

NALIRIFOX versus nab-paclitaxel and gemcitabine in treatment-naïve patients with metastatic pancreatic ductal adenocarcinoma (NAPOLI 3): a randomised, open-label, phase 3 trial

Wainberg Z., Melisi D., Macarulla T. i wsp.

Lancet, 2023; 402: 1272–1281

Gruzołowy przewodowy rak trzustki (*pancreatic ductal adenocarcinoma* – PDAC) jest nadal jednym z nowotworów o największej śmiertelności, a możliwości jego leczenia są ograniczone. W badaniu NAPOLI 3 porównywano skuteczność i bezpieczeństwo chemioterapii według schematu NALIRIFOX w porównaniu z zastosowaniem nab-paklitakselu z gemcytabiną w pierwszej linii leczenia chorych na rozlanego PDAC (i wsp. *Lancet*, 2023; 402: 1272–1281 *Gruzołowy przewodowy rak trzustki (pancreatic ductal adenocarcinoma – PDAC) jest nadal jednym z nowotworów o największej śmiertelności, a możliwości jego leczenia są ograniczone. W badaniu NAPOLI 3 porównywano skuteczność i bezpieczeństwo chemioterapii według schematu NALIRIFOX w porównaniu z zastosowaniem nab-paklitakselu z gemcytabiną w pierwszej linii leczenia chorych na rozlanego PDAC (metastatic pancreatic ductal adenocarcinoma – mPDAC).*

Metody. Otwarte badanie kliniczne III fazy NAPOLI 3 przeprowadzono w 187 ośrodkach medycznych i akademickich w 18 krajach na całym świecie (w Europie, Ameryce Północnej, Ameryce Południowej, Azji i Australii). Chorych na mPDAC, w stanie sprawności ocenionym według kryteriów Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) jako 0 lub 1, przydzielono losowo (w stosunku 1:1) do stosowania chemioterapii z użyciem schematu NALIRIFOX (liposomalny iryrotekan 50 mg/m², oksaliplatyna 60 mg/m², leukoworyna 400 mg/m² i fluorouracyl 2400 mg/m², podawane sekwencyjnie w ciągłej infuzji dożylniej trwającej 46 godzin, w dniach 1. i 15. 28-dniowego cyklu) lub do przyjmowania nab-paklitakselu w dawce 125 mg/m² z gemcytabiną w dawce 1000 mg/m² (podawanych dożylnie, w dniach 1., 8. i 15. 28-dniowego cyklu). Podczas randomizacji chorych stratyfikowano według regionu geograficznego, stanu sprawności oraz obecności przerzutów w wątrobie. Pierwszorzędnym punktem końcowym było całkowite przeżycie w grupie zgodnej z zamiarem leczenia, ocenione po wystąpieniu co najmniej 543 zdarzeń w obu grupach. Bezpieczeństwo terapii oceniono u wszystkich chorych, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę leku.

Wyniki. Od 19 lutego 2020 roku do 17 sierpnia 2021 roku 770 chorych przydzielono losowo do leczenia (chemioterapia

zgodnie ze schematem NALIRIFOX u 383 chorych; nab-paklitaksel + gemcytabina u 387; mediana obserwacji wyniosła 16,1 miesiąca [IQR 13,4–019,1]). Mediana całkowitego przeżycia wyniosła 11,1 miesiąca (95% przedział ufności [*confidence interval* – CI] 10,0–12,1) w grupie otrzymujących NALIRIFOX w porównaniu z 9,2 miesiąca (8,3–10,6) w przypadku leczonych nab-paklitakselem z gemcytabiną (współczynnik ryzyka [*hazard ratio* – HR] 0,83; 95% CI 0,70–0,99; p = 0,036). Poważne działania niepożądane związane z leczeniem, w stopniu 3. lub wyższym, stwierdzono u 322 spośród 370 chorych (87%) otrzymujących NALIRIFOX oraz u 326 spośród 379 chorych (86%) stosujących nab-paklitaksel z gemcytabiną; w przypadku 14 chorych (2%) stwierdzono zgon związany z leczeniem: 6 w grupie otrzymującej NALIRIFOX i 8 (2%) w grupie otrzymującej nab-paklitaksel z gemcytabiną.

Wnioski. Chemioterapię według schematu NALIRIFOX można stosować w leczeniu pierwszej linii u chorych na mPDAC.

Atezolizumab for advanced alveolar soft part sarcoma

Chen A., Sharon E., O’Sullivan-Coynne G. i wsp.

N. Engl. J. Med., 2023; 389: 911–921

Pęcherzykowy mięsak tkanek miękkich (*alveolar soft part sarcoma alveolar soft part sarcoma* – ASPS) to rzadki nowotwór o złym rokowaniu; nie określono zasad jego leczenia. Ostatnio przedstawiono obiecującą odpowiedź na leczenie z użyciem inhibitorów punktów kontrolnych układu odpornościowego.

Metody. Przeprowadzono wieloośrodkowe jednoramienne badanie kliniczne II fazy, w którym oceniano zastosowanie atezolizumabu – przeciwciała przeciwko ligandowi programowanej śmierci typu 1 (PD-L1) – u dorosłych i dzieci chorych na zaawansowanego ASPS. Atezolizumab podawano dożylnie, w dawce 1200 mg (u chorych ≥18. roku życia) lub 15 mg/kg mc. z ograniczeniem do 1200 mg (u chorych <18. roku życia) co 21 dni. Punkty końcowe badania stanowiły: udział obiektywnych odpowiedzi na zastosowane leczenie, czas trwania odpowiedzi i przeżycie wolne od progresji zgodnie z kryteriami odpowiedzi na leczenie RECIST w wersji 1.1; badano także farmakodynamiczne biomarkery wieloetapowego działania leku.

