

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 2019 — wyniki ostatecznej analizy badania KEYNOTE-048 poświęconego ocenie skuteczności pembrolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią wobec samego pembrolizumabu wobec cetuksymabu w skojarzeniu z chemioterapią u chorych na płaskonabłonkowego raka głowy i szyi nawrotowego lub z przerzutami

Badanie KEYNOTE-048 to badanie III fazy poświęcone porównaniu skuteczności immunoterapii pembrolizumabem wobec leczenia pembrolizumabem w skojarzeniu z chemioterapią wobec chemioterapii z cetuksymabem w leczeniu 1. linii chorych na płaskonabłonkowego raka głowy i szyi nawrotowego lub z przerzutami (NCT02358031). Podczas ASCO 2019 opublikowano wyniki analizy ostatecznej tego badania, do którego włączono 882 chorych. Chorzy otrzymywali jeden z następujących schematów leczenia: pembrolizumab w dawce 200 mg co 3 tygodnie przez 24 miesiące (n = 301), pembrolizumab przez 24 miesiące wraz z 6 cyklami chemioterapii zawierającej cisplatynę w dawce 100 mg/m² lub karboplatynę AUC5 co 3 tygodnie w skojarzeniu z 5-fluorouracylem w dawce 1000 mg/m² przez 4 dni 21-dniowego cyklu (n = 281) bądź cetuksymab w dawce nasycającej 400 mg/m² a następnie 250 mg/m² raz w tygodniu z 6 kursami chemioterapii (n = 300) (schemat EXTREME). Leczenie pembrolizumabem w skojarzeniu z chemioterapią pozwoliło uzyskać medianę przeżycia całkowitego (OS, *overall survival*) 14,7 miesiąca w porównaniu z 11 miesiącami w przypadku leczenia chemioterapią skojarzoną z cetuksymabem u chorych z grupy PD-L CPS ≥ 20 (CPS — złożona skala: liczba komórek PD-L1-dodatnich, jak np. limfocyty, makrofagi, komórki nowotworowe, podzielona przez liczbę wszystkich komórek nowotworowych × 100). W grupie chorych CPS ≥ 1 mediana OS wyniosła 13,6 miesiąca w grupie leczonej pembrolizumabem z chemioterapią

wobec 10,4 miesiąca w grupie leczonej cetuksymabem z chemioterapią. Zdarzenia niepożądane w stopniu 3.–5. obserwowano u 54,7% chorych leczonych samym pembrolizumabem, u 85,1% chorych otrzymujących pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią oraz u 83,3% pacjentów otrzymujących cetuksymab z chemioterapią.

Komentarz

Wyniki badania KEYNOTE-048 wskazują na skuteczność i stosunkowo dobrą tolerancję leczenia pembrolizumabem w monoterapii oraz w skojarzeniu z chemioterapią (platyna + 5-fluorouracyl) u chorych na płaskonabłonkowego raka głowy i szyi w sytuacji nawrotu choroby lub wystąpienia przerzutów odległych. Na podstawie danych zaprezentowanych podczas ASCO 2019 terapia ta może się stać standardem postępowania w leczeniu 1. linii w tej grupie chorych.

Źródło

1. Rischin D, Harrington KJ, Greil R, et al. Protocol-specified final analysis of the phase 3 KEYNOTE-048 trial of pembrolizumab (pembro) as first-line therapy for recurrent/metastatic head and neck squamous cell carcinoma (R/M HNSCC). *J Clin Oncol*. 2019; 37 (suppl; abstr 6000).

ASCO 2019 — napromienianie całego mózgowia (WBRT) w ramach leczenia uzupełniającego po leczeniu miejscowym u chorych na czerniaka z 1–3 przerzutami do mózgowia

Napromienianie całego mózgowia (WBRT, *whole brain radiotherapy*) w ramach leczenia uzupełniającego po leczeniu miejscowym jest postępowaniem budzącym kontrowersje. Do badania III fazy włączono 215 chorych, spośród których 8 osób zostało wyłączonych, 107 przydzielono w sposób losowy do grupy poddanej obserwacji, a 100 poddano WBRT (NCT01503827). Średnia wieku chorych wynosiła 62 lata, 67% stanowili mężczyźni, u 61% chorych rozpoznano pojedynczy przerzut do mózgowia o średniej wielkości 2 cm, u 67% w momencie przydziału do grupy lecznej lub obserwowanej stwierdzano chorobę w lokalizacji pozaczaszkowej. Pierwszorzędowym punktem końcowym badania był czas do pojawienia się nowej zmiany odległej od zmiany lecznej pierwotnie (DIF, *distant intracranial failure*) po 12 miesiącach od losowego doboru do grupy poddanej WBRT lub obserwacji. Po 12 miesiącach obserwacji u 54 (50,5%) chorych poddanych obserwacji i 42 (42,0%) poddanych WBRT wystąpiło niepowodzenie leczenia, definiowane jako DIF [hazard względny (HR, *hazard ratio*) = 1,28; 95-procentowy przedział ufności (CI, *confidence interval*) 0,89–1,84]. Drugorzędowymi punktami końcowymi były niepowodzenia miejscowe (LF, *local failure*), OS oraz jakość życia chorych. Nie stwierdzono różnic pomiędzy grupami w zakresie niepowodzeń miejscowych ($p = 0,1$) oraz OS ($p = 0,861$). Nie odnotowano różnic

