

### Trifluridine-tipiracil and bevacizumab in refractory metastatic colorectal cancer

Prager G., Taieb J., Fakih M. i wsp.

*N. Engl. J. Med.*, 2023; 388: 1657–1667

W badaniu klinicznym III fazy leczenie triflurydyną–tipiracylem (FTD-TPI) wydłużyło całkowite przeżycie chorych na rozsialego raka jelita grubego. Wstępne dane z badań jednoramiennych oraz badań klinicznych II fazy z losowym doбором chorych sugerują, że leczenie FTD-TPI w połączeniu z bewacyzumabem może wydłużyć przeżycie w tej grupie chorych.

**Metody.** Dorosłych chorych, po nie więcej niż dwóch liniach chemioterapii z powodu zaawansowanego raka jelita grubego, przydzielono losowo (w stosunku 1:1) do leczenia FTD-TPI w połączeniu z bewacyzumabem (grupa badana) lub do wyłącznego stosowania FTD-TPI (grupa FTD-TPI). Pierwszorzędownym punktem końcowym była przeżywalność całkowita (*overall survival* – OS), a drugorzędowym – przeżywalność wolna od progresji (*progression-free survival* – PFS) oraz bezpieczeństwo, w tym czas do pogorszenia stanu ogólnego według skali Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) z 0–1 do 2 lub więcej (skala 0–5, gdzie wyższe wyniki wskazują większą niesprawność).

**Wyniki.** Do każdej z grup przydzielono łącznie 246 chorych. Mediana całkowitego przeżycia wyniosła 10,8 miesiąca w grupie badanej i 7,5 miesiąca w grupie otrzymującej wyłącznie FTD-TPI (współczynnik ryzyka zgonu 0,61; 95% przedział ufności [*confidence interval* – CI] 0,49–0,77;  $p < 0,001$ ). Mediana przeżycia wolnego od progresji wynosiła 5,6 miesiąca w grupie badanej i 2,4 miesiąca w grupie otrzymującej FTD-TPI (współczynnik ryzyka progresji choroby lub zgonu 0,44; 95% CI 0,36–0,54;  $p < 0,001$ ). Najczęstszymi działaniami niepożądanymi w obu grupach były neutropenia, nudności i niedokrwistość. Nie stwierdzono zgonów związanych z leczeniem. Mediana czasu do pogorszenia się stanu ogólnego według skali ECOG z 0–1 do 2 lub więcej wyniosła 9,3 miesiąca w grupie kontrolnej i 6,3 miesiąca w grupie otrzymującej FTD-TPI (współczynnik ryzyka 0,54; 95% CI 0,43–0,67).

**Wnioski.** Zastosowanie FTD-TPI w połączeniu z bewacyzumabem wydłużyło całkowite przeżycie chorych na opornego na leczenie rozsialego raka jelita grubego w porównaniu z leczeniem opartym wyłącznie na FTD-TPI.

### First-line venetoclax combinations in chronic lymphocytic leukemia

Eichhorst B., Niemann C., Kater A. i wsp.

*N. Engl. J. Med.*, 2023, 388: 1739–1754

Brakowało dotąd badań z randomizacją dotyczących zastosowania wenetoklaksu w połączeniu z przeciwciałami przeciwko CD20 w leczeniu pierwszej linii u chorych na zaawansowaną przewlekłą białaczkę limfocytową (*chronic lymphocytic leukemia* – CLL) w dobrym stanie ogólnym (tzn. bez istotnych chorób współistniejących).

**Metody.** W otwartym badaniu klinicznym III fazy chorych na zaawansowaną CLL w dobrym stanie ogólnym, bez aberracji w genie *TP53*, przydzielono losowo (w stosunku 1:1:1:1), do przyjęcia 6 cykli chemioimmunoterapii (fludarabina–cyklofosfamid–rytuksymab lub bendamustyna–rytuksymab) lub 12 cykli wenetoklaksu–rytuksymabu, wenetoklaksu–obinutuzumabu lub wenetoklaksu–obinutuzumabu–ibrutynibu. Leczenie ibrutynibem można było kontynuować lub przerwać po dwóch kolejnych ocenach, w których minimalną chorobę resztkową uznano za niewykrywalną. Pierwszorzędownym punktem końcowym była niewykrywalna minimalna choroba resztkowa (czułość  $< 10^{-4}$  [tj.  $< 1$  komórka CLL na 10 000 leukocytów]) oceniana za pomocą cytometrii przepływowej we krwi obwodowej w 15. miesiącu oraz przeżywalność bez progresji choroby.

**Wyniki.** Łącznie 926 chorych przydzielono do leczenia, w tym 229 do stosowania chemioimmunoterapii, 237 do przyjmowania wenetoklaksu–rytuksymabu, 229 do wenetoklaksu–obinutuzumabu i 231 do wenetoklaksu–obinutuzumabu–ibrutynibu. Udział chorych z niewykrywalną minimalną chorobą resztkową w 15. miesiącu był znamienne większy w grupie wenetoklaksu–obinutuzumabu (86,5%; 97,5% CI 80,6–91,1) oraz w grupie wenetoklaksu–obinutuzumabu–ibrutynibu (92,2%; 97,5% CI 87,3–95,7) w porównaniu z chorymi poddawanymi chemioimmunoterapii (52,0%; 97,5% CI 44,4–59,5;  $p < 0,001$  dla obu porównań), ale nie był znamienne większy w grupie leczonoj wenetoklaksem–rytuksymabem (57,0%; 97,5% CI 49,5–64,2;  $p = 0,32$ ). Częstość 3-letnich przeżyć wolnych od progresji wyniosła 90,5% w grupie otrzymującej wenetoklaks–obinutuzumab–ibrutynib, a 75,5% w grupie chemioimmunoterapii (współczynnik ryzyka progresji choroby lub zgonu 0,32; 97,5% CI 0,19–0,54;  $p < 0,001$ ). Również w grupie wenetoklaksu–