Wyniki. Łącznie oceniono wyniki leczenia 52 chorych. Obiektywną odpowiedź zaobserwowano u 19 spośród nich (37%), w tym 1 całkowitą i 18 częściowych. Mediana czasu do uzyskania odpowiedzi wyniosła 3,6 miesiąca (zakres 2,1–19,1), mediana czasu trwania odpowiedzi wyniosła 24,7 miesiąca

(zakres 4,1–55,8), a mediana przeżycia wolnego od progresji 20,8 miesiąca. U 7 chorych przerwano leczenie po 2 latach, a ich odpowiedzi utrzymywały się do chwili zamknięcia danych. Nie odnotowano działań niepożądanych związanych z leczeniem 4. lub 5. stopnia. Odpowiedzi wystąpiły pomimo zróżnicowanej wyjściowej ekspresji receptora programowanej śmierci PD-1 i PD-L1.

Wnioski. Atezolizumab okazał się skuteczny w wywoływaniu trwałych odpowiedzi u około jednej trzeciej chorych na zaawansowanego ASPS.

Dabrafenib plus trametinib in pediatric glioma with *BRAF* V600 mutations

Bouffet E., Hansford J.R., Garré M.L. i wsp.

N. Engl. J. Med., 2023; 389: 1108–1120

Obecność mutacji V600E genu *BRAF* w glejaku wieku dziecięcego o niskim stopniu złośliwości jest związane z gorszą odpowiedzią na standardową chemioterapię. W poprzednich badaniach dabrafenib (zarówno w monoterapii, jak i w połączeniu z tramety nibem) był skuteczny w leczeniu dzieci z nawrotem glejaka o niskim stopniu złośliwości charakteryzującego się mutacją *BRAF*V600, co uzasadnia dalszą ocenę tego połączenia w leczeniu pierwszej linii.

Metody. W badaniu klinicznym II fazy dzieci chore na glejaka o niskim stopniu złośliwości z mutacją *BRAF* V600, zakwalifikowane do leczenia pierwszej linii, przydzielano losowo (w stosunku 2:1) do leczenia dabrafenibem z tramety nibem lub do standardowej chemioterapii (karboplatyna z winkrystyną). Pierwszorzędownym punktem końcowym była ogólna odpowiedź na leczenie (całkowita lub częściowa) oceniana przez niezależną komisję, na podstawie kryteriów odpowiedzi w neuroonkologii. Oceniano również korzyści kliniczne (całkowita lub częściowa odpowiedź lub stabilna choroba przez ≥ 24 tygodnie) oraz przeżycie wolne od progresji.

Wyniki. Łącznie poddano randomizacji 110 chorych (73 otrzymało dabrafenib z tramety nibem, a 37 poddano standardowej chemioterapii). Po obserwacji o medianie wynoszącej 18,9 miesiąca udział ogólnych odpowiedzi wyniósł 47% wśród leczonych dabrafenibem z tramety nibem oraz 11% wśród poddanych chemioterapii (HR 4,31; 95% CI 1,7–11,2; $p < 0,001$). Korzyść kliniczną uzyskano u 86% chorych leczonych dabrafenibem z tramety nibem i u 46% poddanych chemioterapii (HR 1,88; 95% CI 1,3–2,7). Mediana przeżycia wolnego od progresji choroby była znamienne dłuższa w przypadku leczonych dabrafenibem z tramety nibem w porównaniu z poddanymi chemioterapii (20,1 miesiąca vs 7,4 miesiąca; HR 0,31; 95% CI 0,17–0,55; $p < 0,001$). Działania niepożądane 3. lub wyższego stopnia wystąpiły u 47% chorych otrzymujących dabrafenib z tramety nibem i u 94% chorych poddanych chemioterapii.

Wnioski. Wśród dzieci chorych na glejaka o niskim stopniu złośliwości z mutacją *BRAF* V600, dabrafenib w połączeniu

z tramety nibem wiązał się ze znamienne większym odsetkiem odpowiedzi, dłuższym przeżyciem wolnym od progresji oraz lepszym profilem bezpieczeństwa w porównaniu ze standardową chemioterapią w leczeniu pierwszej linii.

Stereotactic ablative radiotherapy with or without immunotherapy for early-stage or isolated lung parenchymal recurrent node-negative non-small-cell lung cancer: an open-label, randomised, phase 2 trial

Chang J. H., Lin S., Dong W. i wsp.

Lancet, 2023; 402: 871–881

Stereotaktyczna radioterapia ablacyjna (*stereotactic ablative radiotherapy* – SABR) to standardowa metoda leczenia nieoperacyjnego, wczesnego niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP), aczkolwiek zdarzają się nawroty regionalne i/lub odległe. Immunoterapia zmniejsza częstość nawrotów nowotworu i poprawia przeżywalność u chorych na raka płuca w III stopniu zaawansowania po chemioradioterapii, ale jej przydatność w I i II stopniu jest niejasna. Przeprowadzono badanie kliniczne II fazy z randomizacją porównujące wyłączną SABR i SABR w połączeniu z immunoterapią (I-SABR) u chorych na NDRP we wczesnym stopniu zaawansowania.

