

## Anthracycline-containing and taxane-containing chemotherapy for early-stage operable breast cancer: a patient-level meta-analysis of 100 000 women from 86 randomised trials

Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG)  
*Lancet*, 2023; 401: 1277–1292

Chemioterapia z użyciem antracyklin i taksanów wydłuża czas przeżycia chorych na wczesnego raka piersi w porównaniu z chorymi niepoddawany takiemu leczeniu. Jednak obawy związane z wczesnymi i późnymi działaniami niepożądanymi antracyklin spowodowały, że często stosuje się chemioterapię wyłącznie taksanami, co może negatywnie wpłynąć na skuteczność leczenia. Celem badania było określenie korzyści i ryzyka związanego z zastosowaniem antracyklin oraz porównanie skuteczności różnych schematów leczenia z użyciem antracyklin i taksanów.

**Metody.** Przeprowadzono metaanalizę badań z losowym doбором chorych porównujących schematy leczenia z zastosowaniem taksanów z antracyklinami lub bez nich. Zaktualizowano poprzednią metaanalizę schematów z antracyklinami (w połączeniu z taksanami lub bez nich) oraz oceniono 44 badania w sześciu powiązanych porównaniach. Przeszukano bazy danych, w tym MEDLINE, Embase, Cochrane i streszczenia z konferencji, włączając do przeglądu badania oceniające chemioterapię uzupełniającą lub przedoperacyjną z zastosowaniem antracyklin i taksanów rozpoczęte przed 1 stycznia 2012 roku. Pierwszorzędnym punktem końcowym był nawrót raka piersi i umieralność związana z tym nowotworem. Przy użyciu analizy log-rank określono wskaźniki ryzyka (*relative risks* – RRs) i przedziały ufności (*confidence intervals* – CIs).

**Wyniki.** Znalezione 28 badań porównujących schematy leczenia z użyciem taksanów (z antracyklinami lub bez nich); do analizy zakwalifikowano 23 z nich, uwzględniając dane dotyczące 18 103 kobiet z 15 badań. We wszystkich badaniach, z których pochodziły dane, wskaźniki nawrotu były średnio o 14% niższe (RR 0,86, 95% CI 0,79–0,93;  $p = 0,0004$ ) wśród leczonych z użyciem taksanów i antracyklin w porównaniu z leczonymi bez użycia antracyklin. Nie stwierdzono zwiększenia liczby zgonów niezwiązanych z rakiem piersi, ale jedna na 700 leczonych kobiet zachorowała na ostrą białaczkę szpikową. Częstość nawrotów w największym stopniu zredukowano po

połączeniu antracyklin jednocześnie z docetaksem i cyklofosfamidem (w porównaniu do analogicznej ale zastosowanej wyłącznie dawki docetakselu i cyklofosfamidu): ryzyko nawrotu po 10 latach wyniosło 12,3% vs 21,0%; różnica w wielkości ryzyka wyniosła 8,7% (95% CI 4,5–12,9; RR 0,58, 0,47–0,73;  $p < 0,0001$ ). Umieralność po 10 latach związana z rakiem piersi w tej grupie była mniejsza o 4,2% (0,4–8,1;  $p = 0,0034$ ). Nie zaobserwowano znamiennego zmniejszenia ryzyka nawrotu raka piersi wśród leczonych taksanami i antracyklinami podawanymi sekwencyjnie w porównaniu z leczonymi docetaksem z cyklofosfamidem (RR 0,94, 0,83–1,06;  $p = 0,30$ ). Otrzymano dane chorych z 35 badań ( $n = 52\,976$ ) oceniających schematy z użyciem antracyklin i taksanami w porównaniu ze schematami bez taksanów. Częstość nawrotów w większym stopniu ograniczono po dodaniu taksanów z antracyklinami wówczas, gdy skumulowana dawka antracyklin była taka sama w każdej grupie (RR 0,87; 0,82–0,93;  $p < 0,0001$ ;  $n = 11\,167$ ) w porównaniu ze schematami leczenia bez taksanów (głównie antracykliny), gdzie stosowano dawki dwukrotnie wyższe niż w grupie z taksanami (RR 0,96; 0,90–1,03;  $p = 0,27$ ;  $n = 14\,620$ ). Bezpośrednie porównania pomiędzy schematami z użyciem antracyklin a schematami z użyciem taksanów pokazały, że większa dawka skumulowana i bardziej intensywne dawki były bardziej skuteczne. Proporcjonalne zmniejszenie częstości nawrotów wśród leczonych taksanami i antracyklinami było podobne wśród chorych na raka piersi z ekspresją i bez ekspresji receptorów estrogenowych; nie było też różnic w grupach wyróżnionych ze względu na wiek, zajęcie węzłów chłonnych, wielkość i stopień złośliwości guza.

**Wnioski.** Schematy leczenia z użyciem antracyklin i taksanów są najskuteczniejsze w ograniczaniu nawrotów raka piersi i zgonów. Schematy z wyższymi skumulowanymi dawkami antracyklin i taksanów zapewniają największe korzyści. Każde to zakwestionować obecny trend w praktyce klinicznej i wytyczne dotyczące stosowania chemioterapii bez antracyklin, a szczególnie krótszych schematów, takich jak cztery cykle docetakselu z cyklofosfamidem. Niniejsza metaanaliza, w której uwzględniono dane z prawie wszystkich odpowiednich badań, stanowi wiarygodną podstawę do podejmowania decyzji dotyczących leczenia w indywidualnych przypadkach, tworzenia wytycznych postępowania klinicznego i projektowania przyszłych badań klinicznych.

