

Sotorasib in *KRAS* p.G12C-mutated advanced pancreatic cancer

Strickler J., Satake H., George T. i wsp.

N. Engl. J. Med., 2023; 388: 33–43

Mutacja p.G12C w genie *KRAS* występuje u 1–2% chorych na raka trzustki. Skuteczność i bezpieczeństwo inhibitora *KRAS* G12C – sotorazybu – u uprzednio leczonych chorych na raka trzustki z tą mutacją jest nieznana.

Materiał i metody. Przeprowadzono jednoramienne badanie I/II fazy, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo sotorazybu u chorych na raka trzustki z mutacją p.G12C w genie *KRAS* poddanych w przeszłości przynajmniej jednej linii leczenia systemowego. Pierwszorzędownym punktem końcowym badania I fazy była ocena bezpieczeństwa oraz określenie zalecanej dawki leku do zastosowania w badaniu II fazy. Z kolei w badaniu II fazy chorzy otrzymali doustnie sotorazyb w dawce 960 mg dziennie. Pierwszorzędownym punktem końcowym badania II fazy było wystąpienie obiektywnej odpowiedzi (całkowitej lub częściowej) potwierdzonej przez komisję centralną. Skuteczność leczenia oceniano w grupie z obu faz, uwzględniając odpowiedź obiektywną, czas trwania odpowiedzi, czas do uzyskania obiektywnej odpowiedzi, stopień kontroli choroby (określony jako odpowiedź obiektywna lub stabilizacja choroby), przeżycie wolne od progresji oraz całkowite przeżycie. Oceniono także bezpieczeństwo leczenia.

Wyniki. Do badań I i II fazy włączono 38 chorych z odległymi przerzutami, którzy wcześniej zostali poddani chemioterapii. Mediana zastosowanych linii leczenia wyniosła 2 (zakres 1–8). Wszyscy otrzymali sotorazyb. U 8 chorych stwierdzono obiektywną odpowiedź (21%; 95% przedział ufności [confidence interval – CI]: 10–37). Mediana przeżycia wolnego od progresji wyniosła 4 miesiące (95% CI: 2,8–5,6), a całkowitego przeżycia 6,9 miesiąca (95% CI: 5,0–9,1). Działania niepożądane dwolnego stopnia stwierdzono u 16 chorych (42%), a u 6 (16%) były one nasilone (działania niepożądane 3. stopnia). Żadne z działań niepożądanych nie spowodowało zgonu ani przerwania leczenia.

Wnioski. Potwierdzono przeciwnowotworowe działanie sotorazybu oraz jego akceptowalny profil bezpieczeństwa u wcześniej leczonych chorych na zaawansowanego raka trzustki z mutacją *KRAS* p.G12C.

Futibatinib for *FGFR2*-rearranged intrahepatic cholangiocarcinoma

Goyal L., Meric-Bernstam F., Hollebecque A. i wsp.

N. Engl. J. Med., 2023; 388: 228–239

Zaburzenia w obrębie 2. receptora czynnika wzrostu fibroblastów (*fibroblast growth factor receptor 2* – *FGFR2*) stanowią obiecujący punkt uchwytu dla leków u chorych na raka wewnątrztrętrowych dróg żółciowych, rzadki nowotwór złośliwy o złym rokowaniu. Futibatynib, inhibitor nowej generacji kowalencyjnie wiążący *FGFR1–4*, wykazał aktywność przeciwnowotworową u chorych na nowotwory z zaburzeniami *FGFR* oraz silną aktywność w badaniach przedklinicznych przeciwko nabytym mutacjom oporności po stosowaniu inhibitorów *FGFR* konkurencyjnych wobec ATP.

Materiał i metody. Do międzynarodowego otwartego jednoramiennego badania II fazy włączano chorych na nieoperacyjnego lub rozsianego raka wewnątrztrętrowych dróg żółciowych z fuzją lub rearanżacją genu *FGFR2* oraz progresją choroby po co najmniej jednej linii leczenia systemowego (z wyłączeniem inhibitorów *FGFR*). Chorzy otrzymywali codziennie futibatynib podawany doustnie w dawce 20 mg. Pierwszorzędownym punktem końcowym była obiektywna odpowiedź (częściowa lub całkowita) na leczenie oceniona przez niezależną komisję, a drugorzędowymi: czas trwania odpowiedzi, czas wolny do progresji, całkowite przeżycie, bezpieczeństwo leczenia oraz wyniki zgłaszane przez chorych.