–obinutuzumabu udział 3-letnich przeżyć wolnych od progresji był wyższy (87,7%; współczynnik ryzyka progresji choroby lub zgonu 0,42; 97,5% CI 0,26–0,68;  $p < 0,001$ ), ale nie w grupie wenetoklaksu–rytuksymabu (80,8%; współczynnik ryzyka 0,79; 97,5% CI 0,53–1,18;  $p = 0,18$ ). Zakażenia 3. i 4. stopnia występowały częściej w grupie poddawanej chemioimmunoterapii (18,5%) i leczonej wenetoklaksem–obinutuzumabem–ibrutinibem (21,2%) niż w grupie wenetoklaksu–rytuksymabu (10,5%) czy wenetoklaksu–obinutuzumabu (13,2%).

**Wnioski.** Wenetoklaks z obinutuzumabem z ibrutinibem lub bez tego leku, był skuteczniejszy w leczeniu pierwszej linii u chorych na zaawansowaną CLL, w dobrym stanie ogólnym, w porównaniu z chemioimmunoterapią.

### **Capivasertib in hormone receptor-positive advanced breast cancer**

Turner N., Oliveira M., Howell S. i wsp.  
*N. Engl. J. Med.*, 2023; 388: 2058–2070

Aktywacja szlaku AKT jest związana z opornością na leczenie hormonalne. Dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa inhibitora AKT – kapiwasertybu – dołączonego do fulwestrantu u chorych na hormonozależnego, zaawansowanego raka piersi, są ograniczone.

**Metody.** Do podwójnie zaślepionego badania III fazy włączano chore w okresie przed-, około- i pomenopauzalnym oraz mężczyzn chorych na hormonozależnego, zaawansowanego raka piersi, u których doszło do nawrotu lub progresji choroby podczas lub po leczeniu inhibitorami aromatazy (poddanych wcześniej leczeniu inhibitorami kinaz zależnych od cyklin 4 i 6 [CDK4/6] lub niepoddawanych takiemu leczeniu). Chorych przydzielano losowo (w stosunku 1:1) do stosowania kapiwasertybu w połączeniu z fulwestrantem lub do przyjmowania placebo z fulwestrantem. Podwójnymi pierwszorzędowymi punktami końcowymi były: oceniana przez badacza przeżywalność wolna od progresji – w całej grupie oraz wśród chorych na nowotwory o zmienionym szlaku AKT (PIK3CA, AKT1 lub PTEN). Oceniano również bezpieczeństwo terapii.

**Wyniki.** Łącznie 708 chorych przydzielono losowo do leczenia, w tym u 289 (40,8%) stwierdzono zmiany w szlaku AKT, a 489 chorych (69,1%) wcześniej otrzymywało inhibitor CDK4/6 w leczeniu zaawansowanego raka piersi. Mediana czasu przeżycia wolnego od progresji w całej grupie wynosiła 7,2 miesiąca w grupie kapiwasertyb–fulwestrant w porównaniu z 3,6 miesiąca w grupie placebo–fulwestrant (współczynnik ryzyka progresji lub zgonu 0,60; 95% CI 0,51–0,71;  $p < 0,001$ ). W grupie ze zmienionym szlakiem AKT mediana czasu wolnego od progresji wyniosła 7,3 miesiąca w grupie kapiwasertyb–fulwestrant w porównaniu z 3,1 miesiąca w grupie placebo–fulwestrant (współczynnik ryzyka 0,50; 95% CI 0,38–0,65;  $p < 0,001$ ). Najczęstszymi działaniami niepożądanymi w stopniu 3. lub wyższym u chorych otrzymujących kapiwasertyb–fulwestrant

były: wysypka (12,1% chorych w porównaniu z 0,3% w grupie otrzymującej placebo–fulwestrant) oraz biegunka (9,3% vs. 0,3%). Działania niepożądane prowadzące do przerwania leczenia zgłosiło 13,0% chorych otrzymujących kapiwasertyb i 2,3% chorych otrzymujących placebo.

**Wnioski.** Leczenie kapiwasertybem–fulwestrantem znacznie przedłużyło przeżycie wolne od progresji u chorych na hormonozależnego zaawansowanego raka piersi z progresją podczas leczenia (lub po wcześniejszym leczeniu) inhibitorem aromatazy z inhibitorem CDK4/6 lub bez niego, w porównaniu z leczeniem wyłącznie fulwestrantem.