## Neoadjuvant-adjuvant or adjuvant-only pembrolizumab in advanced melanoma

Patel S.P., Othus M., Chen Y. i wsp.

*N. Engl. J. Med.*, 2023; 388: 813–823

Dotąd nie wykazano jednoznacznie czy podawanie pembrolizumabu chorym na operacyjnego czerniaka w III lub IV stopniu zaawansowania zarówno przed zabiegiem operacyjnym (leczenie indukcyjne), jak i po (leczenie uzupełniające) wydłuża czas wolny od zdarzeń w porównaniu z podawaniem tego leku wyłącznie po zabiegu.

**Metody.** W badaniu II fazy chorych na operacyjnego czerniaka w stopniu zaawansowania IIIB–IVC przydzielano losowo do grupy otrzymującej trzy dawki pembrolizumabu przed zabiegiem operacyjnym i 15 po zabiegu lub do grupy poddawanej zabiegowi chirurgicznemu i uzupełniającemu leczeniu pembrolizumabem (18 cykli, 200 mg dożylnie co 3 tygodnie). Przydzielone leczenie stosowano przez około rok – do nawrotu choroby lub wystąpienia nieakceptowalnych działań niepożądanych (ostatnie kryterium dotyczyło wyłącznie grupy otrzymującej leczenie uzupełniające). Pierwszorzędownym punktem końcowym było przeżycie wolne od zdarzeń w grupie zgodnej z zamiarem leczenia. Zdarzenia określono jako: 1) progresję choroby lub 2) działania niepożądane, które wykluczały zabieg operacyjny, 3) brak możliwości usunięcia wszystkich zmian, 4) powikłania chirurgiczne lub niepożądane działania leczenia wykluczające rozpoczęcie leczenia uzupełniającego w ciągu 84 dni po zabiegu operacyjnym, 5) nawrót choroby po zabiegu operacyjnym lub 6) zgon z jakiegokolwiek przyczyny. Oceniono również bezpieczeństwo terapii.

**Wyniki.** Po obserwacji o medianie wynoszącej 14,7 miesiąca przeżycie wolne od zdarzeń było znacząco dłuższe w grupie stosującej leczenie indukcyjne (154 chorych) w porównaniu z poddawanymi leczeniu uzupełniającemu (159 chorych;  $p = 0,004$  wg testu log-rank). Częstość 2-letnich przeżyć wolnych od zdarzeń wyniosła 72% (95% CI 64–80) w grupie leczonej indukcyjnie oraz 49% (95% CI 41–59) w grupie leczonej wyłącznie uzupełniająco. Częstość działań niepożądanych podczas leczenia związanych z leczeniem w stopniu 3. lub wyższym wynosiła 12% w grupie leczonej indukcyjnie i 14% w grupie leczonej uzupełniająco.

**Wnioski.** Przeżycie wolne od zdarzeń wśród chorych na operacyjnego czerniaka w III lub IV stopniu zaawansowania było znacząco dłuższe po zastosowaniu pembrolizumabu zarówno przed, jak i po zabiegu chirurgicznym w porównaniu z chorymi otrzymującymi pembrolizumab wyłącznie uzupełniająco. Nie stwierdzono żadnych nowych działań niepożądanych.

## Helicobacter pylori, homologous-recombination genes, and gastric cancer

Usui Y., Taniyama Y., Endo M. i wsp.

*N. Engl. J. Med.*, 2023; 388: 1181–1190

Zakażenie *Helicobacter pylori* jest dobrze znanym czynnikiem ryzyka rozwoju raka żołądka. Dotąd jednak nie oceniano wpływu patogennych wrodzonych wariantów w genach predysponujących do rozwoju raka w połączeniu z zakażeniem *H. pylori*.

**Metody.** Zbadano związek pomiędzy patogennymi wariantami linii zarodkowej w 27 genach predysponujących do raka żołądka wśród 10 426 chorych na ten typ nowotworu i 38 153 osób stanowiących grupę kontrolną (korzystając z danych z BioBank Japan). Oceniono również łączny wpływ występowania patogennych wariantów genetycznych i zakażenia *H. pylori* na ryzyko rozwoju raka żołądka i obliczono skumulowane ryzyko u 1433 chorych na raka żołądka i 5997 osób z grupy kontrolnej ze Szpitalnego Programu Badań Epidemiologicznych w Aichi Cancer Center (HERPACC).

**Wyniki.** Patogenne warianty linii zarodkowej dziewięciu genów (*APC*, *ATM*, *BRCA1*, *BRCA2*, *CDH1*, *MLH1*, *MSH2*, *MSH6* i *PALB2*) były związane ze zwiększeniem ryzyka rozwoju raka żołądka. Stwierdzono zależność pomiędzy zakażeniem *H. pylori* a patogennymi wariantami w genach rekombinacji homologicznej w grupie HERPACC (względne zwiększone ryzyko 16,01; 95% przedział ufności [confidence interval – CI] 2,22–29,81;  $p = 0,02$ ). Do 85. roku życia u osób z zakażeniem *H. pylori* i patogennym wariantem genetycznym skumulowane ryzyko rozwoju raka żołądka było wyższe niż u osób niezakażonych *H. pylori* (45,5% [95% CI 20,7–62,6] w porównaniu z 14,4% [95% CI 12,2–16,6]).