w zakresie jakości życia chorych. Nie zaobserwowano też różnic w zakresie zmian w funkcjach poznawczych.

Komentarz

Uzupełniająca radioterapia na obszar całego mózgowia po leczeniu miejscowym z powodu przerzutów do mózgowia od dawna pozostaje postępowaniem kontrowersyjnym. Omówione wyniki badania III fazy wskazują, że WBRT w ramach leczenia uzupełniającego po leczeniu miejscowym przerzutów czerniaka do ośrodkowego układu nerwowego nie poprawia wyników terapii. Napromienianie całego mózgowia powinno być zarezerwowane dla chorych, u których wykluczono możliwość leczenia miejscowego.

Źródła

1. Fogarty G, Dolven-Jacobsen K, Morton RL, et al. Phase 3 international trial of adjuvant whole brain radiotherapy (WBRT) or observation (Obs) following local treatment of 1–3 melanoma brain metastases (MBMs). *J Clin Oncol*. 2019; 37 (suppl; abstr 9500).
2. Rutkowski P, Kiprian D, Dudzisz-Śledź M, et al. Management of brain metastases in melanoma. *Oncol Clin Pract*. 2019; 15, 1: 51–61.

ASCO 2019 — prospektywna zbiorcza analiza wyników czterech badań z losowym doбором chorych, poświęconych ocenie czasu trwania leczenia uzupełniającego pooperacyjną chemioterapią opartą na oksaliplatinie u chorych na raka jelita grubego wysokiego ryzyka w II stadium zaawansowania

Podczas ASCO 2019 Timothy Iveson przedstawił wyniki wcześniej zaplanowanej prospektywnej analizy zbiorczej wyników leczenia chorych na raka jelita grubego wysokiego ryzyka w II stopniu zaawansowania z prowadzonych jednocześnie 4 badań III fazy (SCOT, TOSCA, ACHIEVE-2, HORG). Analizą objęto łącznie 3273 chorych, którzy otrzymywali uzupełniającą chemioterapię według schematu FOLFOX lub CAPOX przez 3 lub 6 miesięcy. Pierwszorzędowym punktem końcowym był czas wolny od choroby (DFS, *disease-free survival*). Analizą wstępną objęto 3273 chorych, spośród których 1254 otrzymywało chemioterapię według schematu FOLFOX, a 2019 według schematu CAPOX. Mediana obserwacji wyniosła 60,2 miesiąca, stwierdzono 552 nawrotów choroby. W grupie leczonej przez 3 miesiące obserwowano zdecydowanie mniej działań niepożądanych

w stopniu 3.–5. ($p < 0,0001$). Wskaźnik 5-letniego DFS wyniósł 80,7% w przypadku leczenia przez 3 miesiące oraz 84,0% w przypadku leczenia przez 6 miesięcy. Szacowany HR dla DFS wyniósł 1,18 (80% CI 1,05–1,31, $p = 0,404$). Dla schematu CAPOX HR wyniósł 1,02 (80% CI 0,88–1,17, $p = 0,087$), a dla FOLFOX 1,42 (80% CI 1,19–1,70, $p = 0,894$).

Komentarz

Wcześniej, na podstawie wyników badania przeprowadzonego przez IDEA, wykazano, że u większości chorych na raka jelita grubego w III stadium zaawansowania czas trwania leczenia uzupełniającego może zostać skrócony. Leczenie uzupełniające oparte na

oksalipiatynie nie jest jednak rekomendowaną opcją postępowania u chorych na raka jelita grubego w II stadium zaawansowania (cecha T4, usunięcie zbyt małej liczby węzłów, niski stopień zróżnicowania histologicznego nowotworu, zwężenie, perforacja, inwazja naczyń/okolonnerowa). W takiej populacji należy stosować leczenie oparte wyłącznie na fluoropiryminidynach. Niemniej jednak wyniki zaprezentowanej podczas ASCO analizy prospektywnej dotyczącej leczenia uzupełniającego chorych w II stadium zaawansowania są spójne z wynikami badania IDEA, prowadzonego u chorych na raka jelita grubego w III stopniu zaawansowania, w zakresie wykazania równoważnej skuteczności 3- i 6-miesięcznego schematu CAPOX i gorszej efektywności 3-miesięcz-

nego FOLFOX w porównaniu z 6-miesięczną terapią tym schematem.