### **Zolbetuximab plus mFOLFOX6 in patients with CLDN18.2-positive, HER2-negative, untreated, locally advanced unresectable or metastatic gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (SPOTLIGHT): a multicentre, randomised, double-blind, phase 3 trial**

Shitara K., Lordick F., Bang Y. i wsp.  
*Lancet*, 2023; 401: 1655–1668

Zolbetuksymab, monoklonalne przeciwciało skierowane przeciwko 2. izoformie klaudyny-18 (CLDN18.2), okazał się skuteczny u chorych na miejscowo zaawansowanego, nieoperacyjnego lub rozsianego CLDN18.2-dodatniego, HER2-ujemnego raka żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego. Przedstawiono wyniki badania SPOTLIGHT, w którym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo zolbetuksymabu w połączeniu z mFOLFOX6 (zmodyfikowany schemat z kwasem foliowym [lub lewofolinianem], fluorouracylem i oksaliplatyną) w porównaniu z placebo w połączeniu z mFOLFOX6 w tej grupie chorych.

**Metody.** Do ogólnosiwiatowego, podwójnie zaślepionego badania klinicznego III fazy SPOTLIGHT z grupą kontrolną stosującą placebo, prowadzonego w 215 ośrodkach w 20 krajach, włączono chorych (w wieku powyżej 18 lat) na wcześniej nieleczonego CLDN18.2-dodatniego ( $\geq 75\%$  komórek guza z umiarkowanym do silnego barwieniem błonowym CLDN18), HER2-ujemnego (na podstawie oceny lokalnej lub centralnej), miejscowo zaawansowanego, nieoperacyjnego lub rozsianego raka żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego, ze zmianami ocenialnymi radiologicznie (mierzalnymi lub niemierzalnymi) zgodnie z kryteriami Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) w wersji 1.1, w stanie ogólnym 0–1 według skali Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) oraz z prawidłową funkcją narządów. Chorych stratyfikowano według regionu pochodzenia, liczby narządów z przerzutami oraz wcześniejszej gastrektomii i przydzielano losowo (1:1) do leczenia zolbetuksymabem (dawka nasycająca 800 mg/m<sup>2</sup>, a następnie 600 mg/m<sup>2</sup> co 3 tygodnie) w połączeniu z mFOLFOX6 (co 2 tygodnie) lub do stosowania placebo w połączeniu z mFOLFOX6. Pierwszorzędowym punktem końcowym było

przeżycie wolne od progresji ocenione przez niezależny zespół u wszystkich losowo przydzielonych chorych. Bezpieczeństwo oceniono u wszystkich leczonych chorych.

**Wyniki.** Od 21 czerwca 2018 roku do 1 kwietnia 2022 roku 565 chorych przydzielono losowo do leczenia z użyciem zolbetuksymabu z mFOLFOX6 (283 chorych) lub do stosowania placebo z mFOLFOX6 (282 chorych). Przynajmniej jedną dawkę leczenia otrzymało 279 chorych (99%) w grupie leczonych zolbetuksymabem i 278 chorych (99%) w grupie otrzymujących placebo. W grupie z zolbetuksymabem było 176 mężczyzn (62%) i 107 kobiet (38%), a w grupie placebo 175 mężczyzn (62%) i 107 kobiet (38%). Mediana czasu obserwacji dotyczącego przeżycia bez progresji wyniosła 12,94 miesiąca w grupie otrzymującej zolbetuksymab w porównaniu z 12,65 miesiąca w grupie placebo. Leczenie zolbetuksymabem znamienne zmniejszyło ryzyko progresji choroby lub zgonu w porównaniu z użyciem placebo (współczynnik ryzyka [hazard ratio – HR] 0,75, 95% CI 0,60–0,94;  $p = 0,0066$ ). Mediana czasu wolnego od progresji wyniosła 10,61 miesiąca (95% CI 8,90–12,48) w grupie zolbetuksymabu w porównaniu z 8,67 miesiąca (8,21–10,28) w grupie placebo. Leczenie zolbetuksymabem znamienne zmniejszyło również ryzyko zgonu w porównaniu do stosowania placebo (HR 0,75, 95% CI 0,60–0,94;  $p = 0,0053$ ). Związane z leczeniem działania niepożądane 3. lub wyższego stopnia wystąpiły u 242 spośród 279 chorych (87%) w grupie otrzymującej zolbetuksymab i u 216 spośród 278 chorych (78%) w grupie placebo. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi 3. lub wyższego stopnia były: nudności, wymioty i zmniejszone łaknienie. Zgon związany z leczeniem wystąpił u 5 chorych (2%) w grupie zolbetuksymabu i 4 (1%) w grupie placebo. Nie stwierdzono żadnych nowych zdarzeń wpływających na bezpieczeństwo terapii.

**Wnioski.** Zolbetuksymab, lek celowany na CLDN18.2, w połączeniu z mFOLFOX6 znamienne wydłużył czas wolny od progresji i całkowite przeżycie u chorych na miejscowo zaawansowanego, nieoperacyjnego lub rozlanego CLDN18.2-dodatniego, HER2-ujemnego raka żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego w porównaniu z placebo. Leczenie zolbetuksymabem w połączeniu z mFOLFOX6 może stanowić nowy standard w pierwszej linii leczenia tej grupy chorych.

### **Pembrolizumab plus chemotherapy in advanced endometrial cancer**

Eskander R., Sill M., Beffa L.

*N. Engl. J. Med.*, 2023; 388: 2159–2170

Standardem leczenia pierwszej linii w przypadku chorych na raka endometrium jest chemioterapia (paklitaksel z karboplatiną). Korzyść z dołączenia pembrolizumabu do chemioterapii pozostaje niejasna.

