

Monika Dudzisz-Śledź¹, Piotr Wysocki²

¹Klinika Nowotworów Tkanek Miękkich, Kości i Czerniaków, Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie

²Katedra i Klinika Onkologii, Collegium Medicum, Uniwersytet Jagielloński w Krakowie

Wybrane doniesienia literaturowe

ASCO GU 2019 — pembrolizumab + aksytynib w pierwszej linii leczenia zaawansowanego jasnokomórkowego raka nerki

Do badania III fazy zakwalifikowano 861 chorych na zaawansowanego (miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego) jasnokomórkowego raka nerki (ccRCC, *clear cell renal cell carcinoma*), którzy nie byli wcześniej leczeni systemowo. Chorych przydzielano losowo, w stosunku 1:1, do ramienia eksperymentalnego otrzymującego pembrolizumab 200 mg co 3 tygodnie (do 35 kursów) oraz aksytynib 5 mg *p.o.* 2 ×/d. (do progresji) lub do ramienia kontrolnego otrzymującego sunitynib 50 mg przez 4 tygodnie z następującą 2-tygodniową przerwą. Większość pacjentów (56%) należała do grupy pośredniego rokowania według *International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium* (IMDC), a do grup korzystnego i niekorzystnego rokowania należało odpowiednio 31% i 12% chorych. Po okresie obserwacji wynoszącym 12,8 miesiąca (mediana) w obu ramionach nie osiągnięto jeszcze mediany przeżycia całkowitego (OS, *overall survival*). Odsetek chorych żyjących po 12 miesiącach wynosił 89,9% (pembrolizumab + aksytynib) oraz 78,3% (sunitynib), a odsetek chorych żyjących po 18 miesiącach wynosił odpowiednio 82,3% i 72,1%. Zastosowanie terapii skojarzonej wiązało się ze znamienym zmniejszeniem względnego ryzyka zgonu w porównaniu z sunitynibem [hazard względny (HR, *hazard ratio*) = 0,53; $p < 0,0001$]. Mediana czasu przeżycia wolnego od progresji (PFS, *progression free survival*) wynosiła 15,1 miesiąca w ramieniu pembrolizumab + aksytynib oraz 11,1 miesiąca w ramieniu z sunitynibem, co przełożyło się na znamiennej redukcję ryzyka progresji lub zgonu o 31% (HR = 0,69; $p < 0,001$). Korzyści z zastosowania terapii skojarzonej w odniesieniu do OS i PFS obserwowano we wszystkich analizowanych podgrupach, niezależnie od kategorii rokowniczej czy ekspresji PD-L1. Odsetek objektywnych odpowiedzi był znamiennej wyższy

w ramieniu z terapią skojarzoną [59,3%; odsetek odpowiedzi całkowitej (CR, *complete response*) 5,8%] w porównaniu z ramieniem z sunitynibem (35,7%; CR 1,9%). Najczęstszymi działaniami niepożądanymi w obu ramionach były nadciśnienie tętnicze i biegunka. W ramieniu eksperymentalnym działania niepożądane prowadziły do zakończenia leczenia którymkolwiek z leków znacznie częściej (30,5%) w porównaniu z ramieniem leczonym sunitynibem (13,9%).

Komentarz

W żadnym wcześniejszym badaniu klinicznym w pierwszej linii leczenia, które obejmowało ogólną populację chorych na zaawansowanego ccRCC, nie wykazano znamiennej poprawy rokowania pacjentów. W przypadku niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem znamiennej poprawę OS zaobserwowano w populacji chorych o pośrednim i niekorzystnym rokowaniu, a w przypadku temsyrolimusu znamiennej wpływ na OS wykazano u chorych z niekorzystnym rokowaniem. Skojarzenie inhibitora kinaz tyrozynowych o działaniu antyangiogennym (aksytynib) z inhibitorem PD-1 (pembrolizumab) po raz pierwszy znamiennej poprawiło rokowanie chorych we wszystkich kategoriach rokowniczych. Znamiennej zmniejszeniu ryzyka zgonu towarzyszyło również znamiennej zmniejszenie ryzyka progresji i zgonu oraz znamiennej zwiększenie odsetka odpowiedzi. Korzyści te osiągnięto przy relatywnie niewielkim koszcie, działania niepożądane nie były bowiem znamiennej częstsze ani bardziej nasilone w porównaniu z sunitynibem, pomimo występowania typowych dla inhibitorów PD-1 toksyczności immunologicznych. Nie ulega wątpliwości, że skojarzenie pembrolizumabu z aksytynibem ustanawia nowy standard

leczenia pierwszej linii chorych na zaawansowanego, ccRCC. Obecnie trwa kilka innych badań klinicznych III fazy, które oceniają różne skojarzenia inhibitorów punktów kontrolnych z lekami o działaniu antyangiogennym, i jest bardzo prawdopodobne, że one również potwierdzą wyższość terapii skojarzonych nad monoterapią inhibitorem kinaz tyrozynowych w pierwszej linii leczenia zaawansowanego ccRCC.

ASCO GU 2019 — darolutamid w leczeniu chorych na nieprzerzutowego, opornego na kastrację raka gruczołu krokowego

Darolutamid jest inhibitorem receptora androgenowego nowej generacji o strukturze przestrzennej odmiennej od enzalutamidu oraz apalutamidu.