Źródła

1. Iveson T, Sobrero AF, Yoshino T, et al. Prospective pooled analysis of four randomized trials investigating duration of adjuvant (adj) oxaliplatin-based therapy (3 vs 6 months {m}) for patients (pts) with high-risk stage II colorectal cancer (CC). *J Clin Oncol*. 2019; 37 (suppl; abstr 3501).
2. André T, Vernerey D, Mineur L, et al. Three Versus 6 Months of Oxaliplatin-Based Adjuvant Chemotherapy for Patients With Stage III Colon Cancer: Disease-Free Survival Results From a Randomized, Open-Label, International Duration Evaluation of Adjuvant (IDEA) France, Phase III Trial. *J Clin Oncol*. 2018; 20; 36(15): 1469–1477.

ASCO 2019 — przedłużone stosowanie letrozolu po hormonalnej terapii sekwencyjnej wydłuża DFS u chorych na raka piersi w okresie pomenopauzalnym — wyniki badania Włoskiej Grupy Mammella (GIM)

Przedłużone leczenie letrozolem po sekwencyjnej hormonoterapii u chorych na raka piersi w okresie pomenopauzalnym poprawia wyniki leczenia w zakresie DFS, co wykazali włoscy badacze z grupy GIM w badaniu GIM4 LEAD (*Gruppo Italiano Mammella 4 — Letrozole adjuvant therapy duration study*, NCT01064635). Wyniki tego badania zostały zaprezentowane podczas ASCO 2019 przez Lucia Del Mastro. Była to prospektywna analiza z losowym doborem chorych, prowadzona w wielu ośrodkach we Włoszech. Do badania włączono 2056 chorych, które zostały w sposób losowy w stosunku 1:1 przydzielone do grup otrzymujących letrozol przez 2–3 lata (grupa kontrolna) lub przez 5 lat (grupa otrzymująca leczenie przedłużone). Były to kobiety w okresie pomenopauzalnym leczone z powodu raka piersi w stadium I–III, bez nawrotu choroby po 2–3-letnim leczeniu uzupełniającym tamoksyfenem. Chore były poddawane obserwacji przez około 10 lat (zakres 8,6–11,4 roku). Pierwszorzędnym punktem końcowym badania był DFS. Na podstawie analizy wyników tego badania badacze stwierdzili, że szacowany wskaźnik 10-letniego DFS wyniósł 77% w grupie badanej w porównaniu z 74% w grupie kontrolnej (HR 0,84; 95% CI 0,69–1,03; $p = 0,09$). Analiza przeprowadzona w grupie 1891 chorych również wykazała, że szacowany wskaźnik 8-letnich DFS wyniósł 77% w grupie badanej w porównaniu z 72% w grupie kontrolnej. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych była

większa w grupie leczonej letrozolem po zakończeniu leczenia sekwencyjnego. Osteoporozę rozpoznano u 81 chorych (8%) otrzymujących letrozol przez 5 lat w porównaniu z 47 chorymi (5%), które otrzymywały letrozol przez 2–3 lata. Także złamania kości występowały częściej u chorych dłużej leczonych letrozolem — 9 wobec 5 chorych (1% wobec < 1%).

Komentarz

Badanie włoskiej grupy GIM wykazało, że przedłużone leczenie letrozolem (przez 5 lat) po 2–3-letnim leczeniu tamoksyfenem wiąże się z 19-procentowym zmniejszeniem ryzyka wystąpienia zdarzeń o charakterze nawrotu choroby inwazyjnej. W porównaniu z grupą kontrolną ($n = 1030$) w grupie otrzymującej letrozol przez dłuższy czas ($n = 1026$) zdecydowanie więcej chorych (43%) zakończyło leczenie przedwcześnie (w grupie kontrolnej było to 24%). Głównymi przyczynami zakończenia leczenia były toksyczność oraz zdarzenia związane z chorobą podstawową.

Źródło

1. Del Mastro L, Mansutti M, Bisagni G, et al. Benefit from letrozole as extended adjuvant therapy after sequential endocrine therapy: A randomized, phase III study of Gruppo Italiano Mammella (GIM). *J Clin Oncol*. 2019; 37 (suppl; abstr 504).