Wyniki. Od 16 kwietnia 2018 roku do 29 listopada 2019 roku, 103 chorych włączono do badania i leczono futibatynibem. Łącznie u 43 spośród nich (42%; 95% CI: 32–52) stwierdzono odpowiedź na leczenie; mediana czasu jej trwania wyniosła 9,7 miesiąca. Odpowiedzi były spójne we wszystkich podgrupach chorych, w tym u poddanych wcześniej kilku liniom leczenia, u starszych chorych i chorych z potwierdzonymi współwystępującymi mutacjami genu *TP53*. Po obserwacji o medianie wynoszącej 17,1 miesiąca mediana przeżycia wolnego od progresji wyniosła 9 miesięcy, a mediana całkowitego przeżycia 21,7 miesiąca. Częstym działaniem niepożądanym 3. stopnia była hiperfosfatemia (u 30% chorych), podwyższone stężenie aminotransferazy asparaginianowej (u 7%), zapalenie żołądka (u 6%) oraz zmęczenie (u 6%). Działania niepożądane prowadzące do zakończenia leczenia futibatynibem wystąpiły u 2%

chorych. Nie stwierdzono zgonów związanych z leczeniem. Jakość życia była na stałym poziomie przez cały okres leczenia.

Wnioski. U wcześniej leczonych chorych na raka wewnątrz-wątrobowych dróg żółciowych z fuzją lub rearanżacją genu *FGFR2* zastosowanie futybatynibu, kowalencyjnego inhibitora FGFR, doprowadziło do zauważalnych korzyści klinicznych.

Rucaparib or physician's choice in metastatic prostate cancer

Fizazi K., Piulats J.M., Reaume M.N. i wsp.
N. Engl. J. Med., 2023; 388: 719–732

W badaniu II fazy rukaparyb, inhibitor PARP (polimerazy poli[ADP-rybozy]), wykazał znaczną aktywność u chorych na rozlanego, opornego na kastrację raka gruczołu krokowego, związanego z mutacją *BRCA*. Potrzebne są kolejne dane, które pozwoliłyby potwierdzić i rozszerzyć wyniki tego badania.

Materiał i metody. W badaniu III fazy z grupą kontrolną brali udział chorzy na rozlanego, opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z mutacją *BRCA1*, *BRCA2* lub *ATM*, u których doszło do progresji choroby po leczeniu inhibitorem szlaku receptora androgenowego drugiej generacji (ARPI); uczestników badania przydzielano losowo (w stosunku 2:1) do doustnego przyjmowania rukaparybu (600 mg dwa razy dziennie) lub do grupy kontrolnej leczonej według wyboru lekarza (docetaksel lub ARPI drugiej generacji: octan abirateronu lub enzalutamid). Pierwszorzędnym punktem końcowym była mediana czasu wolnego od progresji choroby ocenionej na podstawie badań obrazowych przez niezależnego eksperta.

Wyniki. Spośród 4855 chorych, ocenianych pod kątem włączenia do badania, 270 przydzielono do leczenia rukaparybem, a 135 do grupy kontrolnej (grupa zgodna z zamiarem leczenia). Mutację *BRCA* stwierdzono odpowiednio u 201 i 101 chorych. Po 62 miesiącach czas wolny od progresji ocenianej na podstawie badań obrazowych był znacząco dłuższy w grupie leczonej rukaparybem w porównaniu z grupą kontrolną, zarówno w podgrupie chorych z mutacją *BRCA* (mediana odpowiednio 11,2 miesiąca i 6,4 miesiąca; współczynnik ryzyka {*hazard ratio* – HR} 0,50; 95% CI: 0,36–0,69) oraz w grupie zgodnej z zamiarem leczenia (mediana odpowiednio 10,2 miesiąca i 6,4 miesiąca; HR 0,61; 95% CI: 0,47–0,80; $p < 0,001$ dla obu porównań). W analizie eksploracyjnej w podgrupie chorych z mutacją *ATM* mediana czasu wolnego od progresji (ocenionej na podstawie badań obrazowych) wyniosła 8,1 miesiąca wśród leczonych rukaparybem i 6,8 miesiąca w grupie kontrolnej (HR 0,95; 95% CI: 0,59–1,52). Najczęstszymi działaniami niepożądanymi związanymi ze stosowaniem rukaparybu były zmęczenie i nudności.

