

Monika Dudzisz-Śledź<sup>1</sup>, Piotr Wysocki<sup>2</sup>

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

<sup>2</sup>Katedra i Klinika Onkologii, Collegium Medicum, Uniwersytet Jagielloński w Krakowie

## Wybrane doniesienia literaturowe

### ASCO 2019 — enzalutamid dodany do standardowej terapii poprawia rokowanie chorych na przerzutowego, wrażliwego na kastrację raka gruczołu krokowego w 1. linii leczenia

Celem badania III fazy ENZAMET była ocena korzyści z dodania enzalutamidu do standardowego leczenia 1. linii u chorych na uogólnionego, wrażliwego na kastrację raka gruczołu krokowego. Wstępnie badanie miało porównać enzalutamid skojarzony z depryzacją androgenową z klasyczną maksymalną blokadą androgenową (MAB, *maximal androgen blockade*). Po opublikowaniu wyników badania CHAARTED zmodyfikowano protokół, dopuszczając równoległe stosowanie chemioterapii opartej na docetakselu. Stosowanie docetakselu było jednym z kryteriów stratyfikacyjnych w badaniu. Do badania zakwalifikowano 1125 chorych, których przydzielano losowo w stosunku 1:1 do ramienia eksperymentalnego oraz kontrolnego. Zastosowanie enzalutamidu wiązało się ze znamiennej (33%) redukcją względnego ryzyka zgonu [hazard względny (HR, *hazard ratio*) = 0,67; 95-procentowy przedział ufności (CI, *confidence interval*) 0,52–0,86], a odsetki przeżyć 3-letnich wynosiły 80% (enzalutamid) i 72% (MAB). Enzalutamid pozwolił również na znamienne zmniejszenie względnego ryzyka progresji biochemicznej — o 61% (HR = 0,39; 95% CI 0,33–0,47) oraz klinicznej — o 60% (HR = 0,4; 95% CI 0,33–0,49). W ramieniu z enzalutamidem częściej odnotowywano działania niepożądane w stopniach G3/4, takie jak osłabienie, utrata przytomności, neutropenia, nadciśnienie tętnicze. W ramieniu z enzalutamidem częściej obserwowano neuropatię po zastosowaniu docetakselu niż w ramieniu kontrolnym.

#### Komentarz

W odróżnieniu od badań LATTITUDE i STAMPEDE oceniających korzyść z dodania octanu abirteronu do kastracji farmakologicznej, które prowadzono przed

erą stosowania docetakselu w 1. linii leczenia zaawansowanego wrażliwego na kastrację raka prostaty, badanie ENZAMET przeprowadzono w innych warunkach. Stosowanie docetakselu zostało dopuszczone praktycznie na samym początku badania i służyło dodatkowo jako czynnik stratyfikujący. Docetaksel zastosowano u około 45% chorych. Tak jak można było się spodziewać, dodanie silnego blokera receptora androgenowego pozwoliło uzyskać wyraźnie wyższe korzyści w porównaniu z klasyczną MAB. Jedną z ważniejszych kwestii w badaniu ENZAMET jest możliwość oceny korzyści klinicznych z zastosowania skojarzenia enzalutamidu z docetakselem. Analiza tej podgrupy (503 chorych) wskazuje, że dołączenie enzalutamidu do aktualnego standardu (ADT + docetaksel) nie przekłada się na poprawę czasu przeżycia całkowitego (HR = 0,9; 95% CI 0,62–1,31), w odróżnieniu od chorych nieotrzymujących docetakselu, u których obserwuje się znamiennej, 47-procentową redukcję względnego ryzyka zgonu (HR = 0,53; 95% CI 0,37–0,75). Powyższe dane wskazują, że docetaksel pozostaje standardowym lekiem w 1. linii leczenia masywnie rozsialego (zgodnie z kryteriami CHAARTED), wrażliwego na kastrację raka gruczołu krokowego, a nowoczesne leki hormonalne mogą być stosowane zamiast docetakselu, ale nie razem z tym lekiem.

