mężczyzn pomiędzy 50. a 60. r.ż. zaproszono do udziału w regularnych badaniach stężenia antygenu swoistego dla gruczołu krokowego (*prostate-specific antigen* – PSA). U chorych ze stężeniem PSA co najmniej 3 ng/ml wykonywano badanie obrazowe gruczołu krokowego techniką rezonansu magnetycznego (*magnetic resonance imaging* – MRI). Jedną trzecią uczestników przydzielono losowo do grupy referencyjnej, u której wykonywano biopsję systematyczną oraz celowaną tych zmian, które w MRI uznano za podejrzane, a pozostałych mężczyzn – do grupy eksperymentalnej, u której wykonywano jedynie biopsję celowaną na podstawie obrazu MRI. Pierwszorzędowym punktem końcowym było rozpoznanie nieistotnego klinicznie raka gruczołu krokowego (ocena w skali Gleasona 3+3), a drugorzędowym – klinicznie istotnego (ocena w skali Gleasona co najmniej 3+4). Oceniano również bezpieczeństwo procedury.

Wyniki. Spośród mężczyzn zaproszonych na badania przesiewowe w badaniu wzięło udział 19 980 (47%) uczestników. Łącznie u 66 spośród 11 986 uczestników z grupy eksperymentalnej (0,6%) rozpoznano raka gruczołu krokowego niemającego znaczenia klinicznego w porównaniu z 72 spośród 5994 (1,2%) uczestników z grupy referencyjnej; różnica –0,7 punktu procentowego (95% CI –1,0–(–0,4); HR 0,46; 95% CI 0,33–0,64; $p < 0,001$). Ryzyko względne rozpoznania klinicznie istotnego raka gruczołu krokowego w grupie eksperymentalnej w po-

równaniu z grupą referencyjną wyniosło 0,81 (95% CI 0,60–1,1). Klinicznie istotnego raka gruczołu krokowego na podstawie systematycznej biopsji rozpoznano u 10 uczestników z grupy referencyjnej, wszystkie przypadki były pośredniego ryzyka i dotyczyły głównie zmian o małej objętości, w przypadku których postępowaniem z wyboru była aktywna obserwacja. Poważne działania niepożądane były rzadkie w obu grupach (<0,1%).

Wnioski. Zastąpienie biopsji systematycznej biopsją celowaną na podstawie MRI w badaniach przesiewowych u mężczyzn z podwyższonym stężeniem PSA zmniejszyło ryzyko nadrozpoznania raka gruczołu krokowego o połowę kosztem opóźnienia wykrycia nowotworu pośredniego ryzyka u niewielkiego odsetka chorych.

Glofitamab for relapsed or refractory diffuse large B-Cell lymphoma

Dickinson M., Carlo-Stella C., Morschhauser F. i wsp.

N. Engl. J. Med., 2022; 387: 2220–2231

U chorych na nawrotowego lub opornego na leczenie chłoniaka rozlanego z dużych komórek B (*diffuse large B-cell lymphoma* – DLBCL) rokowanie jest złe. Glofitamab to dwuswoiste przeciwciało, które wiąże limfocyty T z komórkami nowotworowymi.

Metody. Do badania II fazy włączono chorych na nawrotowego lub opornego na leczenie DLBCL po przynajmniej dwóch liniach leczenia. Chorzy przeszli wstępne leczenie obinutuzumabem w celu złagodzenia zespołu uwalniania cytokin, następnie otrzymywali glofitamab (łącznie 12 cykli). Pierwszorzędowym punktem końcowym była całkowita odpowiedź oceniona przez niezależną komisję, a drugorzędowymi – czas trwania odpowiedzi, przeżywalność i bezpieczeństwo leczenia.