Metody. Do otwartego badania klinicznego II fazy porównującego SABR z I-SABR, prowadzonego w trzech różnych szpitalach w Teksasie, w USA, włączono chorych w wieku co najmniej 18 lat z histopatologicznie potwierdzonym rozpoznaniem NDRP w stopniu zaawansowania IA–IB (rozmiar guza ≤ 4 cm, NOM0), IIA (rozmiar guza ≤ 5 cm, NOM0) lub IIB (rozmiar guza > 5 cm i ≤ 7 cm, NOM0) według ósmej wersji klasyfikacji TNM American Joint Committee on Cancer, a także chorych z izolowanym nawrotem (rozmiar guza ≤ 7 cm) NDRP w płucu (jakikolwiek T, jakikolwiek N, M0 przed zabiegiem operacyjnym lub chemioradioterapią). Chorych przydzielono losowo (w stosunku 1:1; z wykorzystaniem metody Pococka i Simona) do SABR stosowanej wyłącznie lub w połączeniu z czterema cyklami niwolumabu (480 mg, raz na 4 tygodnie, z pierwszą dawką w tym samym dniu co pierwsza frakcja SABR lub w ciągu 36 godzin po niej). Pierwszorzędownym punktem końcowym był udział 4-letnich przeżyć wolnych od zdarzeń (nawrót miejscowy, regionalny lub odległy; wystąpienie drugiego pierwotnego raka płuca lub zgon). Analizy przeprowadzono zarówno w grupie zgodnej z zamiarem leczenia (ITT), jak i w grupie leczonej zgodnie z protokołem.

Wyniki. Od 30 czerwca 2017 roku do 22 marca 2022 roku 156 chorych przydzielono losowo do leczenia. Ostatecznie u 141 spośród nich zastosowano przypisane leczenie. Po obserwacji o medianie wynoszącej 33 miesiące I-SABR znacząco zwiększyła częstość 4-letnich przeżyć wolnych od zdarzeń: z 53% (95% CI 42–67%) w grupie SABR do 77% (66–91%; w grupie leczonej zgodnie z protokołem współczynnik HR wyniósł 0,38; 95% CI 0,19–0,75; $p = 0,0056$; w grupie ITT uzyskano HR

0,42; 95% CI 0,22–0,80; $p = 0,0080$). Nie odnotowano ciężkich działań niepożądanych (stopnia 3. lub wyższego) związanych z SABR. Z kolei w grupie I-SABR u 10 chorych (15%) stwierdzono immunologiczne działania niepożądane stopnia 3. związane z niwolumabem; nie wystąpiło zapalenie płuc stopnia 3. ani toksyczność stopnia 4. lub wyższego.

Wnioski. Terapia łączona I-SABR znacząco zwiększyła częstość 4-letnich przeżyć wolnych od zdarzeń u chorych na wczesnego NDRP lub u chorych z nawrotem NDRP w płucu bez zajęcia węzłów chłonnych w porównaniu z leczeniem opartym wyłącznie na SABR, przy zachowaniu akceptowalnej toksyczności. I-SABR może stanowić opcję leczenia dla tej grupy chorych, ale wymaga to dalszego potwierdzenia w wielu obecnie trwających badaniach III fazy.

Anti-Epstein-Barr virus BNL2b for mass screening for nasopharyngeal cancer

Li T., Li F., Guo X. i wsp.

N. Engl. J. Med., 2023; 389: 808–819

Populacyjne badania przesiewowe pod kątem obecności DNA lub przeciwciał przeciwko wirusowi Epsteina-Barr (EBV) u osób bez objawów zakażenia tym wirusem poprawiły diagnostykę i przeżywalność chorych na raka nosowej części gardła. Jednak dodatnia wartość predykcyjna obecnych strategii badań przesiewowych jest niezadowalająca, nawet na obszarach, gdzie rak nosowej części gardła ma charakter endemiczny.

Metody. Zaprojektowano bibliotekę peptydów reprezentujących epitopy komórek B sekwencji kodujących EBV w celu określenia nowych surowiczych biomarkerów raka nosowej części gardła. Po retrospektywnym badaniu typu *case-control* zwalidowano skuteczność nowego biomarkera, przeciwciała anty-BNL2b (P85-Ab), w ramach dużego prospektywnego programu badań przesiewowych, i porównano ze standardową metodą przesiewową opartą na dwóch przeciwciałach (EBV antygen jądrowy 1 [EBNA1] – IgA i swoisty dla EBV wirusowy antygen kapsydowy [VCA] – IgA).

Wyniki. P85-Ab było najbardziej obiecującym biomarkerem do badań przesiewowych raka nosowej części gardła, charakteryzującym się wysoką czułością (94,4%; 95% CI 86,4–97,8) i swoistością (99,6%; 95% CI 97,8–99,9) w badaniu retrospektywnym. Wśród 24 852 uczestników prospektywnej kohorty stwierdzono 47 przypadków raka nosogardła (38 we wczesnym stadium). P85-Ab wykazało większą czułość niż metoda z dwoma przeciwciałami (97,9% vs 72,3%; stosunek 1,4 [95% CI 1,1–1,6]), wyższą swoistość (98,3% vs 97,0%; stosunek 1,01 [95% CI 1,01–1,02]) i wyższą dodatnią wartość predykcyjną (10,0% vs 4,3%; współczynnik 2,3 [95% CI 1,8–2,8]). Połączenie testu P85-Ab i metody z dwoma przeciwciałami znacząco zwiększyło dodatnią wartość predykcyjną do 44,6% (95% CI 33,8–55,9), przy czułości 70,2% (95% CI 56,0–81,4).