Wnioski. U chorych na rozlanego, opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z mutacją *BRCA* czas wolny od progresji ocenianej na podstawie badań obrazowych był znacząco dłuższy wśród leczonych rukaparybem niż u chorych z grupy kontrolnej.

Zanubrutinib or ibrutinib in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia

Brown J., Eichhorst B., Hillmen P. i wsp.
N. Engl. J. Med., 2023; 388: 319–332

W międzynarodowym badaniu III fazy porównywano bezpośrednio (tzw. *head to head*) ibrutinib, inhibitor kinazy tyrozynowej Brutona (BTK) i zanubrutynib, inhibitor BTK, charakteryzujący się większą swoistością w leczeniu nawrotowej lub opornej na leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej (*chronic lymphocytic leukemia* – CLL) lub chłoniaka z małych limfocytów (*small lymphocytic lymphoma* – SLL). W zaplanowanych analizach pośrednich wykazano przewagę zanubrutynibu nad ibrutinibem w zakresie całkowitego przeżycia (pierwszorzędowy punkt końcowy). Przedstawiono dane dotyczące przeżycia wolnego od progresji pochodzące z ostatecznej analizy.

Materiał i metody. Chorych na nawrotową lub oporną na leczenie CLL lub na SLL, którzy wcześniej przeszli leczenie przynajmniej jednej linii, przydzielano losowo (w stosunku 1:1) do leczenia zanubrutynibem lub ibrutinibem, które kontynuowano do wystąpienia nawrotu choroby lub jego nieakceptowalnej toksyczności. W ostatecznej analizie oceniono przeżycie wolne od progresji (drugorzędowy punkt końcowy) przy użyciu hierarchicznej strategii testowania, w celu ustalenia, czy zanubrutynib nie był gorszy od ibrutinibu. Po wykazaniu *non-inferiority*, oceniano wyższość zanubrutynibu, którą potwierdzano, gdy wartość p wynosiła mniej niż 0,05.

Wyniki. Po obserwacji, której mediana wyniosła 29,6 miesiąca stwierdzono wyższość zanubrutynibu nad ibrutinibem w odniesieniu do przeżycia wolnego od progresji – według oceny badaczy – wśród 652 chorych (HR progresji lub zgonu 0,65; 95% CI: 0,49–0,86; $p = 0,002$); wyniki były podobne do uzyskanych przez niezależną komisję. Udział 24-miesięcznych przeżyć wolnych od progresji ocenionej przez badaczy wyniósł 78,4% dla leczonych zanubrutynibem i 65,9% w grupie leczonych ibrutinibem. Wśród chorych z delecją 17p, mutacją *TP53* lub oboma zaburzeniami genetycznymi, leczonych zanubrutynibem wykazano dłuższe przeżycie wolne od progresji niż wśród leczonych ibrutinibem (HR progresji lub zgonu 0,53; 95% CI: 0,31–0,88), przeżycie wolne od progresji w poszczególnych podgrupach było korzystniejsze w grupie zanubrutynibu. Całkowitą odpowiedź częściej stwierdzano u chorych z grupy leczonej zanubrutynibem niż w grupie przetrzymującej ibrutinib. Również profil bezpieczeństwa leczenia zanubrutynibem był korzystniejszy w porównaniu z ibrutinibem: stwierdzono mniejszą liczbę działań niepożądanych prowadzących do zaprzestania leczenia, mniejszą liczbę zdarzeń kardiologicznych, w tym zdarzeń kardiologicznych prowadzących do zaprzestania leczenia lub do zgonu.

Wnioski. U chorych na nawrotową lub oporną na leczenie CLL lub SLL przeżycie wolne od progresji było znacząco dłuższe wśród leczonych zanubrutynibem w porównaniu z otrzymującymi ibrutinib, przy mniejszej liczbie kardiologicznych zdarzeń niepożądanych.

Lobar or sublobar resection for peripheral stage IA non-small-cell lung cancer

Altorki N., Wang X., Kozono D. i wsp.

N. Engl. J. Med., 2023; 388: 489–498

Zwiększona rozpoznawalność niewielkiego oraz położonego obwodowo niedrobnokomórkowego raka płuca (*non-small cell lung cancer* – NSCLC) spowodowała zwiększenie zainteresowania resekcją klinową mięszu płuca zamiast lobektomii.