Wyniki. Co najmniej jedną dawkę badanego leku (obinutuzumab lub glofitamab) otrzymało 154 spośród 155 chorych włączonych do badania. Po obserwacji o medianie wynoszącej 12,6 miesiąca u 39% chorych (95% CI 32–48) stwierdzono całkowitą odpowiedź, co potwierdziła niezależna komisja. Wyniki były podobne wśród 52 chorych wcześniej leczonych komórkami T z chimerycznym receptorem antygenowym (35% całkowitych odpowiedzi). Mediana czasu całkowitej odpowiedzi wyniosła 42 dni (95% CI 42–44). Większość całkowitych odpowiedzi (78%) utrzymywała się przez 12 miesięcy. Udział 12-miesięcznych przeżyć wolnych od progresji wyniósł 37% (95% CI 28–46). Leczenie glofitamabem przerwano z powodu działań niepożądanych u 9% chorych. Najczęstszym z nich był zespół uwalniania cytokin (u 63% chorych). Działania niepożądane co najmniej 3. stopnia stwierdzono u 62% chorych. Zespół uwalniania cytokin w stopniu co najmniej 3. wystąpił u 4% chorych oraz zdarzenia neurologiczne w stopniu co najmniej 3. u 3% chorych.

Wnioski. Leczenie glofitamabem było skuteczne u chorych na DLBCL. U ponad połowy leczonych stwierdzono jednak działania niepożądane 3. lub 4. stopnia.

Continuous enzalutamide after progression of metastatic castration-resistant prostate cancer treated with docetaxel (PRESIDE): an international, randomised, phase 3b study

Merseburger A., Attard G., Åström L. i wsp.

Lancet Oncol., 2022; 23: 1398–1408

Chociaż blokada androgenów jest zazwyczaj stosowana długotrwale u chorych na rozlanego raka gruczołu krokowego, leczenie hormonalne drugiej generacji jest na ogół przerywane przed kolejną linią leczenia. Celem badania była ocena skuteczności kontynuacji podawania enzalutamidu po progresji u chorych na opornego na kastrację rozlanego raka gruczołu krokowego (mCRPC) leczonych docetaksem i prednizolonem.

Metody. Dwuetapowe międzynarodowe podwójnie zaślepienie badaniem fazy IIIb PRESIDE z randomizacją i grupą kontrolną otrzymującą placebo przeprowadzono w 123 ośrodkach w Europie (w Austrii, Belgii, Czechach, Francji, Grecji, Hiszpanii, Holandii, Niemczech, Norwegii, Polsce, Rosji, Szwecji, Szwajcarii, Turcji, Wielkiej Brytanii i Włoszech). Do pierwszego etapu badania (P1) włączano chorych na potwierdzonego histopatologicznie raka gruczołowego gruczołu krokowego (bez zróżnicowania neuroendokrynnego lub raka drobnokomórkowego), ze stężeniem testosteronu 1,73 nmol/l lub mniejszym, u których doszło do progresji w czasie blokady androgenów z zastosowaniem analogu lub antagonisty gonadoliberyny lub chorych po obustronnej orchidektomii. W etapie P1 uczestnicy otrzymali enzalutamid codziennie w dawce 160 mg doustnie. W 13. tygodniu przeprowadzano ocenę radiologiczną i ocenę stężenia swoistego antygenu sterczowego PSA (za progresję uznawano zwiększenie stężenia o co najmniej 25% i co najmniej 2 ng/ml powyżej nadiru). Chorych, u których stwierdzono jakiegokolwiek zmniejszenie stężenia PSA w 13. tygodniu a następnie progresję (radiologiczną, biochemiczną lub obie), włączano do drugiego etapu badania (P2), w którym podawano do 10 cykli docetakselu (dożylnie 75 mg/m² co 3 tygodnie) z prednizolonem (doustnie 10 mg/dzień) oraz chorych przydzielano losowo (1:1) do leczenia doustnie podawanym enzalutamidem (160 mg/dzień) lub do otrzymywania placebo. Uczestników badania stratyfikowano pod względem typu progresji choroby. Chorzy, badacze i organizatorzy badania byli zaślepieni odnośnie do przypisanego leczenia. Pierwszorzędownym punktem końcowym było przeżycie wolne od progresji oceniane u wszystkich chorych w etapie P2.