Wnioski. Wyniki badania sugerują, że P85-Ab jest obiecującym nowym biomarkerem do badań przesiewowych w kierunku

raka nosowej części gardła, charakteryzującym się większą czułością, swoistością i dodatnią wartością predykcyjną niż standardowo stosowane oznaczenie dwóch przeciwciał.

Mezigdomide plus dexamethasone in relapsed and refractory multiple myeloma

Richardson P.G., Trudel S., Popat R. i wsp.

N. Engl. J. Med., 2023; 389: 1009–1022

Pomimo istotnego postępu odnotowanego w leczeniu szpiczaka mnogiego, nadal pozostaje on chorobą nieuleczalną. Mezigdomid to nowy modulator kompleksu ligazy ubikwitynowej E3 i cereblonu. Wykazał on silne działanie antyproliferacyjne i przeciwnowotworowe w przedklinicznych badaniach na modelach szpiczaka mnogiego, również w opornych na lenalidomid i pomalidomid.

Metody. W badaniu I–II fazy chorym na nawrotowego i opornego na leczenie szpiczaka podawano doustnie mezigdomid w skojarzeniu z deksametazonem. Głównymi celami badania I fazy (grupa ze zwiększaniem dawki) była ocena bezpieczeństwa i farmakokinetyki oraz określenie dawki i schematu dawkowania do zastosowania w badaniu II fazy. W badaniu II fazy (grupa z rozszerzeniem dawki) cele obejmowały ocenę ogólnych odpowiedzi (odpowiedź częściowa lub lepsza), bezpieczeństwo i skuteczność mezigdomidu w połączeniu z deksametazonem w dawce i schemacie określonym w fazie I.

Wyniki. Do badania I fazy włączono ogółem 77 chorych. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi wpływającymi na ograniczenie dawki były neutropenia i gorączka neutropeniczna. Na podstawie wyników badań I fazy ustalono zalecaną dawkę mezigdomidu do użycia II fazy – wyniosła ona 1 mg raz na dobę w skojarzeniu z deksametazonem przez 21 dni, po których następowało 7 dni przerwy (28-dniowe cykle). W badaniu II fazy łącznie 101 chorych otrzymało dawkę określoną w I fazie; u wszystkich chorych stwierdzono oporność na 3 grupy leków; 30 spośród nich (30%) otrzymywało wcześniej antygen dojrzewania komórek B (anty-BCMA), a 40 (40%) chorowało na szpiczaka odosobnionego. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi (z których prawie wszystkie okazały się odwracalne) były: neutropenia (u 77% chorych) i zakażenie (u 65%; stopień 3. – 29%; stopień 4. – 6%). Nie stwierdzono nieoczekiwanych działań niepożądanych. Udział ogólnych odpowiedzi wyniósł 41% (95% CI 31–51), mediana czasu trwania odpowiedzi wyniosła 7,6 miesiąca (95% CI 5,4–9,5; dane nie są jeszcze dojrzałe), mediana przeżycia wolnego od progresji wyniosła 4,4 miesiąca (95% CI 3,0–5,5), a mediana okresu obserwacji 7,5 miesiąca (zakres 0,5–21,9).

Wnioski. Połączenie mezigdomidu i deksametazonu podawanych doustnie wykazało obiecującą skuteczność u chorych na opornego na leczenie szpiczaka mnogiego. Działania niepożądane związane z leczeniem obejmowały głównie mielotoksyczność.

Camrelizumab plus rivoceranib versus sorafenib as first-line therapy for unresectable hepatocellular carcinoma (CARES-310): a randomised, open-label, international phase 3 study

Qin S., Chan S.L., Gu S. i wsp.

Lancet, 2023; 10408: 1133–1146

Wykazano, że immunoterapia inhibitorami punktów kontrolnych układu odpornościowego w połączeniu z antyangiogenym inhibitorem kinazy tyrozynowej (TKI) wydłuża całkowite przeżycie chorych na zaawansowane guzy łite w porównaniu z wyłącznym leczeniem antyangiogenym, ale nie potwierdzono takiej zależności u chorych na raka wątrobowokomórkowego (*hepatocellular carcinoma* – HCC). Przeprowadzono badanie kliniczne porównujące skuteczność i bezpieczeństwo kamrelizumabu (przeciwciała anty-PD-1) w skojarzeniu z rywoceranibem (TKI ukierunkowanym na VEGFR2, znanym również jako apatynib) w porównaniu z sorafenibem w leczeniu pierwszej linii leczenia chorych na nieoperacyjnego HCC.