Materiał i metody. Przeprowadzono wieloośrodkowe badanie III fazy, typu *non-inferiority*, w którym chorych na NSCLC w klinicznym stopniu zaawansowania T1aN0 (wielkość guza ≤ 2 cm); uczestników badania przydzielano losowo, po śródoperacyjnym potwierdzeniu braku zajęcia węzłów chłonnych, do resekcji klinowej lub do lobektomii. Pierwszorzędownym punktem końcowym było przeżycie wolne od choroby określone jako czas pomiędzy randomizacją a nawrotem choroby lub zgonem z jakiegokolwiek powodu. Drugorzędownym punktem końcowym było całkowite przeżycie, miejscowo-regionalny lub odległy nawrót nowotworu oraz sprawność układu oddechowego.

Wyniki. Od czerwca 2007 roku do marca 2017 roku 697 chorych włączonych do badania przydzielono do resekcji klinowej (340 chorych) lub lobektomii (357 chorych). Po obserwacji o medianie wynoszącej 7 lat czas wolny od choroby po resekcji klinowej nie był krótszy niż u chorych poddanych lobektomii (HR nawrotu choroby lub zgonu 1,01; 90% CI: 0,83–1,24). Dodatkowo odsetek całkowitego przeżycia po resekcji klinowej był podobny jak w przypadku chorych poddanych lobektomii (HR zgonu 0,95; 95% CI: 0,72–1,26). Częstość 5-letnich przeżyć wolnych od choroby wyniosła 63,6% (95% CI: 57,9–68,8) po resekcji klinowej i 64,1% (95% CI: 58,5–69,0) po lobektomii. Z kolei częstość 5-letnich przeżyć całkowitych wyniosła 80,3% (95% CI: 75,5–84,3) po resekcji klinowej i 78,9% (95% CI: 74,1–82,9) po lobektomii. Nie zaobserwowano znamiennej różnicy pomiędzy obiema grupami pod względem częstości nawrotów miejscowo-regionalnych lub odległych. Po 6 miesiącach od operacji zmierzono różnicę w medianie procentowej przewidywanej nasilonej pierwszosekundowej objętości wydechowej pomiędzy grupami – wyniosła ona 2 punkty procentowe na korzyść resekcji klinowej.

Wnioski. U chorych na położonego obwodowo NSCLC wielkości ≤ 2 cm bez potwierdzonych w badaniu histopatologicznym przerzutów w węzłach chłonnych wnęki płuca i śródpiersia czas wolny od choroby po resekcji klinowej nie był krótszy niż po lobektomii. Całkowity czas przeżycia był podobny w obu grupach.

Breast-conserving surgery with or without irradiation in early breast cancer

Kunkler I., Williams L., Jack W. i wsp.

N. Engl. J. Med., 2023; 388: 585–594

Istnieją ograniczone dane 1. poziomu wiarygodności dotyczące słuszności decyzji o rezygnacji z radioterapii po operacji oszczędzającej pierś u chorych na wczesnego, hormonozależnego raka piersi, poddanych uzupełniającej hormonoterapii.

Materiał i metody. Przeprowadzono badanie III fazy z randomizacją, w którym oceniono pominięcie radioterapii u chorych na hormonozależnego raka piersi, bez zajęcia węzłów chłonnych, w stopniu zaawansowania klinicznego T1 lub T2 (guzy ≤ 3 cm w największym wymiarze), poddanych zabiegowi operacyjnemu oszczędzającemu pierś z ujemnymi marginesami, a następnie uzupełniającej hormonoterapii. Chore przydzielano losowo do napromieniania całej piersi (40 lub 50 Gy) lub do rezygnacji z radioterapii. Pierwszorzędownym punktem końcowym była wznowa miejscowa raka piersi. Oceniono również częstość występowania wznowy regionalnej, przeżywalność związaną z rakiem piersi, przerzuty odległe jako pierwsze zdarzenie oraz przeżycie całkowite.