#### Źródła

1. Davis ID, Martin AJ, Stockler MR, et al. Enzalutamide with standard first-line therapy in metastatic prostate cancer. *New Engl J Med*. 2019; doi: 10.1056/NEJMoa1903835.
2. Sweeney C, Martin AJ, Zielinski RR, et al. Overall survival (OS) results of a phase III randomized trial of standard-of-care therapy with or without enzalutamide for metastatic hormone-sensitive prostate cancer (mHSPC): ENZAMET (ANZUP 1304), an ANZUP-led international cooperative group trial. *J Clin Oncol*. 2019; 37 (suppl; abstr LBA2).

## ASCO 2019 — indukcyjna chemioterapia przed chemioradioterapią poprawia rokowanie chorych na raka nosogardła

Do badania III fazy przeprowadzonego w Azji (Chiny, Singapur) zakwalifikowano 480 chorych na miejscowo zaawansowanego raka nosogardła, których przydzielono losowo w stosunku 1:1 do ramienia eksperymentalnego [chemioterapia indukcyjna (trzy 21-dniowe cykle cisplatyna 80 mg/m<sup>2</sup> d. 1. + gemcytabina 1000 mg/m<sup>2</sup> d. 1., 8.), a następnie chemioradioterapia (standardowa radioterapia IMRT (*intensity modulated radiation therapy*) + 3 × cisplatyna 100 mg/m<sup>2</sup> co 3 tygodnie] lub kontrolnego (samodzielna chemioradioterapia). Pierwszorzędowym punktem końcowym był czas przeżycia wolny od nawrotu (RFS, *relapse free survival*), drugorzędowymi punktami końcowymi były m.in. czas przeżycia całkowitego (OS, *overall survival*) i bezpieczeństwo. Po okresie obserwacji wynoszącym 42,7 miesiąca odsetki 3-letnich przeżyć wolnych od nawrotu wynosiły 85,3% (chemioterapia indukcyjna) vs. 76,5% (ramię kontrolne), co przekładało się na prawie 50-procentową redukcję względnego ryzyka nawrotu (HR = 0,51; p = 0,001). Odsetek 3-letnich przeżyć całkowitych wyniósł 94,6% (chemioterapia indukcyjna) vs. 90,3% (kontrola), co przełożyło się na prawie 60-procentową redukcję względnego ryzyka zgonu (HR = 0,43; 95% CI 0,24–0,77). Wczesne działania niepożądane w stopniach nasilenia G3/4 były obserwowane częściej w ramieniu eksperymentalnym — 75,7% vs. 55,7% (ramię kontrolne), co było związane ze stosowanym leczeniem indukcyjnym (neutropenia, trombocytopenia, niedokrwistość, nudności i wymioty). Z kolei późne działania niepożądane w stopniach G3/4 obserwowano częściej w ramieniu kontrolnym — 11,4% vs. 9,2%.

### Komentarz

W leczeniu radykalnym nowotworów głowy i szyi od dawna nie obserwowano istotnego postępu. Co więcej, wysoka aktywność inhibitorów punktów kontrolnych układu immunologicznego w leczeniu zaawansowanych raków głowy i szyi nie została jeszcze potwierdzona w odniesieniu do raków nosogardła.

Radiochemioterapia jest bardzo aktywną strategią leczenia chorych na miejscowo zaawansowanego raka nosogardła, pozwalającą na uzyskanie wysokich wskaźników pełnego wyleczenia. Zastosowanie krótkiej chemioterapii indukcyjnej o znanym i relatywnie umiarkowanym profilu toksyczności pozwala znamienne poprawić rokowanie chorych. Redukcja względnego ryzyka zgonu o prawie 60% jest rzadko obserwowanym osiągnięciem, stwierdzanym ostatnio najczęściej w odniesieniu do bardzo efektywnych terapii ukierunkowanych molekularnie. W przypadku raka nosogardła okazało się, że znane od dekad leki cytotoksyczne, zastosowane w odpowiedni sposób, potrafią spowodować bardzo liczne korzyści. Leczenie indukcyjne chorych na miejscowo zaawansowanego raka nosogardła powinno się stać standardem praktyki klinicznej.