Metody. Otwarte międzynarodowe badanie III fazy CARES-310 przeprowadzono w 95 ośrodkach badawczych w 13 krajach i regionach na całym świecie. Chorych na nieoperacyjnego lub rozlanego HCC, niepoddanych wcześniej leczeniu ogólnoustrojowemu, przydzielono losowo (w stosunku 1:1) do leczenia kamrelizumabem (200 mg dożylnie co 2 tygodnie) w skojarzeniu z rywoceranibem (250 mg doustnie raz na dobę) lub do grupy otrzymującej sorafenib (400 mg doustnie dwa razy na dobę). Pierwszorzędownymi punktami końcowymi były: przeżycie wolne od progresji ocenione przez zaślepioną niezależną komisję (zgodnie z kryteriami RECIST v1.1) oraz przeżycie całkowite w grupie zgodnej z zamiarem leczenia. Bezpieczeństwo oceniano u wszystkich chorych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę badanych leków. Przedstawiono wyniki przeprowadzonej wcześniej analizy pierwotnej dotyczącej przeżycia wolnego od progresji oraz analizy pośredniej dotyczącej przeżycia całkowitego.

Wyniki. Od 28 czerwca 2019 roku do 24 marca 2021 roku przydzielono losowo 543 chorych – do grupy otrzymującej kamrelizumab z rywoceranibem włączono 272 osoby, a do leczenia sorafenibem 271 osób. W pierwotnej analizie przeżycia wolnego od progresji (10 maja 2021 r.) mediana czasu obserwacji wyniosła 7,8 miesiąca (IQR 4,1–10,6). Mediana czasu wolnego od progresji była znamienne dłuższa wśród leczonych kamrelizumabem z rywoceranibem w porównaniu z leczonymi sorafenibem (5,6 miesiąca [95% CI 5,5–6,3] w porównaniu z 3,7 miesiąca [2,8–3,7]; współczynnik ryzyka [HR] 0,52 [95% CI 0,41–0,65], jednostronne $p < 0,0001$). W cząstkowej analizie przeżycia całkowitego (8 lutego 2022) mediana czasu obserwacji wyniosła 14,5 miesiąca (IQR 9,1–18,7). Mediana całkowitego przeżycia była znamienne dłuższa w grupie leczonych kamrelizumabem z rywoceranibem w porównaniu z otrzymującymi sorafenib (22,1 miesiąca

[95% CI 19,1–27,2] vs 15,2 miesiąca [13,0–18,5]; HR 0,62 [95% CI 0,49–0,80], jednostronne $p < 0,0001$). Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi 3. lub 4. stopnia były nadciśnienie (u 102 spośród 272 chorych [38%] w grupie otrzymującej kamrelizumab w skojarzeniu z rywoceranibem w porównaniu z 40 spośród 269 chorych [15%] w grupie otrzymującej sorafenib), zespół erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej (33 [12%] vs 41 [15%]), podwyższone stężenie aminotransferazy asparaginianowej (45 [17%] vs 14 [5%]) i aminotransferazy alaninowej (35 [13%] vs 8 [3%]). Poważne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem zgłoszono u 66 chorych (24%) w grupie leczonej kamrelizumabem z rywoceranibem i u 16 chorych (6%) w grupie otrzymującej sorafenib. Zgon związany z leczeniem odnotowano w przypadku u 2 chorych: 1 w grupie otrzymującej kamrelizumab i rywoceranib (zespół niewydolności wielonarządowej) i 1 w grupie otrzymującej sorafenib (niewydolność oddechowa i krążeniowa).

Wnioski. Kamrelizumab w skojarzeniu z rywoceranibem znamienne wydłużył przeżycie wolne od progresji i przeżycie całkowite u chorych na nieoperacyjnego HCC w porównaniu z leczeniem opartym na sorafenibie; to połączenie stanowi nową skuteczną opcję leczenia pierwszej linii w tej grupie chorych.

Improved outcomes with enzalutamide in biochemically recurrent prostate cancer

Freedland S.J., Luz M.A., Giorgi U.D. i wsp.

N. Engl. J. Med., 2023; 389: 1453–1465

W przypadku chorych na raka gruczołu krokowego, u których dochodzi do wznowy biochemicznej wysokiego ryzyka, ryzyko progresji nowotworu jest większe niż u pozostałych. Nie określono dotąd skuteczności i bezpieczeństwa enzalutamidu w skojarzeniu z blokadą androgenów i wyłącznego leczenia enzalutamidem w porównaniu z blokadą androgenów.

Metody. Do badania III fazy włączono chorych na raka gruczołu krokowego, u których wystąpiła wznowa biochemiczna, a czas podwojenia stężenia antygenu swoistego dla stercza (*prostate-specific antigen* – PSA) wyniósł 9 miesięcy lub mniej. Chorych przydzielono losowo (w stosunku 1:1:1) do grupy otrzymującej enzalutamid (160 mg na dobę) i leuprolid co 12 tygodni (grupa leczenia skojarzonego), placebo i leuprolid (grupa otrzymująca sam leuprolid) lub wyłącznie enzalutamid w monoterapii (grupa monoterapii). Pierwszorzędownym punktem końcowym badania było przeżycie wolne od przerzutów, oceniane centralnie w niezależnym, zaślepionym, przeglądzie, w grupie stosującej leczenie skojarzone w porównaniu z grupą otrzymującą wyłącznie leuprolid. Kluczowym drugorzędownym punktem końcowym było przeżycie wolne od przerzutów w grupie leczonej wyłącznie enzalutamidem w porównaniu z grupą otrzymującą wyłącznie leuprolid. Innymi drugorzędownymi punktami końcowymi były wyniki zgłaszane przez chorych i bezpieczeństwo.