Wyniki. Łącznie do badania włączono 1326 kobiet, z których 658 przydzielono losowo do napromieniania całej piersi a w przypadku 668 zrezygnowano z radioterapii. Mediana obserwacji wyniosła 9,1 roku. Częstość występowania nawrotu raka piersi w ciągu 10 lat wyniosła 9,5% (95% CI: 6,8–12,3) w grupie niepoddawanej radioterapii i 0,9% (95% CI: 0,1–1,7) w grupie poddanej radioterapii (HR 10,4; 95% CI: 4,1–26,1; $p < 0,001$). Chociaż wznowy miejscowe były częstsze w grupie, która nie przeszła radioterapii, to wystąpienie przerzutów odległych jako pierwsze zdarzenie w ciągu 10 lat nie było częstsze w grupie niepoddawanej radioterapii niż w grupie leczonej napromienianiem i wyniosło odpowiednio 1,6% (95% CI: 0,4–2,8) i 3,0% (95% CI: 1,4–4,5). Całkowita przeżywalność w ciągu 10 lat była w obu grupach zbliżona: 80,8% (95% CI: 77,2–84,3) w grupie bez radioterapii i 80,7% (95% CI: 76,9–84,3) w grupie poddanej radioterapii. Częstość występowania wznów regionalnych i przeżycie związane z rakiem piersi również nie różniło się znamienne pomiędzy grupami.

Wnioski. Pominięcie radioterapii wiązało się ze zwiększoną częstością nawrotów miejscowych, ale nie wpłynęło na częstość stwierdzenia przerzutów odległych jako pierwszego zdarzenia ani na całkowite przeżycie chorych na wczesnego, hormonozależnego raka piersi niskiego ryzyka w wieku 65 lat lub starszych.

Adagrasib with or without cetuximab in colorectal cancer with mutated KRAS G12C

Yaeger R., Weiss J., Pelster M.S. i wsp.

N. Engl. J. Med., 2023; 388: 44–54

Adagrazyb, doustny drobnocząsteczkowy inhibitor białka KRAS z mutacją G12C, wykazał aktywność kliniczną u wcześniej leczonych chorych na różne typy nowotworów, w tym u chorych na raka jelita grubego. Badania przedkliniczne sugerują, że połączenie inhibitora KRAS G12C z przeciwciałem przeciwko receptorowi naskórkowego czynnika wzrostu może być skuteczną strategią kliniczną.

Materiał i metody. W otwartym badaniu klinicznym I/II fazy bez randomizacji chorych na rozlanego raka jelita grubego z mutacją KRAS G12C, po wielu liniach leczenia, przydzielano do leczenia wyłącznie adagrazybem (600 mg doustnie dwa razy na dobę) lub adagrazybem (w tej samej dawce) w połączeniu z doustnie podawanym raz w tygodniu cetuksymabem (z początkową dawką nasycającą 400 mg/m², a następnie dawką 250 mg/m²) lub z tym samym lekiem podawanym co 2 tygodnie (z dawką 500 mg/m²). Pierwszorzędowymi punktami końcowymi były obiektywna odpowiedź na leczenie (całkowita lub częściowa) i bezpieczeństwo terapii.

Wyniki. Do 16 czerwca 2022 roku 44 chorych leczono wyłącznie adagrazybem, a u 32 zastosowano leczenie skojarzone adagrazybem i cetuksymabem. Mediana czasu obserwacji wyniosła odpowiednio 20,1 i 17,5 miesiąca. Wśród leczonych wyłącznie adagrazybem (43 chorych podlegających ocenie) udział odpowiedzi wyniósł 19% (95% CI: 8–33), mediana czasu trwania odpowiedzi: 4,3 miesiąca (95% CI: 2,3–8,3), a mediana czasu wolnego od progresji: 5,6 miesiąca (95% CI: 4,1–8,3). W grupie leczenia skojarzonego (28 ocenianych chorych) udział odpowiedzi wyniósł 46% (95% CI: 28–66), mediana czasu trwania odpowiedzi 7,6 miesiąca (95% CI: 5,7–niemożliwa do oszacowania), a mediana czasu wolnego od progresji 6,9 miesiąca (95% CI: od 5,4–8,1). Udział związanych z leczeniem zdarzeń niepożądanych 3. lub 4. stopnia wyniósł 34% wśród leczonych wyłącznie adagrazybem i 16% wśród leczonych w sposób skojarzony. Nie wystąpiły działania niepożądane 5. stopnia.

Wnioski. Adagrazyb wykazał działanie przeciwnowotworowe u chorych na rozlanego raka jelita grubego z mutacją KRAS G12C zarówno w monoterapii, jak i w skojarzeniu z cetuksymabem. Mediana czasu trwania odpowiedzi wynosiła ponad 6 miesięcy u leczonych w sposób skojarzony. Odwracalne zdarzenia niepożądane były częste w obu grupach.