**Metody.** W podwójnie zaślepionym badaniu III fazy z grupą kontrolną otrzymującą placebo, przydzielono losowo (w stosunku 1:1) 816 chorych na raka endometrium (w stopniach zaawansowania III, IVA, IV lub z nawrotem nowotworu) do otrzymywania pembrolizumabu lub placebo w połączeniu z chemioterapią (paklitaksel z karboplatiną). Pembrolizumab lub placebo podawano co 3 tygodnie podczas 6 cykli chemioterapii, a następnie co 6 tygodni do 14 cykli podtrzymujących. Chore podzielono na dwie grupy: z niedoborem naprawy niewłaściwego dopasowania zasad (dMMR) lub z właściwą naprawą (pMMR). Wcześniejsza uzupełniająca chemioterapia była dozwolona, jeśli okres bez leczenia wynosił co najmniej 12 miesięcy. Pierwszorzędnym punktem końcowym było przeżycie wolne od progresji w obu grupach. Analizy cząstkowe zaplanowano po stwierdzeniu co najmniej 84 zdarzeń (zgonów lub progresji) w grupie dMMR oraz co najmniej 196 zdarzeń w grupie pMMR.

**Wyniki.** Udział 12-miesięcznych przeżyć wolnych od progresji w grupie dMMR wyniósł 74% dla leczonych pembrolizumabem i 38% w grupie otrzymującej placebo (HR progresji lub zgonu 0,30; 95%CI 0,19–0,48;  $p < 0,001$ ). Różnica w ryzyku względnym wyniosła 70%. W grupie pMMR odnotowano medianę przeżywalności wolnej od progresji wynoszącą 13,1 miesiąca dla leczonych pembrolizumabem i 8,7 miesiąca dla otrzymujących placebo (współczynnik ryzyka 0,54; 95% CI 0,41–0,71;  $p < 0,001$ ). Działania niepożądane były zgodne z oczekiwaniami dla pembrolizumabu i dwulekowej chemioterapii.

**Wnioski.** Dołączenie pembrolizumabu do standardowej chemioterapii znamienne wydłużyło czas wolny od progresji u chorych na zaawansowanego lub nawrotowego raka endometrium w porównaniu z wyłączną chemioterapią.

### **Allogeneic transplantation in advanced cutaneous T-cell lymphomas (CUTALLO): a propensity score matched controlled prospective study**

de Masson A., Beylot-Barry M., Ram-Wolff C.

*Lancet*, 2023; 401: 1941–1950

Zaawansowane chłoniaki skórne T-komórkowe (*cutaneous T-cell lymphoma* – CTCL) są rzadkie, zwykle odporne na leczenie i prowadzą do zgonu. W opisie serii przypadków sugerowano, że allogeniczne przeszczepienie komórek macierzystych krwi (*hematopoietic stem-cell transplantation* – HSCT) może poprawić rokowanie u chorych w tej grupie. Celem badania była ocena wpływu allogenicznego HSCT u chorych na zaawansowane CTCL w porównaniu z leczeniem bez HSCT.

**Metody.** W prospektywnym, wieloośrodkowym badaniu z grupą kontrolną, prowadzonym w 30 ośrodkach, chorych na zaawansowanego CTCL przydzielano do allogenicznego (jeśli dostępny był zgodny dawca w rodzinie), lub nieallogenicznego HSCT. Kluczowe kryteria włączenia obejmowały:

wiek 18–70 lat, rozpoznanie zaawansowanego ziarniniaka grzybiastego lub zespołu Sezary'ego z co najmniej jednym kryterium złego rokowania. Kryterium wykluczenia był brak pełnej lub częściowej remisji choroby. Do zmniejszenia wpływu czynników zakłócających, użyto dopasowania 1:1 z zamianą (tj. każdy chory poddany HSCT został dopasowany do chorego o najbardziej podobnych cechach leczonego bez użycia HSCT, nawet jeśli już zostali dopasowani), a równowagę pomiędzy grupami HSCT i bez HSCT oceniano na podstawie standaryzowanych różnic średnich. Pierwszorzędowym punktem końcowym było przeżycie wolne od progresji w grupie zgodnej z zamiarem leczenia.

**Wyniki.** Od 1 czerwca 2016 roku do 3 marca 2022 roku włączono do badania 99 chorych w 17 ośrodkach we Francji. Chorych posiadających rodzeństwo lub zgodnego dawcę niespokrewnionego przydzielono do allogenicznego HSCT (grupa HSCT, n = 55 [56%]), a chorych bez dawcy – do nieallogenicznego HSCT (grupa nie-HSCT, n = 44 [44%]). Mediana czasu trwania obserwacji dla chorych żyjących wyniosła 12,6 miesiąca (IQR 11,0–35,2). W grupie HSCT 51 chorych (93%) było dopasowanych w stosunku 1:1 do chorych z grupy nie-HSCT. W analizie zgodnej z zamiarem leczenia mediana przeżycia wolnego od progresji była znamienne dłuższa w grupie poddanej HSCT (9,0 miesiące [95% CI 6,6–30,5]) w porównaniu z grupą nie-HSCT (3,0 miesiące [2,0–6,3]), ze współczynnikiem ryzyka wynoszącym 0,38 (95% CI 0,21–0,69; p < 0,0001). U 40 chorych (78%) w grupie HSCT stwierdzono 101 poważnych działań niepożądanych, a u 29 (67%) w grupie nie-HSCT – 70. Najczęstszym poważnym działaniem niepożądanim, innym niż choroba przeszczep przeciw gospodarzowi, były w obu grupach zakażenia – u 30 chorych (59%) w grupie HSCT i u 19 (44%) w grupie nie-HSCT.