Wyniki. Spośród 1068 chorych 355 przydzielono losowo do grupy stosującej leczenie skojarzone, 358 do grupy otrzymującej wyłącznie leuprolid, a 355 do grupy przyjmującej wyłącznie enzalutamid. Mediana czasu obserwacji wyniosła 60,7 miesiąca. Udział 5-letnich przeżyć wolnych od przerzutów wyniósł: 87,3% (95% CI 83,0–90,6) w grupie otrzymującej leczenie skojarzone, 71,4% (95% CI 65,7–76,3) w grupie otrzymującej wyłącznie leuprolid i 80,0% (95% CI 75,0–84,1) w grupie leczonej wyłącznie enzalutamidem. Czas wolny od przerzutów był znamienne dłuższy dla otrzymujących enzalutamid w skojarzeniu z leuprolidem w porównaniu z leczonymi wyłącznie leuprolidem (HR dla przerzutów lub zgonu 0,42; 95% CI 0,30–0,61; $p < 0,001$) oraz wśród leczonych wyłącznie enzalutamidem w porównaniu z leczonymi wyłącznie leuprolidem (HR dla przerzutów lub zgonu 0,63; 95% CI 0,46–0,87; $p = 0,005$). Nie zaobserwowano żadnych nowych sygnałów dotyczących bezpieczeństwa ani znamienych różnic pomiędzy grupami w zakresie wskaźników jakości życia.

Wnioski. Udział przeżyć wolnych od przerzutów u chorych na raka gruczołu krokowego ze wznową biochemiczną był wyższy wśród leczonych enzalutamidem w skojarzeniu z leuprolidem w porównaniu z leczonymi wyłącznie leuprolidem. Monoterapia enzalutamidem była również skuteczniejsza niż wyłączone leczenie leuprolidem. Profil bezpieczeństwa enzalutamidu był zgodny z przedstawionym w poprzednich badaniach klinicznych, nie stwierdzono niekorzystnego wpływu leczenia na jakość życia.

Radiotherapy to regional nodes in early breast cancer: an individual patient data meta-analysis of 14 324 women in 16 trials

Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG)
Lancet, 2023; 402: 1991–2003

Od lat 80. XX wieku radioterapia stała się znacznie bardziej precyzyjna, co wiązało się ze zwiększeniem zarówno jej bezpieczeństwa, jak i skuteczności. U chorych na raka piersi radioterapia na obszar węzłów chłonnych ma na celu zmniejszenie ryzyka nawrotu i zgonu. Była oceniana w badaniach klinicznych z losowym doбором chorych, zarówno przed latami 80. XX wieku, jak i później. Celem badania była ocena wyników zastosowania radioterapii na obszar węzłów chłonnych w tych dwóch okresach.

Metody. W metaanalizie oceniono dane poszczególnych chorych z wszystkich badań z losowym doбором chorych, porównujących radioterapię na obszar regionalnych węzłów chłonnych z jej brakiem u chorych na wczesnego raka piersi (w tym jedno badanie dotyczące radioterapii na obszar węzłów chłonnych tylko u chorych na raka prawej piersi). Badania odnaleziono w wyniku regularnego systematycznego przeglądu baz danych przeprowadzonego przez EBCTCG, takich jak MEDLINE, Embase, Biblioteka Cochrane i streszczenia

konferencyjne. Uwzględniono badania, które rozpoczęły się przed 1 stycznia 2009 roku. Jediną systematyczną różnicą pomiędzy grupami leczenia było zastosowanie radioterapii na obszar węzłów chłonnych (piersiowych wewnętrznych, dołu nadobojczykowego, pachowych lub dowolnego połączenia tych obszarów). Pierwszorzędownym punktem końcowym był nawrót nowotworu w dowolnej lokalizacji, zgon z powodu raka piersi, zgon z innych przyczyn oraz ogólna umieralność. Dane były dostarczane przez badaczy i standaryzowane do formatu odpowiedniego do analizy. Streszczenie sformatowanych danych przesłano badaczom do weryfikacji. Analizy log-rank dostarczyły wskaźników względnego ryzyka (*relative risk* – RR) i przedziałów ufności dla pierwszego zdarzenia.

Wyniki. Znalezione 17 badań, spośród których w 16 dostępne były odpowiednie dane (14 324 chorych); dane z 1 badania (wykluczonego) były niedostępne (165 chorych). W 8 nowszych badaniach (12 167 chorych), które rozpoczęły się w latach 1989–2008, radioterapia obszaru węzłowego znamienne zmniejszyła częstość nawrotów (HR 0,88, 95% CI 0,81–0,95; $p = 0,0008$). Główny wynik dotyczył nawrotów odległych, ponieważ zgłoszono niewiele nawrotów w obszarze węzłów chłonnych. Radioterapia znacząco zmniejszyła też umieralność z powodu raka piersi (RR 0,87, 95% CI 0,80–0,94; $p = 0,0010$), bez znamienego wpływu na umieralność z innych przyczyn niż rak piersi (0,97, 0,84–1,11; $p = 0,63$), co skutkowało znamienne zmniejszoną ogólną umieralnością (0,90, 0,84–0,96; $p = 0,0022$). Oszacowane bezwzględne zmniejszenie umieralności z powodu raka piersi w ciągu 15 lat wyniosło 1,6% w przypadku chorych bez zajęcia pachowych węzłów chłonnych, 2,7% wśród chorych z 1–3 zajętych węzłów chłonnych pachowych oraz 4,5% u chorych z 4 lub więcej zajętych węzłami chłonnymi pachy. W ośmiu starszych badaniach (2157 chorych), które rozpoczęły się w latach 1961–78, radioterapia obszaru węzłowego miała niewielki wpływ na umieralność z powodu raka piersi (RR 1,04, 95% CI 0,91–1,20; $p = 0,55$), ale znamienne zwiększała umieralność z innych przyczyn (1,42, 1,18–1,71; $p = 0,00023$), głównie po 20. roku życia, oraz ogólną umieralność (1,17, 1,04–1,31; $p = 0,0067$).