### Źródła

1. Zhang Y, Chen L, Hu GQ, et al. Gemcitabine and cisplatin induction chemotherapy in nasopharyngeal carcinoma. *New Engl J Med*. 2019; doi: 10.1056/NEJMoa1905287.
2. Ma J, Zhang Y, Sun Y, et al. Gemcitabine and cisplatin (GP) induction chemotherapy (IC) plus concurrent chemoradiotherapy (CCRT) versus CCRT alone in locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma (NPC): A phase 3, multicenter, randomized controlled trial. *J Clin Oncol*. 2019; 37 (suppl; abstr 6003).

## ASCO 2019 — skuteczność i bezpieczeństwo terapii skojarzonej niwolumabem z ipilimumabem u chorych na czerniaka z objawowymi przerzutami do mózgowia. Wyniki badania CheckMate 204

Podczas kongresu ASCO 2019 Hussein Abdul-Hasan Tawbi przedstawił wyniki badania CheckMate 204 w części poświęconej ocenie skuteczności i bezpieczeństwa terapii skojarzonej niwolumabem z ipilimumabem u chorych na czerniaka z przerzutami do mózgowia oraz zaktualizowane wyniki części poświęconej ocenie tego skojarzenia u chorych z przerzutami bezobjawowymi. Badanie CheckMate 204 (NCT02320058) to badanie kliniczne II fazy, w którym uczestniczyli chorzy na czerniaka z przerzutami do mózgowia (co najmniej 1 mierzalny,

wcześniej niepoddawany radioterapii przerzut). Chorzy byli włączani do dwóch podgrup: kohorty A, do której należały osoby bez objawów neurologicznych, nieprzyjmujące steroidów (kohorta chorych z bezobjawowymi przerzutami do mózgowia), lub kohorty B, do której należały osoby z objawami neurologicznymi, niezależnie od tego, czy otrzymywały steroid czy też nie. Chorzy z obu podgrup otrzymywali NIVO (niwolumab) w dawce 1 mg/kg mc. + IPI (ipilimumab) w dawce 3 mg/kg mc. co 3 tygodnie (4 podania), a następnie NIVO w dawce

3 mg/kg mc. co 2 tygodnie do wystąpienia progresji choroby lub toksyczności leczenia. Pierwszorzędownym punktem końcowym był wskaźnik korzyści klinicznej w ośrodkowym układzie nerwowym (CBR, *intracranial clinical benefit rate*; liczba chorych, którzy uzyskali odpowiedź częściową, całkowitą lub stabilizację choroby  $\geq 6$  miesięcy). W kohorcie A po okresie obserwacji trwającym 20,6 miesiąca CBR wyniósł 58,4%, w kohorcie B zaś po okresie obserwacji 5,2 miesiąca — 22,2%. Związane z leczeniem zdarzenia niepożądane w stopniu 3. i 4. obserwowano u 54% chorych w kohorcie A i u 56% chorych w kohorcie B. Związane z leczeniem zdarzenia niepożądane w stopniu 3. i 4. dotyczące układu nerwowego wystąpiły u — odpowiednio — 7 i 17% chorych.

## Komentarz

Przerzuty do mózgowia stanowią główną przyczynę zgonów chorych na czerniaka. U ponad połowy chorych na czerniaka w przebiegu choroby wystąpi co najmniej jeden przerzut do mózgowia. Mediana przeżycia tych chorych była historycznie mała, a ich leczenie jest szczególnie trudne, zwłaszcza w przypadku obecności objawów klinicznych. Metody postępowania mogą obejmować leczenie miejscowe, w tym radioterapię i leczenie neurochirurgiczne, oraz terapię systemową. U chorych bezobjawowych skuteczność i dobra toleran-

cja immunoterapii zostały udowodnione na podstawie opublikowanych wcześniej wyników badań klinicznych. W przypadku ipilimumabu wskaźnik odpowiedzi sięgał 16%, a w przypadku niwolumabu i pembrolizumabu — ok. 20%. W badaniu CheckMate 204 w grupie chorych bezobjawowych uzyskano dalszą znamienne poprawę wyników leczenia. W sytuacji dostępności terapii skojarzonej anty-PD-1 i anty-CTLA-4 (niwolumab z ipilimumabem) terapia dwulekowa powinna być leczeniem z wyboru u chorych w dobrym stanie ogólnym z bezobjawowymi przerzutami czerniaka do mózgowia. U chorych z przerzutami objawowymi wskaźnik odpowiedzi klinicznych wewnątrzczaszkowych również był istotny i wyniósł 16,7%.