Do badania III fazy ARAMIS zakwalifikowano 1509 chorych na nieprzerzutowego raka gruczołu krokowego opornego na kastrację, z czasem podwojenia stężenia swoistego antygenu gruczołu krokowego (PSADT, *prostate specific antigen doubling time*) < 10 miesięcy. Chorych przydzielano losowo, w stosunku 2:1, do ramienia otrzymującego darolutamid w skojarzeniu z kastracją farmakologiczną (ADT, *androgen deprivation therapy*) lub placebo + ADT. Pierwszorzędnym punktem końcowym był czas przeżycia wolnego od przerzutów (MFS, *metastasis-free survival* — przerzuty lub zgon). W analizowanej populacji tylko około 5% chorych stosowało modulatory obrotu kostnego, a u prawie 70% chorych PSADT wynosił < 6 miesięcy. Po okresie obserwacji wynoszącym 17,9 miesiąca wykazano znamienne zmniejszenie ryzyka wystąpienia przerzutów w ramieniu otrzymującym darolutamid w porównaniu z placebo (HR = 0,41; p < 0,001) przy medianach MFS wynoszących odpowiednio 40,4 i 18,4 miesiąca. Również we wszystkich drugorzędowych punktach końcowych zaobserwowano znamienne przewagę darolutamidu w porównaniu z placebo: HR dla zgonu 0,71, p = 0,045 (nie osiągnięto median); HR dla progresji objawowej 0,65, p < 0,001; HR dla pierwszego powikłania kostnego 0,43, p = 0,01. Działania niepożądane występowały w obu ramionach z podobną częstością, również w odniesieniu do — typowych dla inhibitorów receptora androgenowego nowej generacji — zaburzeń funkcji ośrodkowego układu nerwowego. Dodatkowo, w obu ramionach zaobserwowano praktycznie identyczny odsetek chorych przerywających działanie z powodu toksyczności (około 8,8%). W zakresie wielu parametrów jakości życia wykazano znamienne różnice na korzyść ramienia z darolutamidem.

Komentarz

W badaniach III fazy wykazano już znamienne w porównaniu z placebo aktywność apalutamidu (SPARTAN) oraz enzalutamidu (PROSPER) w leczeniu

Źródła

1. Powles T, Plimack ER, Stus V, et al. Pembrolizumab (pembro) plus axitinib (axi) versus sunitinib as first-line therapy for locally advanced or metastatic renal cell carcinoma (mRCC): phase III KEYNOTE-426 study. *J Clin Oncol.* 2019; 37 (suppl 7S; abstr 543).
2. Rini BI, Plimack ER, Stus V, et al. Pembrolizumab plus axitinib versus sunitinib for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med.* 2019; 380: 1116–1127. DOI: 10.1056/NEJMoa1816714.

chorych na nieprzerzutowego raka gruczołu krokowego opornego na kastrację. W tym kontekście wyniki badania ARAMIS, oceniającego kolejny nieodwracalny inhibitor receptora androgenowego, nie stanowią zaskoczenia w odniesieniu do pierwszorzędnego punktu końcowego. Bardzo istotnych informacji dostarcza jednak ocena działań niepożądanych darolutamidu. W odróżnieniu od enzalutamidu i apalutamidu darolutamid — dzięki swojej budowie przestrzennej — nie przechodzi przez barierę krew–mózg, czego konsekwencją jest brak typowych dla nieodwracalnych inhibitorów receptora androgenowego neurologicznych działań niepożądanych. Dane wskazujące na korzystny wpływ darolutamidu na rokowanie chorych są jeszcze bardzo niedojrzałe i będą wymagały weryfikacji w późniejszym okresie, po osiągnięciu median OS w obu ramionach. Nie ulega wątpliwości, że pojawiły się trzy aktywne leki w leczeniu chorych na raka gruczołu krokowego opornego na kastrację, u których nie występują przerzuty w podstawowych badaniach obrazowych (scyntygrafia, tomografia komputerowa). Nie wiadomo jednak, czy tacy pacjenci w rzeczywistości istnieją, ponieważ nowe metody obrazowania, takie jak pozytonowa tomografia emisyjna z użyciem błonowego antygenu specyficznego dla prostaty (PET-PSMA, *positron emission tomography-prostate specific membrane antigen*), wskazują, że tylko 2–3% chorych spełniających kryteria badań SPARTAN, PROSPER czy ARAMIS rzeczywiście nie ma wykrywalnych przerzutów.

Źródła

1. Fizazi K, Shore N, Tammela TL, et al. Darolutamide in nonmetastatic, castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med.* 2019; 380: 1235–1246. DOI: 10.1056/NEJMoa1815671.
2. Fendler WP, Weber M, Irvani A, et al. PSMA-PET results in a nonmetastatic castration-resistant prostate cancer APSRTAN-like population that is negative by conventional imaging. 2018. 19 Kongres SUO (Society of Urologic Oncology), poster 202.
3. Smith MR, Saad F, Chowdhury S, et al. Apalutamide treatment and metastasis-free survival in prostate cancer. *N Engl J Med.* 2018; 378: 1408–1418. DOI: 10.1056/NEJMoa1715546.
4. Hussain M, Fizazi K, Saad F, et al. Enzalutamide in men with nonmetastatic, castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med.* 2018; 378: 2465–2474. DOI: 10.1056/NEJMoa1800536.