Magnetic resonance imaging-guided vs. computed tomography-guided stereotactic body radiotherapy for prostate cancer the MIRAGE randomized clinical trial

Kishan A.U., Ma T.M., Lamb J.M. i wsp.

JAMA Oncol., 2023; 9: 365–373

Obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego (*magnetic resonance imaging* – MRI) oferuje wiele teoretycznych korzyści w kontekście stereotaktycznej radioterapii (*stereotactic body radiation therapy* – SBRT) w ramach leczenia chorych na raka gruczołu krokowego, jednak nie zostały one potwierdzone w badaniu klinicznym z losowym doбором chorych.

Celem autorów badania było określenie czy znaczne zmniejszenie marginesu w stereotaktycznej radioterapii sterowanej MRI w istotnym stopniu zmniejsza częstość ostrych działań niepożądanych ze strony układu moczowo-płciowego 2. lub wyższego stopnia w porównaniu z radioterapią pod kontrolą tomografii komputerowej (*computed tomography* – CT).

Materiał i metody. Do badania III fazy włączano chorych na wczesnego gruczolakoraka gruczołu krokowego, w wieku ≥ 18 lat, poddawanych SBRT w jednym ośrodku od 5 maja 2020 roku do 1 października 2021 roku. Dane oceniano od 15 stycznia 2021 roku do 15 maja 2022 roku. Wszystkich chorych poddano co najmniej 3-miesięcznej obserwacji. Chorych przydzielono losowo (w stosunku 1:1) do SBRT wykonywanej pod kontrolą tomografii (ramię kontrolne) lub pod kontrolą MRI. Marginesy planowania wynosiły 4 mm (ramię CT) i 2 mm (ramię MRI). Głównym schematem leczenia było $D_{PTV} = 40$ Gy w 5 frakcjach. Pierwszorzędowym punktem końcowym była częstość występowania ostrego (≤ 90 dni po SBRT) działania niepożądanego ze strony układu moczowo-płciowego w stopniu 2. lub wyższym (wg CTCAE v.4.03). Drugorzędowe punkty końcowe obejmowały działania niepożądane ze strony przewodu pokarmowego oraz wyniki oceny przy użyciu Międzynarodowej Skali Objawów Gruczołu Krokowego (International Prognostic Scoring System – IPSS) i rozszerzonego wskaźnika EPIC-26.

Wyniki. Od maja 2020 roku do października 2021 roku do leczenia przydzielono losowo 156 chorych, z czego 77 włączono do grupy, w której używano CT (mediana wieku: 71 lat [IQR 67–77 lat]), a 79 do grupy korzystającej z MRI (mediana wieku: 71 lat [IQR, 68–75 lat]). Okazało się, że częstość występowania ostrego działania niepożądanego ze strony układu moczowo-płciowego w stopniu 2. lub wyższym była znacznie mniejsza w grupie, w której podczas leczenia stosowano MRI niż CT (24,4% [95% CI: 15,4–35,4%] vs. 43,4% [95% CI: 32,1–55,3%]; $p = 0,01$).

Podobne wyniki zaobserwowano w odniesieniu do częstości występowania ostrych działań niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego (0,0% [95% CI: 0,0–4,6%] vs. 10,5% [95% CI: 4,7–19,7%]; $p=0,003$). W grupie poddanej SBRT sterowanej obrazem MRI odnotowano znacznie mniejszy udział chorych z 15-punktowym lub większym wzrostem punktacji IPSS po miesiącu obserwacji (6,8% [5 spośród 72] vs. 19,4% [14 spośród 74]; $p=0,01$) oraz znamienne mniejszy udział chorych z klinicznie znamienym (≥ 12 -punktowym) zmniejszeniem wskaźnika dotyczącego powikłań jelitowych EPIC-26 (25,0% [17 spośród 68] vs. 50,0% [34 spośród 68]; $p=0,001$).

Wnioski. W badaniu klinicznym z losowym doбором chorych zastosowanie SBRT pod kontrolą MRI wiązało się ze znamienym zmniejszeniem zarówno częstości ostrych działań niepożądanych o umiarkowanym nasileniu ocenianych przez lekarza, jak i obniżenia jakości życia zgłaszanej przez chorych w porównaniu z SBRT pod kontrolą CT. Dłuższa obserwacja potwierdzi, czy te znamienne korzyści się utrzymają.