**Wnioski.** Zakażenie *H. pylori* zmienia ryzyko zachorowania na raka żołądka związane z patogennymi wariantami linii zarodkowej w genach rekombinacji homologicznej.

## Nicotinamide for skin-cancer chemoprevention in transplant recipients

Allen N.C., Martin A.J., Snaidr V.A. i wsp.

*N. Engl. J. Med.*, 2023; 388: 804–812

Z powodu immunosupresji u biorców przeszczepów narządów obserwuje się zwiększoną zachorowalność na raka skóry i częstsze zgony z powodu tej choroby. Nikotynamid (witamina B<sub>3</sub>) poprawia naprawę uszkodzeń DNA wywołanych promieniowaniem ultrafioletowym, zmniejsza skórne działanie immunosupresyjne promieniowania UV i częstość występowania raków skóry (w tym raka płaskonabłonkowego

i podstawnokomórkowego) oraz rogowacenia słonecznego wśród immunokompetentnych chorych z grupy wysokiego ryzyka. Nie jest jasne, czy doustne przyjmowanie nikotynamidu jest skuteczne w prewencji raka skóry u biorców przeszczepów.

**Metody.** W badaniu III fazy brali udział biorcy przeszczepów narządów, u których co najmniej dwukrotnie w ciągu ostatnich 5 lat rozpoznano raka skór. Uczestników przydzielono losowo (1:1) do grupy otrzymującej dwa razy dziennie przez 12 miesięcy 500 mg nikotynamidu lub placebo. Dermatolodzy oceniali skórę uczestników badania co 3 miesiące przez 12 miesięcy. Pierwszorzędowym punktem końcowym była liczba nowo rozpoznanych raków skóry podczas 12-miesięcznego okresu obserwacji. Drugorzędowe punkty końcowe obejmowały: liczbę rozpoznanych raków płaskonabłonkowych i podstawnokomórkowych podczas 12-miesięcznego okresu obserwacji, liczbę przypadków rogowacenia słonecznego do 6 miesięcy po randomizacji, bezpieczeństwo terapii i jakość życia.

**Wyniki.** Spośród 158 uczestników 79 przydzielono do grupy leczonej nikotynamidem, a innych 79 do grupy otrzymującej placebo. Badanie wcześniej przerwano z powodu zbyt małej rekrutacji. Po 12 miesiącach rozpoznano 207 nowych raków skóry wśród leczonych nikotynamidem i 210 w grupie placebo (współczynnik częstości 1,0; 95% przedział ufności 0,8–1,3;  $p = 0,96$ ). Nie zaobserwowano znamiennych różnic pomiędzy grupami w liczbie rozpoznanych raków płaskonabłonkowych, podstawnokomórkowych, rogowacenia słonecznego ani w wynikach dotyczących oceny jakości życia. Zdarzenia niepożądane i zmiany parametrów laboratoryjnych krwi lub moczu były podobne w obu grupach.

**Wnioski.** W badaniu z grupą kontrolną przyjmującą placebo doustne leczenie nikotynamidem nie doprowadziło do zmniejszenia liczby raków skóry lub rogowacenia słonecznego u biorców przeszczepów narządów mięszsowych z obniżoną odpornością.

### Nirogacestat, a $\gamma$ -secretase inhibitor for desmoid tumors

Gounder M., Ratan R., Alcindor T. i wsp.

*N. Engl. J. Med.*, 2023; 388: 898–912

Guzy desmoidalne są rzadkimi, miejscowo agresywnymi, często nawracającymi guzami tkanek miękkich dla których nie zatwierdzono dotąd jednolitego schematu leczenia.

**Metody.** Przeprowadzono międzynarodowe badanie III fazy metodą podwójnie ślepej próby, z grupą kontrolną otrzymującą placebo, dotyczące zastosowania nirogacestatu u dorosłych z guzami desmoidalnymi w trakcie progresji potwierdzonej zgodnie z kryteriami oceny odpowiedzi w guzach litych (wersja 1.1). Chorych przydzielano losowo (w stosunku 1:1) do leczenia nirogacestatem (doustny inhibitor  $\gamma$ -sekreazy) w dawce 150 mg 2x dziennie lub do otrzymywania placebo. Pierwszorzędowym punktem końcowym było przeżycie wolne od progresji choroby.