## Źródła

1. Tawbi HA-H, Forsyth PAJ., Algazi AP et al. Efficacy and safety of the combination of nivolumab (NIVO) plus ipilimumab (IPI) in patients with symptomatic melanoma brain metastases (CheckMate 204). *J Clin Oncol.* 2017; 35 (suppl) 9507–9507, doi: 10.1200/JCO.2017.35.15\_suppl.9507.
2. Long GV, Atkinson V, Lo S, et al. Combination nivolumab and ipilimumab or nivolumab alone in melanoma brain metastases: a multicentre randomised phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2018; 19(5): 672–681, doi: 10.1016/S1470-2045(18)30139-6.
3. Tawbi HA, Forsyth PA, Algazi A, et al. Combined nivolumab and ipilimumab in melanoma metastatic to the brain. *N Engl J Med.* 2018; 379: 722–730, doi: 10.1056/NEJMoa1805453.
4. Rutkowski P, Kiprian D, Dudzisz-Śledź M. Management of brain metastases in melanoma. *Oncol Clin Pract.* 2019; 15, 1: 51–61.

## ASCO 2019 — wyniki odległej skuteczności terapii skojarzonej dabrafenibem z trametynibem u chorych na czerniaka w stadium nieoperacyjnym lub z przerzutami

Na kongresie ASCO 2019 Paul D. Nahan przedstawił wyniki analizy zbiorczej dwóch badań III fazy: COMBI-d (NCT01584648) i COMBI-v (NCT01597908). W badaniu COMBI-d chorzy byli leczeni dabrafenibem w dawce 150 mg 2 razy dziennie w skojarzeniu z trametynibem w dawce 2 mg raz dziennie (n = 211) lub dabrafenibem z placebo (n = 212). W badaniu COMBI-v chorzy otrzymywali dabrafenib w dawce 150 mg 2 razy dziennie w skojarzeniu z trametynibem w dawce 2 mg raz dziennie (n = 352) lub wemurafenib (n = 352). Pierwszorzędownymi punktami końcowymi były: w badaniu COMBI-d — czas wolny od progresji choroby (PFS, *progression free survival*), natomiast w badaniu COMBI-v — przeżycie całkowite (OS). Analizą zbiorczą objęto 563 chorych z medianą wieku 55 lat (zakres 18–91 lat), 57% stanowili mężczyźni, a 43% — kobiety. W momencie kwalifikacji do badań u 64% chorych choroba była w stadium zaawansowania M1c, u 19% w stadium M1b, u 13% M1a, u 3% chorych nie stwierdzono przerzutów

odległych (M0). Aktywność dehydrogenazy mleczanowej (LDH, *lactate dehydrogenase*) przy kwalifikacji do badań była w zakresie normy u 65% chorych. U około połowy chorych choroba obejmowała co najmniej trzy narządy. W grupie chorych leczonych dabrafenibem z trametynibem 5-letni wskaźnik PFS wyniósł 19% (95% CI 15–22%), a wskaźnik OS 34% (95% CI 30–38%). Spośród 561 chorych, u których przy kwalifikacji do badań stwierdzono chorobę mierzalną, u 19% zaobserwowano odpowiedź całkowitą, u 46% odpowiedź częściową i u 23% stabilizację. Wartość wskaźnika obiektywnych odpowiedzi (ORR, *objective response rate*) wyniosła 68% (n = 383; 95% CI 64–72%). W grupie chorych z prawidłową aktywnością LDH wskaźnik PFS wyniósł 25%, a OS 45% w porównaniu z — odpowiednio — 8% i 16% u chorych ze zwiększoną aktywnością LDH. U chorych z prawidłową aktywnością LDH i zajęciem mniej niż trzech narządów wskaźniki 5-letniego PFS i OS wyniosły odpowiednio 31% i 55%. Spośród 299 chorych, którzy

otrzymali kolejne linie leczenia po zakończeniu terapii dabrafenibem z trametynibem, 151 (51%) otrzymało terapię anti-CTLA-4 a 102 chorych leczenie anti-PD-1. Profil bezpieczeństwa terapii skojarzonej dabrafenibem z trametynibem był zgodny z wcześniej opisywanym, nie zaobserwowano nowych sygnałów dotyczących bezpieczeństwa. Nie raportowano zgonów związanych z leczeniem.