**Wnioski.** Allogeniczne HSCT wiązało się ze znamienne dłuższym przeżyciem wolnym od progresji u chorych na zaawansowane CTCL. Leczenie z użyciem allogenicznego HSCT powinno być dostępne dla chorych na zaawansowanego ziarniniaka grzybiastego lub z zespołem Sezary'ego wysokiego ryzyka, którzy osiągnęli remisję choroby przed przeszczepieniem.

### **Quizartinib plus chemotherapy in newly diagnosed patients with *FLT3*-internal-tandem-duplication-positive acute myeloid leukaemia (QuANTUM-First): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial**

Erba H.P., Montesinos P., Kim H.-J. i wsp.

*Lancet*, 2023; 401: 1571–1583

W przypadku chorych na ostrą białaczkę szpikową (*acute myeloid leukemia* – AML) z wewnętrzną duplikacją tandemową (*internal tandem duplication* – ITD) – mutacją genu *FLT3* – wyniki leczenia są niesatysfakcjonujące. Kwizartynib, doustny, bardzo silny wybiórczy inhibitor FLT3 typu 2., w skojarzeniu

z chemioterapią, wykazał działanie przeciwnowotworowe przy zachowaniu akceptowalnego profilu bezpieczeństwa u chorych na świeżo rozpoznaną AML z mutacją *FLT3-ITD*. Celem badania było porównanie wpływu stosowania kwizartynibu w porównaniu z placebo na przeżycie całkowite u chorych w wieku 18–75 lat.

**Metody.** W 193 szpitalach i klinikach w 26 krajach Europy, Ameryki Północnej, Azji, Australii i Ameryki Południowej przeprowadzono podwójnie zaślepienie badanie III fazy z grupą kontrolną stosującą placebo, w ramach którego porównano kwizartynib i placebo w skojarzeniu z chemioterapią w indukcji i konsolidacji, a następnie w leczeniu podtrzymującym u chorych na nowo rozpoznaną *FLT3-ITD*-dodatnią AML. Do badania włączano chorych w wieku 18–75 lat. Uczestników badania stratyfikowano według regionu pochodzenia, wieku i liczby białych krwinek w chwili rozpoznania. Następnie przydzielano ich losowo (w stosunku 1:1) do leczenia kwizartynibem lub do otrzymywania placebo. Leczenie indukcyjne obejmowało standardowy schemat indukcji (7 + 3 cykle cytarabiny w dawce 100 mg/m<sup>2</sup> na dobę lub 200 mg/m<sup>2</sup> na dobę, jeśli było to dozwolone) w ciągłym wlewie dożylnym od dnia 1. do dnia 7. z antracykliną (daunorubicyna w dawce 60 mg/m<sup>2</sup> na dobę lub idarubicyna – 12 mg/m<sup>2</sup> na dobę) we wlewie dożylnym w dniach 1., 2. i 3. Następnie podawano kwizartynib (w dawce 40 mg doustnie) lub placebo raz na dobę, począwszy od dnia 8. przez 14 dni. Chorzy, u których uzyskano całkowitą remisję lub całkowitą remisją z niepełną regeneracją neutrofilii lub płytek krwi otrzymywali standardowe leczenie konsolidacyjne z dużą dawką cytarabiny i kwizartynibu (40 mg na dobę doustnie) lub placebo albo byli poddawani allogenicznemu przeszczepieniu komórek krwiotwórczych (allo-HSCT) lub stosowano u nich obie wymienione metody w ramach leczenia konsolidacyjnego, a następnie kontynuowano kwizartynib lub placebo do 3 lat. Pierwszorzędowym punktem końcowym był czas całkowitego przeżycia, określony jako czas od randomizacji do zgonu z dowolnej przyczyny i oceniany w grupie zgodnej z zamiarem leczenia. Bezpieczeństwo postępowania oceniano u wszystkich chorych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę kwizartynibu lub placebo.

**Wyniki.** Spośród 3468 chorych na AML od 27 września 2016 roku do 14 sierpnia 2019 roku 539 (294 [55%] mężczyzn i 245 [45%] kobiet) chorych na *FLT3-ITD*-dodatnią AML włączono do badania i przydzielono losowo do leczenia kwizartynibem (n = 268) lub do otrzymywania placebo (n = 271). Leczenie przerwano u 148 spośród 268 chorych (55%) w grupie otrzymującej kwizartynib i u 168 spośród 271 (62%) w grupie otrzymującej placebo, głównie z powodu zgonu (odpowiednio: 133 spośród 148 [90%] i 158 spośród 168 [94%]) lub wycofania zgody na udział w badaniu (odpowiednio 13 spośród 148 [9%] i 9 spośród 168 [5%]). Mediana wieku chorych wyniosła 56 lat (zakres 20–75, IQR 46,0–65,0). Po obserwacji, której mediana wyniosła 39,2 miesiąca (IQR 31,9–45,8) uzyskano medianę przeżycia całkowitego wynoszącą 31,9 miesiąca (95%

CI 21,0–nie do oszacowania) wśród leczonych kwizartynibem w porównaniu z 15,1 miesiąca (13,2–26,2) w grupie otrzymującej placebo (współczynnik ryzyka 0,78, 95% CI 0,62–0,98,  $p = 0,032$ ). U podobnego odsetka chorych w grupach otrzymujących kwizartynib i placebo wystąpiło co najmniej jedno zdarzenie niepożądane (264 spośród 265 [100%] w grupie otrzymującej kwizartynib i 265 spośród 268 [99%] w grupie otrzymującej placebo) oraz jedno zdarzenie niepożądane stopnia 3. lub wyższego (244 spośród 265 [92%] w grupie otrzymującej kwizartynib i 240 spośród 268 [90%] w grupie otrzymującej placebo). Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi stopnia 3. lub 4. były: gorączka neutropeniczna, hipokaliemia i zapalenie płuc w obu grupach oraz neutropenia w grupie otrzymującej kwizartynib.