**Wyniki.** Od maja 2019 roku do sierpnia 2020 roku 70 chorych przydzielono do grupy otrzymującej nirogacestat, a 72 do grupy otrzymującej placebo. Nirogacestat znamienne wydłużył przeżycie wolne od progresji w porównaniu z użyciem placebo (współczynnik ryzyka progresji choroby lub zgonu 0,29; 95% przedział ufności 0,15–0,55;  $p < 0,001$ ); prawdopodobieństwo braku zdarzeń po 2 latach wynosiło 76% w grupie leczonej nirogacestatem i 44% w grupie otrzymującej placebo. Różnice pomiędzy grupami dotyczące przeżycia wolnego od progresji były spójne we wcześniej określonych podgrupach. Częstość obiektywnych odpowiedzi na leczenie była znamienne większa w grupie nirogacestatu niż w grupie placebo (41% vs 8%;  $p < 0,001$ ), z medianą czasu do uzyskania odpowiedzi wynoszącą odpowiednio 5,6 miesiąca i 11,1 miesiąca; odsetek chorych, u których uzyskano całkowitą odpowiedź wyniósł odpowiednio 7% i 0%. Zaobserwowano znaczące różnice pomiędzy grupami w zakresie drugorzędowych punktów końcowych zgłaszanych przez chorych: nasilenia bólu i innych objawów, stopnia funkcjonowania oraz jakości życia związanej ze zdrowiem ( $p \leq 0,01$ ). Częste działania niepożądane nirogacestatu obejmowały biegunkę (84% chorych), nudności (54%), zmęczenie (51%), hipofosfatemię (42%) i wysypkę plamisto-grudkową (32%); 95% zdarzeń niepożądanych miało małe nasilenie (stopień 1. lub 2.), U 27 spośród 36 (75%) kobiet w wieku rozrodczym otrzymujących nirogacestat wystąpiła dysfunkcja jajników, która następnie ustąpiła u 20 z nich (74%).

**Wnioski.** Zastosowanie nirogacestatu przyniosło znamienne korzyści w odniesieniu do przeżycia wolnego od progresji, obiektywnej odpowiedzi na leczenie, nasilenia bólu i innych objawów, stopnia funkcjonowania oraz jakości życia związanej ze zdrowiem u dorosłych z progresującymi guzami desmoidalnymi. Zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem nirogacestatu były częste, ale przeważnie niskiego stopnia.

### Ide-cel or standard regimens in relapsed and refractory multiple myeloma

Rodriguez-Otero P., Ailawadhi S., Arnulf B. i wsp.

*N. Engl. J. Med.*, 2023; 388: 1002–1014

Czas przeżycia chorych na nawrotowego i opornego na leczenie szpiczaka mnogiego po zastosowaniu trzech rodzajów leków jest krótki. Zbadano czy zastosowanie leczenia komórkami T z chimerycznym receptorem antygenowym (CAR) skierowanym przeciwko antygenowi dojrzewania komórek B – *idcabtagene vicleucel* (*ide-cel*) – prowadzi do trwałych odpowiedzi u chorych wcześniej leczonych z powodu nawrotowego, opornego na leczenie szpiczaka mnogiego.

**Metody.** W międzynarodowym otwartym badaniu III fazy brali udział dorośli chorzy na nawrotowego, opornego na leczenie szpiczaka mnogiego. Wcześniej uczestnicy badania przeszli leczenie, na które jednak rozwinęła się oporność. Mogli uprzednio stosować od dwóch do czterech schematów (w tym

leki immunomodulujące, inhibitory proteasomu i daratumumab). Po wystąpieniu oporności na ostatni schemat leczenia, przydzielano ich losowo (w stosunku 2:1) do otrzymania *ide-cel* (zakres dawek  $150 \times 10^6$  do  $450 \times 10^6$  komórek T z dodatnim CAR) lub jednego spośród pięciu standardowych schematów leczenia. Pierwszorzędnym punktem końcowym badania było przeżycie wolne od progresji, a drugorzędowym – całkowita odpowiedź (częściowa lub lepsza) i całkowite przeżycie. Oceniano również bezpieczeństwo zastosowanego leczenia. **Wyniki.** Spośród 386 chorych 254 przydzielono do otrzymania *ide-cel*, a 132 do standardowego leczenia. U 66% chorych choroba była oporna na trzy rodzaje leków, a u 95% stwierdzono oporność na daratumumab. Po obserwacji o medianie wynoszącej 18,6 miesiąca, mediana przeżycia wolnego od progresji wyniosła 13,3 miesiąca w grupie *ide-cel* w porównaniu z 4,4 miesiąca w grupie leczonej standardowo (współczynnik ryzyka progresji choroby lub zgonu 0,49; 95% przedział ufności 0,38–0,65;  $p < 0,001$ ). Dowolną odpowiedź uzyskano u 71% chorych w grupie *ide-cel* i u 42% chorych w grupie leczonej standardowo ( $p < 0,001$ ), a odpowiedź całkowitą odpowiednio u 39% i 5% chorych. Dane dotyczące całkowitego przeżycia były niedojrzałe. Działania niepożądane w 3. lub 4. stopniu nasilenia wystąpiły u 93% chorych w grupie *ide-cel* i u 75% chorych leczonych standardowo. Wśród 225 chorych leczonych przy użyciu *ide-cel* u 88% chorych wystąpił zespół uwalniania cytokin, a u 5% stwierdzono działanie niepożądane 3. lub wyższego stopnia, natomiast u 15% chorych wystąpiły stwierdzone przez badacza neurotoksyczne skutki, w tym 3% stanowiły zdarzenia stopnia 3. lub wyższego.

**Wnioski.** Leczenie przy użyciu *ide-cel* znamienne przedłużyło przeżycie wolne od progresji i poprawiło odpowiedź w porównaniu ze standardowymi schematami leczenia chorych na nawrotowego i opornego na leczenie szpiczaka mnogiego po zastosowaniu trzech rodzajów leków, którzy wcześniej stosowali od dwóch do czterech schematów leczenia. Toksyczność terapii *ide-cel* była zgodna z wcześniejszymi doniesieniami.