Wyniki. Spośród 826 chorych ocenianych od 1 grudnia 2014 roku do 15 lutego 2016 roku pod kątem włączenia do badania, w etapie P1 wzięło udział 688 chorych, a 687 otrzy-

mało enzalutamid. W etapie P2 271 chorych przydzielono losowo w 73 ośrodkach do otrzymania enzalutamidu (n = 136) lub placebo (n = 135). Data odcięcia danych do analizy to 30 kwietnia 2020 roku. Mediana przeżycia wolnego od progresji wśród leczonych enzalutamidem wyniosła 9,5 miesiąca (95% CI 8,3–10,9) w porównaniu z 8,3 miesiąca (6,3–8,7) wśród otrzymujących placebo (HR 0,72 [95% CI 0,53–0,96]; p = 0,027). Najczęstszym działaniem niepożądanym 3. stopnia była neutropenia (17 spośród 136 chorych [13%] w grupie leczonych enzalutamidem vs 12 spośród 135 [9%] z grupy placebo) i astenia (10 [7%] vs 6 [4%]). Najczęstszym z działań niepożądanych w stopniu 4. w etapie P2 była neutropenia (23 spośród 136 chorych [17%] w grupie leczonej enzalutamidem vs 28 spośród 135 chorych [21%] w grupie placebo). Poważne działania niepożądane zaobserwowano u 67 spośród 136 chorych (49%) z grupy otrzymującej enzalutamid i u 52 spośród 135 chorych (39%) w grupie otrzymujących placebo. Dwa spośród 13 (15%) zgonów w grupie stosującej enzalutamid (spowodowane wstrząsem septycznym i krwimoczem) i jeden spośród 7 (14%) zgonów w grupie placebo (spowodowany ostrym uszkodzeniem nerek) były związane z leczeniem docetaksem.

Wnioski. Badanie PRESIDE osiągnęło pierwszorzędowy punkt końcowy i wykazało, że kontynuacja leczenia enzalutamidem wśród leczonych docetaksem i blokadą androgenów opóźnia czas do progresji w porównaniu z wyłącznym leczeniem docetaksem i blokadą androgenów. Potwierdza to hipotezę, że utrzymanie terapii enzalutamidem może trwale kontrolować zależne od androgenów klony komórek u chorych na mCRPC z progresją po leczeniu wyłącznie enzalutamidem.

Racial disparities in recommendations for surgical resection of primary brain tumours: a registry-based cohort analysis

Butterfield J., Golzarian S., Johnson R. i wsp.

Lancet, 2022; 400: 2063–2073

W wielu dziedzinach chirurgii istnieją rozbieżności w sposobach i wynikach leczenia pomiędzy przyjętymi dla ogólnej populacji a odnoszącymi się do poszczególnych mniejszości etnicznych i rasowych. Różnice te często są niekorzystne dla wskazanych mniejszości. Dotychczasowe badania dotyczące różnic rasowych skupiały się na wynikach leczenia. Niewiele wiadomo o tym, w jaki sposób rasa chorych może wpływać na zalecenia chirurgów. Celem badania była ocena wpływu różnic rasowych i społeczno-ekonomicznych na leczenie chirurgiczne u chorych na pierwotne guzy mózgu.

Metody. W badaniu kohortowym do niezależnej analizy wykorzystano informacje z bazy danych nadzoru, epidemiologii i wyników końcowych (Surveillance, Epidemiology, and End Results – SEER) z lat 1975–2016 oraz narodowej bazy danych Amerykańskiego Stowarzyszenia Chirurgów (National Cancer Database – NCDB) w USA. Do badania włączono chorych

(≥20. r.ż.) na oponiaka, glejaka wielopostaciowego, gruczolaka przysadki mózgowej, nerwiaka nerwu słuchowego, gwiaździka lub skąpodrzewiaka, u których znana była wielkość guza oraz zalecenia chirurgiczne. Pierwszorzędnym punktem końcowym była różnica w odradzeniu zabiegu operacyjnego przez chirurgów w chwili rozpoznania pierwotnego guza mózgu. Wynik ten określono za pomocą wielowymiarowej regresji logistycznej z uwzględnieniem czynników klinicznych, demograficznych i społeczno-ekonomicznych.