**Wnioski.** Dołączenie kwizartynibu do standardowej chemioterapii z allo-HSCT lub bez tej procedury, a następnie jego kontynuacja do 3 lat, skutkowało wydłużeniem całkowitego przeżycia u chorych na nowo rozpoznaną FLT3-ITD-dodatnią AML w wieku 18–75 lat. Na podstawie wyników badania QuANTUM-First kwizartynib może stanowić nową, skuteczną i ogólnie dobrze tolerowaną opcję leczenia.

### Interrupting endocrine therapy to attempt pregnancy after breast cancer

Partridge A.H., Niman S.M., Ruggeri M. i wsp.

*N. Engl. J. Med.*, 2023; 388: 1645–1656

Nadal nie dysponujemy prospektywnymi danymi w odniesieniu do ryzyka nawrotu u chorych na wczesnego hormonozależnego raka piersi, które czasowo przerywają leczenie hormonalne w celu podjęcia próby zajścia w ciążę.

**Metody.** Przeprowadzono jednoramienne badanie oceniające wpływ tymczasowego przerwania uzupełniającej hormonoterapii przez chore na wczesnego hormonozależnego raka piersi w celu próby zajścia w ciążę. Do badania kwalifikowano chore na raka piersi w I, II lub III stopniu zaawansowania, poniżej 42. roku życia, które stosowały uzupełniające leczenie hormonalne przez 18–30 miesięcy. Pierwszorzędownym punktem końcowym była liczba raków piersi (określonych jako miejscowy, regionalny lub odległy nawrót choroby lub wystąpienie nowego inwazyjnego raka piersi po przeciwnej stronie) podczas obserwacji. Pierwotna analiza była planowana po 1600 pacjentko-latach obserwacji. Z góry określonym progmem bezpieczeństwa było wystąpienie 46 raków piersi w tym okresie. Wyniki porównano z zewnętrzną grupą kontrolną składającą się z kobiet, które spełniłyby kryteria włączenia do badania.

**Wyniki.** Wśród 516 chorych mediana wieku wynosiła 37 lat, a mediana czasu od rozpoznania raka piersi do włączenia do badania 29 miesięcy. W I lub II stopniu zaawansowania choroby było 93,4% chorych. Spośród 497 chorych obserwowanych pod kątem ciąży 368 (74,0%) zaszło co najmniej raz w ciążę, a 317 (63,8%) urodziło co najmniej jedno żywe dziecko.

W sumie urodziło się 365 dzieci. Po 1638 pacjentko-latach obserwacji (mediana okresu obserwacji: 41 miesięcy) raka piersi stwierdzono u 44 chorych, co nie przekroczyło progu bezpieczeństwa. Częstość występowania raka piersi w ciągu 3 lat wyniosła 8,9% (95% CI 6,3–11,6) w grupie, w której przerwano leczenie i 9,2% (95% CI 7,6–10,8) w grupie kontrolnej.

**Wnioski.** Wśród chorych na wczesnego hormonozależnego raka piersi tymczasowe przerwanie leczenia hormonalnego w celu próby zajścia w ciążę nie powodowało większego ryzyka zdarzeń związanych z rakiem piersi (w tym odległych nawrotów) w krótkim czasie obserwacji w porównaniu z grupą kontrolną. Dalsza obserwacja ma istotne znaczenie dla oceny długotrwałego bezpieczeństwa.

### Trastuzumab deruxtecan versus treatment of physician's choice in patients with HER2-positive metastatic breast cancer (DESTINY-Breast02): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial

André F., Park Y.H., Kim S.-B. i wsp.

*Lancet*, 2023; 401: 1773–1785

W jednoramiennym badaniu II fazy DESTINY-Breast01 trastuzumab deruxtecan wykazał silne działanie u chorych na rozsiały HER2-dodatni raka piersi, opornych na leczenie trastuzumabem emtanzyną – grupie, dla której istnieje niewiele skutecznych opcji leczenia. Celem badania DESTINY-Breast02 było porównanie skuteczności i bezpieczeństwa stosowania trastuzumabu deruxtecanu z leczeniem wybranym przez lekarza w tej grupie chorych.