### **Hyperfractionation compared with standard fractionation in intensity-modulated radiotherapy for patients with locally advanced recurrent nasopharyngeal carcinoma: a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial**

You R., Liu Y., Xie J. i wsp.

*Lancet*, 2023; 401: 917–927

Powtórne napromienianie konwencjonalnie frakcjonowane u chorych na miejscowo zaawansowanego, nawrotowego raka nosowej części gardła po wcześniejszej radioterapii wysoką dawką często wiąże się ze znaczną późną toksycznością, co zmniejsza ogólną korzyść z takiego leczenia. Oceniono skuteczność i bezpieczeństwo hiperfrakcjonowania w porów-

naniu z konwencjonalnym frakcjonowaniem w radioterapii z modulacją intensywności wiązki.

**Metody.** Wieloośrodkowe, otwarte badanie III fazy z randomizacją, przeprowadzono w trzech ośrodkach w Guangzhou, w Chinach. Chorych (w wieku 18–65 lat) na potwierdzonego w badaniu histopatologicznym niezróżnicowanego lub zróżnicowanego, nierogowaciejącego, miejscowo zaawansowanego, nawrotowego raka nosowej części gardła przydzielano losowo (w stosunku 1:1) do grupy poddawanej napromienianiu hiperfrakcjonowanemu (65 Gy w 54 dawkach, podawane dwa razy dziennie z przerwą między dawkami co najmniej 6 godzin) lub radioterapii konwencjonalnie frakcjonowanej (60 Gy w 27 dawkach, podawanych raz dziennie). W obu grupach stosowano radioterapię z modulacją intensywności wiązki. Randomizację stratyfikowano według ośrodka leczenia, stopnia zaawansowania nawrotowego guza (T2–T3 vs T4) oraz stopnia zajęcia węzłów chłonnych (N0 vs N1–N2). Dwa główne punkty końcowe obejmowały: stwierdzenie ciężkich późnych powikłań, określonych jako występowanie powikłań spowodowanych radioterapią stopnia 3. lub wyższego występujących 3 miesiące po zakończeniu leczenia aż do ostatniej wizyty kontrolnej w grupie ocenianej pod kątem bezpieczeństwa oraz ogólne przeżycie, określone jako odstęp czasu od randomizacji do zgonu z dowolnej przyczyny w grupie zgodnej z zamiarem leczenia.

**Wyniki.** Między 10 lipca 2015 roku a 23 grudnia 2019 roku włączonych do badania zostało 178 chorych, z których 144 zakwalifikowano i losowo przydzielono do hiperfrakcjonowania lub konwencjonalnego frakcjonowania ( $n = 72$  w każdej grupie). 35 chorych (24%) stanowiły kobiety, a 109 (76%) mężczyźni. Po obserwacji o medianie wynoszącej 45,0 miesiąca (IQR 37,3–53,3) odnotowano znamienne mniejszą częstość występowania toksyczności spowodowanej radioterapią stopnia 3. lub wyższego w grupie hiperfrakcjonowania (23 spośród 68 chorych [34%]) w porównaniu z grupą frakcjonowania standardowego (39 spośród 68 chorych [57%]; różnica pomiędzy grupami wynosiła  $-23\%$  [95% CI  $-39$  do  $-7$ ];  $p = 0,023$ ). Udział 3-letnich całkowitych przeżyć w grupie poddanej hiperfrakcjonowanej radioterapii był większy niż w przypadku grupy konwencjonalnego frakcjonowania (74,6% [95% CI 64,4–84,8] vs 55,0% [43,4–66,6]; współczynnik ryzyka zgonu 0,54 [95% CI 0,33–0,88];  $p = 0,014$ ). W grupie, w której stosowano hiperfrakcjonowanie odnotowano mniej powikłań stopnia 5. (5 [7%] krwawień z nosa) niż w grupie konwencjonalnego frakcjonowania (16 [24%], w tym 2 [3%] martwice w obszarze nosogardła, 11 [16%] krwawień z nosa i 3 [4%] martwice płata skroniowego).

**Wnioski.** Radioterapia hiperfrakcjonowana z modulacją intensywności wiązki może znacząco zmniejszyć częstość występowania ciężkich późnych powikłań oraz poprawić ogólne przeżycie chorych na miejscowo zaawansowanego nawrotowego raka nosogardła. Wyniki badania sugerują, że radioterapia hiperfrakcjonowana z modulacją intensywności wiązki może być stosowana jako standard leczenia w tej grupie chorych.

### **Sotorasib versus docetaxel for previously treated non-small-cell lung cancer with KRASG12C mutation: a randomised, open-label, phase 3 trial**

de Langen A.J., Johnson M., Mazieres J. i wsp.

*Lancet*, 2023; 401: 733–746

Sotorazyb to swoisty nieodwracalny inhibitor białka GTP-azy, KRAS<sub>G12C</sub>. Porównano skuteczność i bezpieczeństwo sotorazybu ze standardowym leczeniem u chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) z mutacją KRAS<sub>G12C</sub>, wcześniej leczonych innymi lekami przeciwnowotworowymi.