Trastuzumab deruxtecan versus trastuzumab emtansine in patients with HER2-positive metastatic breast cancer: updated results from DESTINY-Breast03, a randomised, open-label, phase 3 trial

Hurvitz S.A., Hegg R., Chung W.-P. i wsp.

Lancet Oncol., 2023; 401: 105–117

W pośredniej analizie danych pochodzących z badania DESTINY-breast03 wykazano poprawę przeżycia wolnego od progresji po zastosowaniu trastuzumabu derukstekanu u chorych na HER2-dodatniego, zaawansowanego raka piersi w porównaniu z chorymi otrzymującymi trastuzumab emtanzynę. Celem projektu DESTINY-breast03 było porównanie skuteczności i bezpieczeństwa trastuzumabu derukstekanu z trastuzumabem emtanzyną.

Materiał i metody. W otwartym wielośrodkowym badaniu III fazy przeprowadzonym w 169 ośrodkach badawczych w Ameryce Północnej, Azji, Europie, Australii i Ameryce Południowej chore na nieoperacyjnego lub rozlanego HER2-dodatniego raka piersi, wcześniej leczone trastuzumabem i taksanem, w stanie sprawności 0–1 (wg Eastern Cooperative Oncology Group – ECOG), z co najmniej jedną zmianą mierzalną zgodnie z kryteriami RECIST v.1.1, przydzielano losowo (1:1) do grupy otrzymującej trastuzumab derukstekan (w dawce 5,4 mg/kg mc.) lub do grupy leczonej trastuzumabem emtanzyną (w dawce 3,6 mg/kg mc.). Oba leki podawano we wlewie dożylnym co 3 tygodnie. W procesie randomizacji uwzględniono stan receptora hormonalnego, wcześniejsze

leczenie pertuzumabem, obecność przerzutów w narządach trzewnych. Pierwszorzędnym punktem końcowym było przeżycie wolne od progresji na podstawie niezależnej, zaślepionej, oceny przez komisję centralną. Kluczowym drugorzędowym punktem końcowym był całkowity czas przeżycia. Przedstawiono zaktualizowane wyniki pośredniej analizy dotyczącej czasu całkowitego przeżycia, skuteczności i bezpieczeństwa terapii. Analizy skuteczności przeprowadzono przy użyciu pełnego zestawu analiz. Analizy bezpieczeństwa obejmowały wszystkie chore przydzielone losowo do leczenia, które otrzymały co najmniej jedną dawkę badanego leku.

Wyniki. Spośród 699 chorych ocenianych od 20 lipca 2018 roku do 23 czerwca 2020 roku, 524 włączono do badania i przydzielono losowo do grupy otrzymującej trastuzumab derukstekan ($n = 261$) lub trastuzumab emtanzynę ($n = 263$). Mediana czasu obserwacji wyniosła 28,4 miesiąca (IQR: 22,1–32,9) wśród leczonych trastuzumabem derukstekanem i 26,5 miesiąca (14,5–31,3) wśród leczonych trastuzumabem emtanzyną. Mediana czasu wolnego od progresji według niezależnego, centralnego przeglądu wyniosła 28,8 miesiąca (95% CI: 22,4–37,9) w grupie leczonej trastuzumabem derukstekanem i 6,8 miesiąca (5,6–8,2) wśród leczonych trastuzumabem emtanzyną [HR] 0,33 [95% CI: 0,26–0,43]; nominalne $p < 0,0001$). W grupie leczonej trastuzumabem derukstekanem mediana przeżycia całkowitego nie została osiągnięta (95% CI: 40,5 miesiąca–niemożliwe do oszacowania), wystąpiły 72 zdarzenia (28%) związane z całkowitym przeżyciem, w grupie leczonej trastuzumabem emtanzyną mediana całkowitego przeżycia nie została osiągnięta (34,0 miesiąca–niemożliwe do oszacowania), wystąpiło 97 zdarzeń (37%) związanych z całkowitym czasem przeżycia (HR 0,64; 95% CI: 0,47–0,87; $p = 0,0037$). Liczba zdarzeń niepożądanych stopnia 3. lub wyższego związanych z leczeniem była podobna u chorych otrzymujących trastuzumab derukstekan i trastuzumab emtanzynę (145 chorych [56%] w porównaniu z 135 [52%]). Polekowa śródmiąższowa choroba płuc lub zapalenie płuc wystąpiły u 39 chorych (15%) leczonych trastuzumabem derukstekanem i u ośmiu (3%) leczonych trastuzumabem emtanzyną. Zdarzeń stopnia 4. lub 5. nie stwierdzono w żadnej z grup.