Wyniki. Do badania użyto danych z amerykańskiej, narodowej bazy danych SEER (1975–2016) i NCDB (2004–2017) chorych na nowo rozpoznanego oponiaka (SEER n = 63 674; NCDB n = 222 673), glejaka wielopostaciowego (n = 35 258; n = 104 047), gruczolaka przysadki mózgowej (n = 27 506; n = 87 772), nerwiaka nerwu słuchowego (n = 11 525; n = 30 745), gwiaździka (n = 5402; n = 10 631) i skąpodrzewiaka (n = 3977; n = 9187). Niezależnie od czynników klinicznych i demograficznych, w tym statusu ubezpieczenia oraz miejsca zamieszkania (wieś–miasto), według bazy danych SEER chorym rasy czarnej znacząco częściej odradzono leczenie chirurgiczne oponiaka (skorygowany iloraz szans [odds ratio – OR] 1,13, 95% CI 1,06–1,21, p < 0,0001), glejaka wielopostaciowego (1,14, 1,01–1,28, p = 0,038), gruczolaka przysadki mózgowej (1,13, 1,05–1,22, p < 0,0001) oraz nerwiaka nerwu słuchowego (1,48, 1,19–1,84, p < 0,0001) w porównaniu z chorymi rasy białej. Dodatkowo chorym nieznaney rasy znacząco częściej odradzano leczenie chirurgiczne z powodu gruczolaka przysadki mózgowej (1,80, 1,41–2,30, p < 0,0001) i nerwiaka nerwu słuchowego (1,49, 1,10–2,04, p = 0,011). Analiza bazy danych z bazy NCDB potwierdziła wyniki wśród chorych rasy czarnej z rozpoznaniem oponiaka (1,18, 1,14–1,22, p < 0,0001), gruczolaka przysadki mózgowej (1,21, 1,16–1,25, p < 0,0001) i nerwiaka nerwu słuchowego (1,19, 1,04–1,35, p = 0,0085), niezależnie od współistnienia chorób towarzyszących. Po ograniczeniu analizy bazy danych SEER do ostatniej dekady nierówności wśród chorych rasy czarnej zostały potwierdzone oprócz chorych na glejaka wielopostaciowego (chorzy z rozpoznaniem oponiaka [1,18, 1,08–1,28, p < 0,0001], gruczolaka przysadki mózgowej [1,20, 1,09–1,31, p < 0,0001] oraz nerwiaka nerwu słuchowego [1,54, 1,16–2,04, p = 0,0031]).

Wnioski. W USA istnieją różnice rasowe w zaleceniach dotyczących zabiegu operacyjnego u chorych na pierwotne guzy mózgu, niezależnie od czynników klinicznych, demograficznych i wybranych czynników społeczno-ekonomicznych. Potrzebne są dalsze badania, aby zrozumieć przyczyny i zwiększyć równość w opiece w przypadku osób poddawanych leczeniu chirurgicznemu.

Talquetamab, a T-cell-redirecting GPRC5D bispecific antibody for multiple myeloma

Chari A., Minnema M.C., Berdeja J.G. i wsp.

N. Engl. J. Med., 2022; 387: 2232–2244

GPRC5D to sprzężony z białkiem G receptor sierocy obecny na złośliwych komórkach plazmatycznych. Talkwetamab, dwuswoiste przeciwciało przeciwko CD3 i GPRC5D, przekierowuje limfocyty T, aby pośredniczyły w zabijaniu komórek szpiczaka posiadających receptor GPRC5D.

Metody. W badaniu I fazy oceniono talkwetamab podawany dożylnie co tydzień lub co dwa tygodnie (w dawkach od 0,5 do 180 µg na kg mc.) lub podskórnie co tydzień, co dwa tygodnie lub co miesiąc (od 5 do 1600 µg na kg mc.) u chorych na nawrotowego lub opornego na leczenie szpiczaka mnogiego, z progresją po standardowym leczeniu (mediana poprzednich linii leczenia: 6) lub niepoddawanych leczeniu z powodu jego nieakceptowalnych działań niepożądanych. Pierwszorządowe punkty końcowe, częstość i rodzaj działań niepożądanych ograniczających dawkę, zdarzenia niepożądane i nieprawidłowości laboratoryjne oceniono aby wybrać dawkę zalecaną do badania II fazy.