**Metody.** Do otwartego badania III fazy prowadzonego w 148 ośrodkach w 22 krajach włączono chorych (w wieku co najmniej 18 lat) na zaawansowanego NDRP z mutacją KRAS<sub>G12C</sub>, u których wystąpiła progresja po wcześniejszej chemioterapii zawierającej pochodną platyny oraz inhibitor PD-1 lub PD-L1. Kryteria wykluczenia obejmowały nowe lub progresujące, nieleczone przerzuty w obrębie mózgowia lub objawowe przerzuty w mózgowiu, mutacje onkogenów innych niż KRAS<sub>G12C</sub>, dla których dostępne jest zatwierdzone leczenie (np. *EGFR* lub *ALK*), wcześniejsze leczenie docetakselem (indukcyjne lub uzupełniające) było dozwolone, jeśli guz nie powiększył się w ciągu 6 miesięcy po zakończeniu leczenia, wcześniejsze leczenie bezpośrednim inhibitorem KRAS<sub>G12C</sub>, systemowe leczenie przeciwnowotworowe w ciągu 28 dni od pierwszego dnia badania oraz radykalna lub paliatywna radioterapia w ciągu 2 tygodni od rozpoczęcia leczenia. Chorych przydzielano losowo w stosunku 1:1 do stosowania doustnie sotorazybu (960 mg raz dziennie) lub docetakselu dożylnie (75 mg/m<sup>2</sup> co 3 tygodnie) w otwarty sposób. Czynniki stratyfikacji podczas randomizacji obejmowały: liczbę wcześniejszych linii leczenia choroby zaawansowanej (1 vs 2 vs >2), pochodzenie etniczne (azjatyckie vs nieazjatyckie) oraz historię przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN) – obecne vs nieobecne. Leczenie kontynuowano do momentu niezależnego centralnego potwierdzenia progresji, wystąpienia nietolerancji leczenia, rozpoczęcia innego leczenia przeciwnowotworowego, wycofania zgody przez chorego lub zgonu – zależnie od tego, co nastąpiło jako pierwsze. Głównym punktem końcowym było przeżycie wolne od progresji, które oceniano w grupie zgodnej z zamiarem leczenia, w sposób zaślepiony przez niezależne centralne ośrodki. Bezpieczeństwo oceniano u wszystkich leczonych chorych.

**Wyniki.** Od 4 czerwca 2020 roku do 26 kwietnia 2021 roku przydzielono losowo 345 chorych do otrzymania sotorazybu (n = 171 [50%]) lub docetakselu (n = 174 [50%]). 169 chorych (99%) w grupie leczonej sotorazybem i 151 (87%) w grupie leczonej docetakselem otrzymało co najmniej jedną dawkę leku. Po obserwacji o medianie wynoszącej 17,7 miesiąca (IQR 16,4–20,1) badanie osiągnęło swój główny cel, wykazując statystycznie wydłużenie przeżycia wolnego od progresji w wyniku podawania sotorazybu w porównaniu z użyciem docetakselu

(mediana przeżycia wolnego od progresji 5,6 miesiąca [95% CI 4,3–7,8] vs 4,5 miesiąca [3,0–5,7]; współczynnik ryzyka 0,66 [0,51–0,86]; p = 0,0017). Sotorazyb był dobrze tolerowany, stwierdzono mniejszą liczbę zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem w stopniu 3. lub wyższym (n = 56 [33%] vs n = 61 [40%]) oraz poważnych zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem w porównaniu z terapią docetakselem (n = 18 [11%] vs n = 34 [23%]). Wśród leczonych sotorazybem najczęstszymi działaniami niepożądanymi związanymi z leczeniem stopnia 3. lub wyższego były: biegunka (n = 20 [12%]), zwiększenie stężenia aminotransferazy alaninowej (n = 13 [8%]) oraz asparaginianowej (n = 9 [5%]). Wśród leczonych docetakselem najczęstszymi działaniami niepożądanymi stopnia 3. lub wyższego związanymi z leczeniem były neutropenia (n = 13 [9%]), zmęczenie (n = 9 [6%]) oraz gorączka neutropeniczna (n = 8 [5%]).

**Wnioski.** Leczenie sotorazybem statystycznie wydłużyło przeżycie wolne od progresji i miało korzystniejszy profil bezpieczeństwa w porównaniu z docetakselem u chorych na zaawansowanego NDRP z mutacją KRAS<sub>G12C</sub>, wcześniej leczonych innymi lekami przeciwnowotworowymi.

### **Adjuvant nivolumab plus ipilimumab versus placebo for localised renal cell carcinoma after nephrectomy (CheckMate 914): a double-blind, randomised, phase 3 trial**

Motzer R., Russo P., Grünwald V. i wsp.

*Lancet*, 2023; 401: 821–832

Potrzebne jest skuteczne leczenie uzupełniające dla chorych po usunięciu raka nerkowokomórkowego. Obecnie standardem opieki pozostaje obserwacja. Przedstawiono wyniki z części A badania klinicznego III fazy, oceniającego skuteczność i bezpieczeństwo leczenia uzupełniającego niwolumabem w połączeniu z ipilimumabem w porównaniu z placebo.