ASCO 2019 — skojarzenie rybocyklibu z hormonoterapią zniemiennie poprawia rokowanie chorych na zaawansowanego raka piersi przed menopauzą

Do badania III fazy MONALEESA-7 zakwalifikowano 672 chore z rozpoznaniem zaawansowanego (nieoperacyjnego lub uogólnionego) raka piersi, będące w okresie przed- lub okołomenopauzalnym. Chore otrzymujące hormonoterapię były losowo przydzielane do ramienia eksperymentalnego (rybocyklib) lub kontrolnego (placebo). Leczenie hormonalne obejmowało goserelinę w skojarzeniu z niesteroidowym inhibitorem aromatazy (495 chorych) lub tamoksyfenem (177 chorych), a wybór konkretnego leku był uzależniony od wcześniejszego leczenia uzupełniającego oraz preferencji pacjentek.

Ostateczną analizę przeżyć przeprowadzono po 42 miesiącach. W ramieniu z rybocyklibem nie osiągnięto mediany OS, a w ramieniu kontrolnym wynosiła ona 40,9 miesiąca. Mediana przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS, *progression-free survival*) wynosiła 23,8 miesiąca (rybocyklib) oraz 13 miesięcy (placebo) (HR = 0,55, $p < 0,0001$). Odsetek 3-letnich przeżyć całkowitych wynosił 71,9% (rybocyklib) wobec 64,9% (placebo). W grupie chorych otrzymujących inhibitor aromatazy zaobserwowano znamiennej redukcję względnego ryzyka zgonu o 30% (HR = 0,70; 95% CI 0,50–0,98), a szacowany odsetek przeżyć 3,5-letnich wynosił 69,7% (rybocyklib) oraz 43% (placebo). Z kolei w populacji otrzymującej tamoksyfen obserwowano nieznamienną redukcję względnego ryzyka zgonu o 21%, przy odsetkach przeżyć 3,5-letnich wynoszących 71,2% (rybocyklib) wobec 54,5% (placebo). Profil działań niepożądanych był typowy dla strategii opartych na skojarzeniu rybocyklibu z leczeniem hormonalnym.

Komentarz

Wprowadzenie inhibitorów CDK4/6 (CDK4/6i) w istotny sposób zmieniło podejście lekarzy i chorych

do hormonoterapii. Okazało się, że kojarząc CDK4/6i z inhibitorem aromatazy lub fulwestrantem, można uzyskać znamienne, istotne klinicznie wydłużenie PFS oraz zwiększenie odsetka obiektywnych odpowiedzi, przy akceptowalnym wzroście toksyczności. Pojawia się jednak pytanie, czy nie mamy do czynienia z przerostem oczekiwań co do rzeczywistej skuteczności CDK4/6i w przypadku agresywnych, hormonozależnych raków piersi. Nie ulega wątpliwości, że u chorych przed menopauzą raki piersi charakteryzują się częściej wyższym stopniem złośliwości, większym indeksem proliferacyjnym lub niższą ekspresją receptorów steroidowych. U takich chorych, z uogólnionym procesem nowotworowym, do tej pory częściej brano pod uwagę zastosowanie chemioterapii niż samodzielnej hormonoterapii. W badaniu MONALEESA-7 właśnie w takiej populacji chorych porównywano skojarzenie letrozolu + rybocyklib z samodzielną terapią letrozolem. Wyższość terapii skojarzonej okazała się bezdyskusyjna, co zaobserwowano również w kontekście OS. Gdy jednak spojrzeć się na wyniki badania MONALEESA-7 od drugiej strony, można zauważyć niepokojące zjawisko. W badaniu tym, w ramieniu eksperymentalnym i kontrolnym, ponad 30% chorych nie otrzymało leczenia drugiej linii. To znaczy, że co 3. chora w ściśle kontrolowanym badaniu nie była w stanie otrzymać kolejnej linii leczenia ze względu na pogorszenie stanu sprawności związane z progresją choroby.

Źródła

1. Im SA, Lu YS, Bardia A, et al. Overall survival with ribociclib plus endocrine therapy in breast cancer. *New Engl J Med*. 2019; doi: 10.1056/NEJMoa1903765.
2. Hurvitz SA, Im SA, Lu YS, et al. Phase III MONALEESA-7 trial of premenopausal patients with HR+/HER2- advanced breast cancer (ABC) treated with endocrine therapy ± ribociclib: Overall survival (OS) results. *J Clin Oncol*. 2019; 37 (suppl LBA1008).