Wnioski. Radioterapia obszaru węzłowego znamienne zmniejszyła umieralność z powodu raka piersi i ogólną umieralność w badaniach przeprowadzonych po latach 80., XX wieku, ale nie w starszych badaniach. Te przeciwstawne wyniki mogą odzwierciedlać postęp, jaki nastąpił w radioterapii od lat 80. XX wieku.

First-line selpercatinib or chemotherapy and pembrolizumab in RET fusion-positive NSCLC

Zhou C., Solomon B., Loong H. i wsp.
N. Engl. J. Med., 2023; 389: 1839–1850

Selperkatynib, silnie wybiórczy inhibitor RET, zdolny do przenikania do mózgu, wykazał skuteczność u chorych na

zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) z fuzją genu *RET* w badaniu I–II fazy bez randomizacji.

Metody. W badaniu klinicznym III fazy z losowym doбором chorych oceniono skuteczność i bezpieczeństwo selperkatynibu w leczeniu pierwszej linii w porównaniu ze standardowym leczeniem – chemioterapią zawierającą pochodną platyny, z pembrolizumabem lub bez – zgodnie z decyzją badacza. Pierwszorzędowym punktem końcowym był czas wolny od progresji, oceniany centralnie przez niezależną komisję, zarówno w grupie zgodnej z zamiarem leczenia pembrolizumabem (tj. chorzy, których planowano leczyć z użyciem pembrolizumabu w grupie kontrolnej), jak i w ogólnej grupie zgodnej z zamiarem leczenia. *Cross-over* z grupy kontrolnej do grupy selperkatynibu był dopuszczalny po stwierdzeniu progresji, ocenionej przez niezależną centralną komisję w trakcie stosowania standardowego leczenia.

Wyniki. Łącznie 212 chorych przydzielono losowo do grupy z zamiarem leczenia pembrolizumabem. W chwili zaplanowanej analizy skuteczności mediana czasu wolnego od progresji wyniosła 24,8 miesiąca (95% CI 16,9–nieokreślony) w grupie leczonej selperkatynibem i 11,2 miesiąca (95% CI 8,8–16,8) w grupie kontrolnej (HR dla progresji lub zgonu 0,46; 95% CI 0,31–0,70; $p < 0,001$). Udział obiektywnych odpowiedzi wyniósł 84% (95% CI 76–90) w grupie leczonych selperkatynibem i 65% (95% CI 54–75) w grupie kontrolnej. Współczynnik ryzyka zdarzenia związanego z progresją w ośrodkowym układzie nerwowym wyniósł 0,28 (95% CI 0,12–0,68). Wyniki skuteczności w ogólnej grupie zgodnej z zamiarem leczenia (261 chorych) były podobne do tych w grupie z zamiarem leczenia pembrolizumabem. Działania niepożądane, które wystąpiły przy stosowaniu selperkatynibu i standardowego leczenia, były zgodne z wcześniejszymi doniesieniami.

Wnioski. Leczenie selperkatynibem znamienne wydłużyło czas wolny od progresji w porównaniu z leczeniem opartym na chemioterapii zawierającej pochodne platyny z pembrolizumabem lub bez u chorych na zaawansowanego NDRP z fuzją genu *RET*.

Osimertinib with or without chemotherapy in *EGFR*-mutated advanced NSCLC

Planchard D., Jänne P., Cheng Y. i wsp.

N. Engl. J. Med., 2023; 389: 1935–1848

Ozymertynib to inhibitor kinazy tyrozynowej receptora dla naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR-TKI) trzeciej generacji, selektywny dla aktywujących mutacji *EGFR* oraz mutacji oporności T790M. Dane z badań wskazują, że jego połączenie z chemioterapią może przedłużyć korzyści z leczenia EGFR-TKI.

Metody. W międzynarodowym otwartym badaniu III fazy chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) z mutacjami w genie *EGFR* (delecja w eksonie 19. lub mutacja L858R), wcześniej nieleczonych z powodu zaawansowanego nowotworu, przydzielano losowo (w stosunku

1:1), do przyjmowania ozymertynibu (80 mg raz dziennie) w połączeniu z chemioterapią (pemetrekse [500 mg/m²] plus cisplatyna [75 mg/m²] lub karboplatyna [dawka dostosowana farmakologicznie]) albo do leczenia wyłącznie ozymertynibem (80 mg raz dziennie). Pierwszorzędowym punktem końcowym było przeżycie wolne od progresji według oceny badacza. Oceniano także odpowiedź na terapię i jej bezpieczeństwo.