**Metody.** Otwarte, wieloośrodkowe badanie III fazy przeprowadzono w 227 ośrodkach (szpitale, szpitale uniwersyteckie, kliniki i prywatne ośrodki onkologiczne) w Ameryce Północnej, Europie i Azji (w tym Izraelu i Turcji), Australii, Brazylii. Dorosłych chorych na rozsiały, HER2-dodatni raka piersi, z progresją choroby po wcześniejszym leczeniu trastuzumabem emtanzyną, w dobrym stanie ogólnym (stopień sprawności 0–1 wg Eastern Cooperative Oncology Group), bez zaburzeń czynności nerek i wątroby, przydzielano losowo (w stosunku 2:1) do leczenia trastuzumabem deruxtecanem (dożylnie w dawce 5,4 mg/kg raz na 3 tygodnie) lub do leczenia wybranego przez lekarza (kapecytabina [1250 mg/m<sup>2</sup> doustnie dwa razy dziennie w dniach 1–14] w skojarzeniu z trastuzumabem [8 mg/kg dożylnie w dniu 1., a następnie 6 mg/kg raz dziennie] lub kapecytabina [1000 mg/m<sup>2</sup>] w skojarzeniu z lapatynibem [1250 mg doustnie raz dziennie w dniach 1.–21.] w 21-dniowych cyklach). Pierwszorzędownym punktem końcowym było przeżycie wolne od progresji choroby w niezależnej, centralnej, zaślepionej ocenie.

**Wyniki.** Od 6 września 2018 roku do 31 grudnia 2020 roku przydzielono losowo 608 chorych do leczenia trastuzumabem deruxtecanem ( $n = 406$ ; 2 nie otrzymały leku) lub do leczenia



wybranego przez lekarza (n = 202; 7 nie otrzymało leczenia). Do pełnej analizy włączono 608 chorych (100%), w tym 603 kobiety (99%) i pięciu (<1%) mężczyzn. Mediana wieku wynosiła 54,2 roku (IQR 45,5–63,4) w grupie leczonej trastuzumabem derukstekanem i 54,7 roku (48,0–63,0) w grupie kontrolnej. 384 chorych (63%) było rasy białej. Mediana czasu obserwacji wyniosła 21,5 miesiąca (IQR 15,2–28,4) w grupie leczonej trastuzumabem derukstekanem i 18,6 miesiąca (8,8–26,0) w grupie, którą leczono zgodnie z wyborem dokonany przez lekarza. Mediana czasu przeżycia wolnego od progresji według oceny zaślepionej, niezależnej, centralnej komisji wyniosła 17,8 miesiąca (95% CI 14,3–20,8) w grupie leczonej trastuzumabem derukstekanem w porównaniu z 6,9 miesiąca (5,5–8,4) w grupie leczonej zgodnie z wyborem lekarza (HR 0,36 [0,28–0,45]; p < 0,0001). Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi związanymi z leczeniem były nudności (293 spośród 404 [73%] wśród leczonych trastuzumabem derukstekanem w porównaniu z 73 spośród 195 [37%] w grupie kontrolnej), wymioty (152 [38%] w porównaniu z 25 [13%]), łysienie (150 [37%] vs. 8 [4%]), zmęczenie (147 [36%] vs. 52 [27%]), biegunka (109 [27%] vs. 105 [54%]) erytrodyzesteza (7 [2%] vs. 100 [51%]). Związane z leczeniem zdarzenia niepożądane stopnia 3. lub wyższego wystąpiły u 213 chorych (53%) otrzymujących trastuzumab derukstekan w porównaniu z 86 (44%) poddawany mi leczeniu wybranemu przez lekarza. Śródmiażdżową chorobę płuc związaną z lekami stwierdzono u 42 chorych z grupy eksperymentalnej (10%; w tym dwa zgony) w porównaniu z 1 zdarzeniem w grupie kontrolnej (<1%).

**Wnioski.** W badaniu DESTINY-Breast02 wykazano korzystny profil korzyści do ryzyka wśród leczonych trastuzumabem derukstekanem chorych na rozlanego HER2-dodatniego raka piersi, podobnie jak opisano wcześniej w badaniu DESTINY-Breast01. Jest to pierwsze badanie z losowym doborem chorych wykazujące skuteczność połączenia przeciwciała-lek po stwierdzeniu oporności na poprzednio stosowaną substancję.

### **Cabozantinib plus nivolumab and ipilimumab in renal-cell carcinoma**

Choueiri T.K., Powles T., Albiges L. i wsp.  
*N. Engl. J. Med.*, 2023; 388: 1767–1778

Skuteczność i bezpieczeństwo leczenia kabozantynibem w skojarzeniu z niwolumabem i ipilimumabem u wcześniej nieleczonych chorych na zaawansowanego raka nerkowokomórkowego są nieznanne.

**Metody.** Do podwójnie zaślepionego badania III fazy włączono nieleczonych wcześniej chorych na zaawansowanego jasnokomórkowego raka nerki, z pośrednim lub niekorzystnym ryzykiem rokowniczym, zgodnie z kryteriami International Metastatic Renal-Cell Carcinoma Database. Chorych przydzielano losowo do leczenia kabozantynibem (40 mg dziennie) w skojarzeniu z niwolumabem i ipilimumabem (grupa eksperymen-

talna) lub dopasowanego pod względem sposobu podania placebo skojarzonego z niwolumabem i ipilimumabem (grupa kontrolna). Niwolumab (3 mg/kg) i ipilimumab (1 mg/kg) podawano raz na 3 tygodnie przez cztery cykle leczenia. Następnie chorzy otrzymywali podtrzymujące leczenie niwolumabem (480 mg raz na 4 tygodnie) trwające do 2 lat. Pierwszorzędowym punktem końcowym był czas wolny od progresji choroby, określony przez niezależną, zaślepioną komisję zgodnie z kryteriami RECIST; został on oceniony u pierwszych 550 chorych przydzielonych losowo do leczenia. Drugorzędowym punktem końcowym był całkowity czas przeżycia, oceniany u wszystkich chorych przydzielonych losowo do leczenia.