**Metody.** Do podwójnie zaślepionego badania klinicznego III fazy CheckMate 914 włączano chorych na raka jasnokomórkowego raka nerki z grupy wysokiego ryzyka nawrotu, po radykalnej lub częściowej nefrektomii pomiędzy 4 a 12 tygodni przed losowym przydzieleniem. Przedstawioną część A przeprowadzono w 145 szpitalach i ośrodkach onkologicznych w 20 krajach. Chorych przydzielono losowo, w stosunku 1:1, do leczenia niwolumabem (240 mg) podawanym dożylnie co 2 tygodnie do 12 dawek oraz ipilimumabem (1 mg/kg) podawanym dożylnie co 6 tygodni do 4 dawek, lub do grupy otrzymującej placebo. Przewidywany okres leczenia wynosił 24 tygodnie, a leczenie można było kontynuować do 36 tygodnia, uwzględniając opóźnienia w leczeniu. Randomizacja była stratyfikowana według stopnia zaawansowania nowotworu (TNM) i rodzaju nefrektomii (częściowej vs radykalnej). Głównym punktem końcowym było przeżycie wolne od choroby według niezależnej centralnej oceny, a drugorzędowym –



bezpieczeństwo terapii. Przeżywalność wolną od choroby oceniano u wszystkich losowo przydzielonych chorych (grupa zgodna z zamiarem leczenia); ekspozycję, bezpieczeństwo i tolerancję leczenia ceniano u wszystkich chorych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku badanego (grupa leczona).

**Wyniki.** Od 28 sierpnia 2017 roku do 16 marca 2021 roku przydzielono losowo łącznie 816 chorych do: uzupełniającego leczenia niwolumabem z ipilimumabem (405 chorych) lub do otrzymywania placebo (411 chorych). 580 spośród 816 chorych (71%) stanowili mężczyźni, a 236 (29%) kobiety. Przy obserwacji o medianie wynoszącej 37,0 miesiąca (IQR 31,3–43,7) mediana przeżycia wolnego od choroby nie została osiągnięta w grupie otrzymującej niwolumab z ipilimumabem i wyniosła 50,7 miesiąca (95% CI 48,1 do wartości nieoszacowanej) w grupie z placebo (współczynnik ryzyka 0,92; 95% CI 0,71–1,19;  $p = 0,53$ ). Liczba zdarzeń wymaganych do zaplanowanej pośredniej analizy przeżycia ogólnego nie została osiągnięta w chwili odcięcia danych. Wystąpiło zaledwie 61 zdarzeń (33 wśród leczonych niwolumabem w połączeniu z ipilimumabem i 28 w grupie otrzymującej placebo). U 155 spośród 404 chorych (38%) otrzymujących niwolumab z ipilimumabem oraz u 42 spośród 407 (10%) otrzymujących placebo stwierdzono działania niepożądane stopnia 3.–5. Działania niepożądane o dowolnym stopniu nasilenia z jakiegokolwiek przyczyny doprowadziły do przerwania leczenia u 129 spośród 404 (32%) otrzymujących niwolumab z ipilimumabem oraz u 9 spośród 407 (2%) otrzymujących placebo. Stwierdzono 4 zgony w grupie leczonej niwolumabem z ipilimumabem i żadnego w grupie z placebo.

**Wnioski.** Leczenie uzupełniające niwolumabem z ipilimumabem nie wydłużyło przeżycia wolnego od choroby w porównaniu z użyciem placebo u chorych na raka nerkowokomórkowego o wysokim ryzyku nawrotu po nefrektomii. Wyniki badania nie uzasadniają stosowania tego schematu leczenia jako uzupełniającego leczenia raka nerkowokomórkowego.

### **Fifteen-year outcomes after monitoring, surgery, or radiotherapy for prostate cancer**

Hamdy F., Donovan J., Lane A. i wsp.  
*N. Engl. J. Med.*, 2023; 388: 1547–1558

Od 1999 do 2009 roku w Wielkiej Brytanii 82 429 mężczyzn w wieku 50–69 lat wykonało badanie antygenu swoistego dla gruczołu krokowego (*prostate-specific antigen* – PSA). U 2664 mężczyzn rozpoznano miejscowego raka gruczołu krokowego, a u 1643 oceniono skuteczność leczenia, spośród których 545 przydzielono losowo do grupy aktywnej obserwacji, 553 do prostatektomii, a 545 do radioterapii.

**Metody.** Po obserwacji o medianie wynoszącej 15 lat (zakres 11–21) porównano wyniki w tej grupie pod względem zgonu z powodu raka gruczołu krokowego (pierwszorzędowy punkt końcowy) oraz zgonu z dowolnej przyczyny, wystąpienia prze-

rzutów, progresji choroby i rozpoczęcia długotrwałego leczenia w postaci blokady androgenów (drugorzędowy punkt końcowy).