Wyniki. Do leczenia przydzielono losowo łącznie 557 chorych. Przeżycie wolne od progresji według oceny badacza było znamienne dłuższe wśród otrzymujących ozymertynib w połączeniu z chemioterapią niż w grupie leczonej wyłącznie ozymertynibem (HR progresji lub zgonu 0,62; 95% CI 0,49–0,79; $p < 0,001$). Po 24 miesiącach żyło i było wolnych od progresji 57% (95% CI 50–63) chorych w grupie otrzymującej ozymertynib z chemioterapią i 41% (95% CI 35–47) w grupie leczonej wyłącznie ozymertynibem. Przeżycie wolne od progresji oceniane centralnie przez niezależną komisję było zgodne z analizą pierwotną (HR 0,62; 95% CI 0,48–0,80). Udział obiektywnych odpowiedzi (całkowitych lub częściowych) wyniósł 83% w grupie otrzymującej ozymertynib z chemioterapią i 76% w grupie leczonej wyłącznie ozymertynibem, mediana czasu trwania odpowiedzi wyniosła odpowiednio 24,0 miesiąca (95% CI 20,9–27,8) i 15,3 miesiąca (95% CI 12,7–19,4). Występowanie działań niepożądanych stopnia 3. lub wyższego z dowolnej przyczyny częściej stwierdzano u leczonych w sposób skojarzony w porównaniu z leczonymi wyłącznie ozymertynibem – wynik ten był skutkiem występowania znanych działań niepożądanych związanych z chemioterapią. Profil bezpieczeństwa ozymertynibu w połączeniu z pemetrekse-dem i pochodnymi platyny był zgodny z ustalonymi profilami poszczególnych leków.

Wnioski. Leczenie ozymertynibem w połączeniu z chemioterapią znamienne wydłużyło przeżycie wolne od progresji w leczeniu pierwszej linii u chorych na zaawansowanego NDRP z mutacją w genie *EGFR* w porównaniu z leczeniem wyłącznie ozymertynibem.

Sotorasib plus panitumumab in refractory colorectal cancer with mutated *KRAS*G12C

Fakih M., Salvatore L., Esaki T. i wsp.

N. Engl. J. Med., 2023; 389: 2125–2139

Mutacja *KRAS* G12C występuje u około 3–4% chorych na rozlanego raka jelita grubego. Leczenie wyłącznie inhibitorami *KRAS* G12C jest umiarkowanie skuteczne. Połączenie inhibitora *KRAS* G12C sotorasibu z panitumumabem, inhibitorem receptora naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR), może być bardziej efektywne

Metody. W wieloośrodkowym otwartym badaniu III fazy chorych na rozlanego raka jelita grubego opornego na chemioterapię, z mutacją *KRAS* G12C, którzy wcześniej nie otrzymali inhibitorów *KRAS* G12C, przydzielono do stosowania sotorasibu w dawce 960 mg raz dziennie w połączeniu z panitumumabem

(53 chorych), sotorasibu w dawce 240 mg raz dziennie w połączeniu z panitumumabem (53 chorych) lub do standardowego leczenia według wyboru badacza (triflurydyna–typiracyl lub regorafenib; 54 chorych). Pierwszorzędownym punktem końcowym był czas wolny od progresji, oceniany przez niezależną centralną komisję zgodnie z Kryteriami Oceny Odpowiedzi w Nowotworach Litych, wersja 1.1. Głównymi punktami końcowymi były także ogólne przeżycie i obiektywna odpowiedź na leczenie.

Wyniki. Po obserwacji o medianie wynoszącej 7,8 miesiąca (zakres 0,1–13,9), mediana czasu wolnego od progresji wyniosła 5,6 miesiąca (95% CI 4,2–6,3) i 3,9 miesiąca (95% CI 3,7–5,8) w grupach otrzymujących sotorasib w dawkach 960 mg i 240 mg w połączeniu z panitumumabem, w porównaniu z 2,2 miesiąca (95% CI 1,9–3,9) w grupie leczenia standardowego. Współczynnik ryzyka progresji lub zgonu w grupie otrzymującej sotorasib w dawce 960 mg w połączeniu z panitumumabem w porównaniu do standardowego leczenia wyniósł 0,49 (95% CI 0,30–0,80; $p = 0,006$), a współczynnik ryzyka w grupie otrzymującej sotorasib w dawce 240 mg w połączeniu z panitumumabem – 0,58 (95% CI 0,36–0,93; $p = 0,03$). Dane dotyczące ogólnego przeżycia nie są kompletne. Udział

obiektywnych odpowiedzi wyniósł odpowiednio 26,4% (95% CI 15,3–40,3), 5,7% (95% CI 1,2–15,7) i 0% (95% CI 0,0–6,6) w grupach otrzymujących sotorasib w dawkach 960 mg i 240 mg razem z panitumumabem oraz w grupie standardowego leczenia. Działania niepożądane związane z leczeniem stopnia 3. lub wyższego wystąpiły odpowiednio u 35,8%, 30,2% i 43,1% chorych. Działania niepożądane związane z toksycznością skórą i hipomagnezemia były najczęstszymi działaniami niepożądanymi obserwowanymi wśród leczonych sotorasibem w połączeniu z panitumumabem.

Wnioski. W badaniu klinicznym III fazy inhibitor KRAS G12C w połączeniu z inhibitorem EGFR u chorych na rozsialego raka jelita grubego opornego na chemioterapię obie dawki sotorasibu w połączeniu z panitumumabem wydłużyły czas wolny od progresji w porównaniu do standardowego leczenia. Działania niepożądane były zgodne z oczekiwaniami dla każdego z leków stosowanych osobno i prowadziły do niewielu przerw w leczeniu.

Anna Kowalczyk

Ewa Szutowicz

Magdalena Dróżka

Anna Laskowska

Paweł Szymański