## Komentarz

Leczenie systemowe czerniaka w stadium nieoperacyjnym lub z przerzutami obejmuje terapię anti-BRAF (w skojarzeniu z inhibitorem MEK) u chorych z obecną mutacją *BRAF* oraz, niezależnie od statusu mutacji *BRAF*, immunoterapię przeciwciałami anti-PD-1 (niwolumab lub pembrolizumab), ewentualnie terapię ipilimumabem (przeciwciało anti-CTLA4 w monoterapii lub w skojarzeniu z anti-PD-1). Optymalna

sekwencja leczenia, zwłaszcza w przypadku obecności mutacji *BRAF*, nie jest obecnie określona. Zastosowanie terapii skojarzonej inhibitorami BRAF i MEK wiąże się z dużym odsetkiem odpowiedzi, co potwierdziły wyniki opublikowanej na kongresie ASCO 2019 analizy zbiorczej badań COMBI-v i COMBI-d, oraz szybką poprawą w zakresie objawów choroby. Leczenie przeciwciałami anti-PD-1 pozwala uzyskać mniejsze odsetki odpowiedzi, są one jednak często długotrwałe.

## Źródła

1. Nathan P, Robert C, Grob JJ, et al. Five-year analysis of dabrafenib plus trametinib in patients with BRAF V600-mutant unresectable or metastatic melanoma. *J Clin Oncol*. 2019; 37 (suppl; abstr 9507).
2. Schadendorf D, Long GV, Strojakovski D, et al. Three-year pooled analysis of factors associated with clinical outcomes across dabrafenib and trametinib combination therapy phase 3 randomised trials. *Eur J Cancer*. 2017; 82: 45–55.
3. Rutkowski P, Wysocki PJ, Nasierowska-Guttmejer A, et al. Czerniaki skóry. *Onkol Prakt Klin Edu* 2019; 5(1): 1–20.

## ASCO 2019 — olaparyb zmniejsza ryzyko progresji lub zgonu o 38% w porównaniu z chemioterapią u chorych na raka jajnika z germinálną mutacją *BRCA*. Wyniki badania III fazy SOLO3

Wyniki badania II fazy (NCT00628251) z zastosowaniem olaparybu w dawce 200 mg 2 razy dziennie (n = 32) lub 400 mg 2 razy dziennie (n = 32) w porównaniu z pegylowaną doksorubicyną (n = 33) u chorych na nawrotowego raka jajnika z mutacją germinálną *BRCA* (z nawrotem przed upływem 12 miesięcy po leczeniu schematem opartym na pochodnej platyny), opublikowane w 2011 roku, wskazały na potencjalną korzyść z zastosowania inhibitora polimerazy poli-ADP-rybozy (PARP, *poly ADP-ribose polymerase*) w tej grupie chorych. Zaskakujące były jednak wyniki wskazujące na skuteczność stosowania pegylowanej doksorubicyny, które okazały się dużo lepsze w porównaniu z wcześniej opublikowanymi danymi. Badanie SOLO3 miało na celu potwierdzenie wyników skuteczności olaparybu uzyskanych w badaniu II fazy. W badaniu SOLO3 chore były w sposób losowy — w stosunku 2:1 — przydzielane do grupy leczonej olaparybem w dawce 300 mg 2 razy dziennie lub do grupy otrzymującej chemioterapię wybraną przez badacza (paklitaksel 80 mg/m<sup>2</sup> w dniach 1., 8., 15. i 22. w cyklu 4-tygodniowym; topotekan w dawce 4 mg/m<sup>2</sup> w dniach 1., 8., i 15. w cyklu 4-tygodniowym; gemcytabina w dawce 1000 mg/m<sup>2</sup> w dniach 1., 8. i 15. w cyklu 4-tygodniowym lub pegylowana doksorubicyna w dawce 50 mg/m<sup>2</sup> w dniu 1. cyklu 4-tygodniowego) do wystąpienia progresji choroby. Stratyfikacja opierała się na schemacie chemioterapii wybranym przez badacza,