**Wyniki.** Obserwacja została zakończona dla 1610 chorych (98%). Ponad jedną trzecią mężczyzn w chwili rozpoznania zakwalifikowano do grupy pośredniego i wysokiego ryzyka. Zgon z powodu raka gruczołu krokowego stwierdzono u 45 mężczyzn (2,7%): 17 (3,1%) w grupie aktywnej obserwacji, 12 (2,2%) w grupie poddanej prostatektomii i 16 (2,9%) w grupie poddanej radioterapii ( $p = 0,53$  dla ogólnego porównania). Zgon z dowolnej przyczyny odnotowano w przypadku 356 mężczyzn (21,7%) – w podobnym odsetku we wszystkich trzech grupach. Przerzuty stwierdzono u 51 chorych (9,4%) w grupie aktywnej obserwacji, w grupie poddanej prostatektomii u 26 (4,7%), a w grupie napromieniania u 27 (5,0%). Długotrwałe leczenie blokadą androgenów rozpoczęto odpowiednio u 69 mężczyzn (12,7%), 40 (7,2%) i 42 (7,7%); progresję choroby stwierdzono odpowiednio u 141 mężczyzn (25,9%), 58 (10,5%) i 60 (11,0%). W grupie aktywnej obserwacji 133 mężczyzn (24,4%) nie wymagało żadnego leczenia raka gruczołu krokowego pod koniec obserwacji. Nie zaobserwowano różnic w wpływie na umieralność związaną z rakiem w zależności od początkowego stężenia PSA, stopnia zaawansowania, złośliwości histopatologicznej ani grup ryzyka. Po 10-letniej analizie nie zgłoszono żadnych powikłań związanych z leczeniem.

**Wnioski.** Po 15 latach obserwacji umieralność związana z rakiem gruczołu krokowego była niska, niezależnie od przydzielonego leczenia. Przy wyborze leczenia miejscowego raka gruczołu krokowego należy ocenić korzyści i ryzyko działań niepożądanych z nim związanych.

### **Specific causes of excess late mortality and association with modifiable risk factors among survivors of childhood cancer: a report from the Childhood Cancer Survivor Study cohort**

Dixon S., Liu Q., Chow E.  
*Lancet*, 2023; 401: P1447–1457

Pięcioletnie przeżycie po rozpoznaniu nowotworu wieku dziecięcego nie opisuje w pełni liczby straconych lat życia spowodowanych nowotworem, ponieważ stwierdza się dużą liczbę zgonów po upływie pięciu lat (późna umieralność) związaną z nowotworem i jego leczeniem. Przyczyny późnych zgonów zależnych od zdrowia, niezwiązanych z nawrotem oraz możliwość zmniejszenia ryzyka poprzez modyfikowalne czynniki stylu życia i ryzyka sercowo-naczyniowego nie zostały dobrze opisane. W badaniu uwzględniono dane dobrze scharakteryzowanej grupy dzieci chorych na najczęstsze nowotwory, które przeżyły pięć lat, oceniono dokładne przyczyny późnej umieralności i nadmiar zgonów związanych ze zdrowiem w porównaniu z ogólną populacją Stanów Zjednoczonych oraz określono czynniki ryzyka.

**Metody.** W tym wieloośrodkowym, retrospektywnym badaniu kohortowym przeprowadzonym w szpitalach oceniono późną umieralność (zgon  $\geq 5$  lat od rozpoznania nowotworu) oraz dokładne przyczyny zgonów 34 230 chorych, którzy przeżyli pięć lat od rozpoznania nowotworu wieku dziecięcego, z rozpoznaniem ustalonym przed ukończeniem 21. roku życia w latach 1970–1999 w 31 ośrodkach w USA i Kanadzie. Mediana obserwacji od chwili rozpoznania nowotworu wyniosła 29 lat (zakres 5–48 lat) w badaniu Childhood Cancer Survivor Study. Oceniono czynniki demograficzne, modyfikowalne elementy stylu życia zgłaszane przez chorych (takie jak: palenie, spożycie alkoholu, aktywność fizyczna i wskaźnik masy ciała) oraz czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego (m.in. nadciśnienie tętnicze, cukrzyca i dyslipidemia) związane z umieralnością (wyłączając zgon z powodu nowotworu pierwotnego i przyczyn zewnętrznych, a uwzględniając zgon z powodu późnych powikłań leczenia nowotworu).

**Wyniki.** Skumulowana umieralność spowodowana wszystkimi przyczynami w ciągu 40 lat wyniosła 23,3% (95% CI 22,7–24,0), w tym 3061 spośród 5916 zgonów (51,2%) było związanych ze zdrowiem. W grupie chorych, którzy przeżyli 40 lat lub więcej

od chwili rozpoznania, stwierdzono 131 zgonów związanych ze zdrowiem na 10 000 osobolat (95% CI 111–163), w tym z powodu trzech głównych przyczyn zgonów w ogólnej populacji: nowotwór złośliwy (bezwzględne ryzyko na 10 000 osobolat 54,95% CI 41–68), choroby serca (27, 18–38) i choroby naczyń mózgowych (10, 5–17). Zdrowy tryb życia oraz brak nadciśnienia tętniczego i cukrzyca były związane z 20–30% zmniejszeniem ryzyka zgonu związanego ze zdrowiem, niezależnie od innych czynników (wszystkie wartości  $p \leq 0,002$ ).

**Wnioski.** Chorzy, którzy przeżyli nowotwór wieku dziecięcego, są narażeni na nadmierne ryzyko późnej umieralności nawet 40 lat od rozpoznania nowotworu, z powodu wielu głównych przyczyn zgonów w populacji USA. Modyfikacje stylu życia i czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego związane ze zmniejszonym ryzykiem późnej umieralności powinny być częścią przyszłych interwencji u osób z tej grupy.

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