**Wyniki.** Do leczenia przydzielono losowo 855 chorych, w tym 428 do grupy eksperymentalnej i 427 do grupy kontrolnej. Wśród pierwszych 550 chorych poddanych randomizacji (276 w grupie eksperymentalnej i 274 w grupie kontrolnej) prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od progresji po 12 miesiącach wyniosło 0,57 w grupie eksperymentalnej i 0,49 w grupie kontrolnej (HR progresji choroby lub zgonu 0,73, 95% CI 0,57–0,94, p = 0,01); Częstość odpowiedzi na leczenie wyniosła 43% w grupie eksperymentalnej i 36% w grupie kontrolnej, a udział działań niepożądanych 3. lub 4. stopnia – 79% w grupie eksperymentalnej i 56% w grupie kontrolnej. Trwa obserwacja dotycząca przeżywalności całkowitej.

**Wnioski.** Wśród chorych na zaawansowanego raka nerkowokomórkowego obarczonego pośrednim lub niekorzystnym ryzykiem, leczenie kabozantynibem w skojarzeniu z niwolumabem i ipilimumabem znamienne wydłużyło przeżywalność wolną od progresji w porównaniu z leczeniem wyłącznie niwolumabem i ipilimumabem. Zdarzenia niepożądane 3. lub 4. stopnia występowały częściej w grupie eksperymentalnej niż w grupie kontrolnej.

### **Dostarlimab for primary advanced or recurrent endometrial cancer**

Mirza M.R., Chase D.M., Slomovitz B.M. i wsp.  
*N. Engl. J. Med.*, 2023; 388: 2145–2158

Dostarlimab jest inhibitorem immunologicznego punktu kontrolnego, którego celem jest receptor programowanej śmierci komórki typu 1. Połączenie chemioterapii i immunoterapii może działać synergicznie w leczeniu raka endometrium.

**Metody.** W ogólnosięciowym, podwójnie zaślepionym, badaniu III fazy z grupą kontrolną otrzymującą placebo chore na pierwotnie zaawansowanego raka endometrium w III lub IV stopniu zaawansowania lub chore, u których doszło do pierwszego nawrotu tego nowotworu, przydzielono losowo (w stosunku 1:1) do leczenia dostarlimabem (500 mg) lub do otrzymywania placebo wraz z karboplatiną (AUC 5 mg/ml/min) i paklitakselem (175 mg/m<sup>2</sup>) podawanymi co 3 tygodnie (6 cykli), a następnie dostarlimab (1000 mg) lub placebo co 6 tygodni do 3 lat. Pierwszorzędowymi punktami końcowymi

były przeżywalność wolna od progresji choroby oceniona przez badacza zgodnie z kryteriami oceny odpowiedzi w guzach litych (RECIST wersja 1.1) oraz przeżywalność całkowita. Oceniono również bezpieczeństwo postępowania.

**Wyniki.** Spośród 494 chorych przydzielonych losowo do leczenia u 118 (23,9%) stwierdzono uszkodzenie naprawy DNA (*mismatch repair deficiency* – dMMR) lub wysoką niestabilność mikrosatelitarną (*mismatch repair deficiency-high* – MSI-H). W grupie dMMR-MSI-H oszacowany odsetek przeżywalności wolnej od progresji po 24 miesiącach wyniósł 61,4% (95% CI 46,3–73,4) dla leczonych dostarlimabem i 15,7% (95% CI 7,2–27,0) w grupie placebo (HR progresji lub zgonu 0,28; 95% CI 0,16–0,50;  $p < 0,001$ ). W całej grupie przeżywalność wolna od progresji choroby po 24 miesiącach wyniosła 36,1% (95% CI 29,3–42,9) w grupie otrzymującej dostarlimab i 18,1% (95% CI 13,0–23,9) w grupie otrzymującej placebo (współczynnik ryzyka 0,64; 95% CI 0,51–0,80;  $p < 0,001$ ). Udział 24-miesięcznych całkowitych przeżyć wyniósł 71,3% (95% CI 64,5–77,1) w grupie otrzymującej dostarlimab i 56,0%

(95% CI 48,9–62,5) w grupie otrzymującej placebo (współczynnik ryzyka zgonu 0,64; 95% CI 0,46–0,87). Najczęstszymi działaniami niepożądanymi, które wystąpiły lub nasiliły się podczas leczenia, były nudności (53,9% chorych w grupie dostarlimabu i 45,9% chorych w grupie placebo), łysienie (53,5% i 50,0%) oraz zmęczenie (51,9% i 54,5%). Ciężkie i poważne zdarzenia niepożądane występowały częściej w grupie otrzymującej dostarlimab niż w grupie placebo.

**Wnioski.** Dostarlimab w skojarzeniu z chemioterapią opartą na karboplatynie i paklitakselu znamienne wydłużył przeżywalność wolną od progresji u chorych na pierwotnie zaawansowanego lub nawrotowego rakiem endometrium; znaczną korzyść z leczenia odniosły chore z grupy dMMR-MSI-H.

Magdalena Dróżka

Anna Kaczmarczyk

Anna Kowalczyk

Ewa Szutowicz-Zielińska