Wyniki. Do dnia odcięcia danych 232 chorych otrzymało talkwetamab (102 dożylnie a 130 podskórnie). Przy dwóch dawkach podskórnych zalecanych w badaniu II fazy (405 µg na kg mc. tygodniowo [30 chorych] i 800 µg na kg mc. co dwa tygodnie [44 chorych]) częstymi zdarzeniami niepożądanymi były zespół uwalniania cytokin (u 77% i 80% chorych), zdarzenia związane ze skórą (odpowiednio u 67% i 70%) oraz zaburzenia smaku (u 63% i 57%). Wszystkie przypadki zespołu uwalniania cytokin, z wyjątkiem jednego, miały niewielkie nasilenie (1. lub 2. stopień). U chorego, który otrzymał talkwetamab w dawce 800 µg, zgłoszono jedno działanie niepożądane ograniczające dawkę w postaci wysypki 3. stopnia. Po obserwacji o medianie wynoszącej 11,7 miesiąca (u chorych, którzy otrzymywali talkwetamab w dawce 405 µg) i 4,2 miesiąca (u chorych, którzy otrzymywali go w dawce 800 µg) częstość odpowiedzi wynosiła odpowiednio 70% (95% CI 51–85) i 64% (95% CI 48–78). Mediana czasu trwania odpowiedzi wyniosła odpowiednio 10,2 miesiąca i 7,8 miesiąca.

Wnioski. Wśród leczonych talkwetamabem często występował zespół uwalniania cytokin, zdarzenia skórne i zaburzenia smaku, ale były to głównie objawy o łagodnym nasileniu. Terapia talkwetamabem pozwoliła uzyskać odpowiedzi u znacznej części chorych na wcześniej intensywnie leczonego, nawracającego lub opornego na leczenie szpiczaka mnogiego.

Tumor-infiltrating lymphocyte therapy or ipilimumab in advanced melanoma

Rohaan M.W., Borch T.H., van den Berg J.H. i wsp.

N. Engl. J. Med., 2022; 387: 2113–2125

Inhibitory immunologicznych punktów kontrolnych i leczenie celowane znacząco poprawiły wyniki leczenia chorych na zaawansowanego czerniaka, ale około połowa chorych nie odnosi trwałej korzyści. Wyniki badań klinicznych I i II fazy oceniających leczenie z użyciem limfocytów naciekających guz (*tumor-infiltrating lymphocytes* – TIL) były obiecujące, ale nie ma danych z badań III fazy, które pozwoliłyby określić rolę TIL w leczeniu chorych na zaawansowanego czerniaka.

Metody. W wieloośrodkowym otwartym badaniu III fazy chorych na nieoperacyjnego czerniaka w stopniu zaawansowania klinicznego IIIC lub IV przydzielono losowo (1:1) do grupy otrzymującej TIL lub leczonej przeciwciałem anti-CTLA4 (ipilimumab w dawce 3 mg/kg mc.). Wlew co najmniej 5×10^9 TIL był poprzedzony niemieloablacyjną chemioterapią limfodeplecyjną (z użyciem cyklofosfamidu i fludarabiny), a następnie dużą dawką interleukiny 2. Pierwszorzędownym punktem końcowym było przeżycie wolne od progresji.

Wyniki. 168 chorych (86% z chorobą oporną na leczenie anti-PD-1) przydzielono do grupy otrzymującej TIL (84 chorych) lub ipilimumab (84 chorych). W grupie przydzielonej do leczenia mediana przeżycia wolnego od progresji wyniosła 7,2 miesiąca (95% CI 4,2–13,1) w grupie TIL i 3,1 miesiąca (95% CI 3,0–4,3) w grupie ipilimumabu (HR progresji lub zgonu 0,50; 95% CI 0,35–0,72; $p < 0,001$). Udział obiektywnych odpowiedzi wyniósł odpowiednio 49% (95% CI 38–60) i 21% (95% CI 13–32). Uzyskano medianę przeżycia całkowitego 25,8 miesiąca (95% CI 18,2–nieosiągniętego) w grupie TIL i 18,9 miesiąca (95% CI 13,8–32,6) w grupie ipilimumabu. Związane z leczeniem zdarzenia niepożądane stopnia 3. lub wyższego wystąpiły u wszystkich chorych otrzymujących TIL oraz u 57% chorych otrzymujących ipilimumab; w grupie TIL zdarzenia te dotyczyły głównie mielosupresji związanej z chemioterapią.