Wnioski. Leczenie trastuzumabem derukstekanem znamienne wydłużyło czas całkowitego przeżycia u chorych na rozlanego, HER2-dodatniego raka piersi w porównaniu z trastuzumabem emtanzyną. Zastosowana terapia pozwoliła na uzyskanie najdłuższej odnotowanej mediany czasu wolnego od progresji, co potwierdza, że trastuzumab derukstekan jest standardem leczenia drugiej linii. Profil bezpieczeństwa trastuzumabu derukstekanu został potwierdzony po dłuższym czasie leczenia, a ewentualne działania niepożądane są możliwe do opanowania.

Adjuvant S-1 compared with observation in resected biliary tract cancer (JCOG1202, ASCOT): a multicentre, open-label, randomised, controlled, phase 3 trial

Nakachi K., Ikeda M., Konishi M. i wsp.

Lancet, 2023; 401: 195–203

S-1 wykazał obiecującą skuteczność u chorych na zaawansowanego raka dróg żółciowych przy łagodnym profilu toksyczności. Oceniono, czy podanie S-1 wydłużyło całkowity czas przeżycia chorych na raka dróg żółciowych po zabiegu operacyjnym w porównaniu do obserwacji.

Materiał i metody. Otwarte wieloośrodkowe badanie III fazy przeprowadzono w 38 japońskich szpitalach. Chorych (w wieku 20–80 lat) na histologicznie potwierdzonego raka pozawątrobowych dróg żółciowych, raka pęcherzyka żółciowego, raka brodawki Vatera lub raka dróg żółciowych wewnątrzwątrobowych po zabiegu operacyjnym, przydzielano losowo (1:1) do obserwacji lub do leczenia przy użyciu S-1 (w dawce 40 mg, 50 mg lub 60 mg w zależności od powierzchni ciała, podawanej doustnie dwa razy dziennie przez 4 tygodnie w 4 cyklach, z 2 tygodniami przerwy pomiędzy cyklami). Randomizacja uwzględniała ośrodek, lokalizację guza pierwotnego i obecność przerzutów w węzłach chłonnych. Pierwszorzędowym punktem końcowym był czas całkowitego przeżycia w grupie wszystkich losowo przydzielonych chorych zgodnie z zamiarem leczenia. Bezpieczeństwo oceniano u wszystkich kwa-

lifikujących się chorych. Chorzy, którzy rozpoczęli leczenie według protokołu w grupie S-1, kwalifikowali się do oceny bezpieczeństwa.

Wyniki. Od 9 września 2013 roku do 22 czerwca 2018 roku włączono do badania 440 chorych (grupa obserwacyjna n = 222 i grupa S-1 n = 218). Dane odcięto 23 czerwca 2021 r. Mediana czasu trwania obserwacji wyniosła 45,4 miesiąca. W pierwotnej analizie udział 3-letnich przeżyć całkowitych wyniósł 67,6% (95% CI: 61,0–73,3%) w grupie obserwacyjnej w porównaniu z 77,1% (70,9–82,1%) w grupie otrzymującej S-1 (skorygowany HR 0,69, 95% CI: 0,51–0,94; jednostronne p = 0,0080). Udział 3-letnich przeżyć wolnych od nawrotu wyniósł 50,9% (95% CI: 44,1–57,2%) w grupie obserwacyjnej w porównaniu z 62,4% (55,6–68,4%) w grupie stosującej S-1 (HR 0,80, 95% CI: 0,61–1,04; dwustronne p = 0,088). Głównymi zdarzeniami niepożądanymi stopnia 3. i 4. w grupie S-1 były: zmniejszona liczba neutrofilii (29 [14%]) i zakażenie dróg żółciowych (15 [7%]).

Wnioski. Zastosowanie w leczeniu uzupełniającym S-1 znamienne wydłużyło czas przeżycia chorych na raka dróg żółciowych i może być rozważane jako standard opieki w populacji azjatyckiej. Potrzebna jest ocena długotrwałej korzyści klinicznej.

*Magdalena Dróżka
Anna Kaczmarczyk
Anna Kowalczyk
Ewa Szutowicz-Zielińska*