liczbie wcześniejszych linii leczenia (2–3 wobec ≥ 4) oraz czasie, jaki upłynął od zakończenia leczenia chemioterapią opartą na pochodnej platyny (6–12 wobec > 12 miesięcy). Pierwszorzędowym punktem końcowym był ORR, drugorzędowymi punktami końcowymi natomiast PFS i bezpieczeństwo. Do badania włączono 266 osób, z czego do grupy leczonej olaparybem 178 chorych, a do grupy leczonej chemioterapią 88 chorych (47 otrzymało doksorubicynę, 20 paklitaksel, 13 gemcytabinę, 8 topotekan). U 84% chorych stwierdzono przy kwalifikacji chorobę mierzalną. Wartość ORR wyniosła 72% w grupie leczonej olaparybem wobec 51% w grupie otrzymującej chemioterapię. Hazard względny dla PFS, oceniony przez niezależną komisję, wyniósł 0,62 [95% CI 0,43–0,91; p = 0,013; mediana 13,4 wobec 9,2 miesiąca (olaparyb wobec chemioterapii wybranej przez badacza)] oraz 0,49 w ocenie przeprowadzonej przez badaczy (95% CI 0,35–0,70; p < 0,001; mediana 13,2 wobec 8,5 miesiąca). Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi w grupie leczonej olaparybem były nudności (65% wobec 34% w grupie otrzymującej chemioterapię) oraz niedokrwistość (50% wobec 25%), a w grupie otrzymującej chemioterapię erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwa (36% wobec 1% w grupie leczonej olaparybem) i nudności. W grupie leczonej olaparybem ciężkie zdarzenia niepożądane wystąpiły u 24% chorych w porównaniu z 18% u chorych poddanych chemioterapii, zdarzenia

niepożądane prowadzące do zakończenia leczenia wystąpiły zaś odpowiednio u 7% i 20% chorych.

## Komentarz

Badanie SOLO3 to pierwsze badanie III fazy z losowym doбором chorych, w którym porównano skuteczność inhibitora PARP ze skutecznością chemioterapii innej niż oparta na pochodnej platyny, i czwarte pozytywne badanie II/III fazy u chorych na zaawansowanego raka jajnika. Stosowanie olaparybu w monoterapii u chorych na nawrotowego raka jajnika z obecną mutacją germinalną *BRCA* w badaniu SOLO3 pozwoliło na poprawę w zakresie ORR i PFS w porównaniu z chemioterapią (inną niż schematy oparte na pochodnej platyny). Należy sobie

jednak zadać pytanie, na ile poprawa w zakresie ORR i PFS stanowi rzeczywistą wartość kliniczną w kontekście wyraźnie wyższej toksyczności olaparybu w porównaniu z klasyczną chemioterapią. Niestety nie opublikowano danych dotyczących jakości życia chorych ani — tym bardziej — dotyczących czasu przeżycia całkowitego.

## Źródła

1. Penson RT, Valencia RV, Cibula D, et al. Olaparib monotherapy versus (vs) chemotherapy for germline BRCA-mutated (gBRCAm) platinum-sensitive relapsed ovarian cancer (PSR OC) patients (pts): Phase III SOLO3 trial. *J Clin Oncol*. 2019; 37 (suppl; abstr 5506).
2. Kaye SB, Lubinski J, Matulonis U, et al. Phase II, open-label, randomized, multicenter study comparing the efficacy and safety of olaparib, a poly (ADP-ribose) polymerase inhibitor, and pegylated liposomal doxorubicin in patients with BRCA1 or BRCA2 mutations and recurrent ovarian cancer. *J Clin Oncol*. 2012; 30(4): 372–379.