Wnioski. Przeżycie wolne od progresji było znacznie dłuższe wśród chorych na zaawansowanego czerniaka leczonych TIL w porównaniu z leczonymi ipilimumabem.

Brentuximab vedotin with chemotherapy in pediatric high-risk Hodgkin's Lymphoma

Castellino S.M., Pei Q., Parsons S.K. i wsp.

N. Engl. J. Med., 2022; 387: 1649–1660

Wykazano, że u dorosłych chorych na zaawansowanego chłoniaka Hodgkina, brentuksymab wedotyny (koniugat przeciw-

ciało–lek ukierunkowany na CD30) w połączeniu z wielolekową chemioterapią ma większą skuteczność, ale także zwiększa toksyczność leczenia w porównaniu ze stosowaną wyłącznie chemioterapią. Skuteczność tego leczenia u dzieci i młodzieży nie jest znana.

Metody. Przeprowadzono otwarte wieloośrodkowe badanie III fazy z randomizacją, z udziałem chorych (w wieku 2–21 lat) na wcześniej nieleczonego chłoniaka Hodgkina w stopniu zaawansowania IIB z masywną masą węzłową (*bulky tumor*) lub w stopniach IIIB, IVA lub IVB. Chorych przydzielono do grupy otrzymującej pięć cykli brentuksymabu wedotyny z doksorubicyną, winkrystyną, etopozydem, prednizonem i cyklofosfamidem lub do grupy standardowego leczenia z zastosowaniem doksorubicyny, bleomycyny, winkrystyny, etopozydu, prednizonu i cyklofosfamidu. Wolno odpowiadające zmiany zostały określone na podstawie badania obrazowego (*positron emission tomography* – PET) wykonanego po dwóch cyklach leczenia. Radioterapię „*involved-site*” zastosowano po piątym cyklu leczenia u chorych z wolno odpowiadającymi zmianami i z dużym naciekiem w śródpiersiu w chwili rozpoznania. Pierwszorzędownym punktem końcowym było przeżycie wolne od zdarzeń, określone jako czas do progresji, nawrotu, stwierdzenia drugiego nowotworu złośliwego lub zgonu. Oceniono również bezpieczeństwo terapii i całkowity czas przeżycia.

Wyniki. Do badania włączono 587 chorych. Po obserwacji, której mediana wyniosła 42,1 miesiąca (zakres 0,1–80,9) udział 3-letnich przeżyć wolnych od zdarzeń wyniósł 92,1% (95% CI 88,4–94,7) wśród leczonych brentuksymabem w porównaniu z 82,5% (95% CI 77,4–86,5) wśród leczonych standardowo (współczynnik ryzyka zdarzenia lub zgonu 0,41; 95% CI, 0,25–0,67; $p < 0,001$). Udział chorych poddanych radioterapii nie różnił się znamiennej między grupą otrzymującą brentuksymab a grupą leczoną standardowo (odpowiednio 53,4% i 56,8%). Toksyczność była podobna w obu grupach. Całkowite przeżycie po 3 latach wyniosło 99,3% (95% CI 97,3–99,8) w grupie otrzymującej brentuksymab wedotyny i 98,5% (95% CI, 96,0–99,4) w grupie leczonej standardowo.

Wnioski. Dodanie brentuksymabu wedotyny do standardowej chemioterapii wiązało się z większą skutecznością leczenia i mniejszym ryzykiem zdarzenia lub zgonu (o 59%). Nie odnotowano zwiększenia toksyczności leczenia po 3 latach.

Anna Kowalczyk
Ewa Szutowicz-Zielińska
Magdalena Dróżka