

## Maciej Kawecki

Klinika Onkologii i Radioterapii, Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie

### Artykuł jest tłumaczeniem pracy:

Kawecki M. Current literature review. *Oncol Clin Pract* 2018; 15. DOI: 10.5603/OCP.2019.0032.

Należy cytować wersję pierwotną.

## Nowe możliwości leczenia chorych na raka jelita grubego z mutacją *BRAF V600E*

Wprowadzenie wielolekowych schematów chemioterapii oraz leków ukierunkowanych molekularnie doprowadziło do istotnej poprawy rokowania chorych na przerzutowego raka jelita grubego, przekładając się na osiąganie mediany przeżycia przekraczającej, w niektórych badaniach klinicznych, nawet 3 lata. Poprawa wyników odległych u większości chorych wyraźnie uwidoczniła gorsze rokowanie u chorych na nowotwory ze stwierdzoną obecnością mutacji *V600E* w genie *BRAF*, z medianą przeżycia nieznacznie przekraczającą 12 miesięcy w pierwszej linii leczenia. Opierając się na danych na temat skuteczności inhibitorów *BRAF* w leczeniu chorych na czerniaka z mutacją *V600E* w genie *BRAF*, podejmowano próby zastosowania tej grupy leków także w przypadku chorych na raka jelita grubego z mutacją *BRAF V600E*, jednak aktywność monoterapii anti-*BRAF* okazała się niewielka. Dopiero postęp w zrozumieniu molekularnych następstw mutacji *V600E* i indukcji wtórnej oporności na inhibitory *BRAF* poprzez aktywację szlaku sygnałowego MEK umożliwił skuteczne wykorzystanie mutacji *V600E* jako celu terapeutycznego także u chorych na raka jelita grubego. Opublikowane wstępne wyniki badania BAECON oceniającego wartość tej strategii sugerują istotną zmianę strategii leczenia chorych na raka jelita grubego z mutacją *BRAF V600E* poprzez stosowanie pierwszego w tej populacji schematu wielolekowego bez udziału klasycznych cytostatyków.

Badanie BEACON, którego wyniki zostały opublikowane 20 września 2019 w „*The New England Journal of Medicine*” przez Kopetz i wsp. [1], było randomizowanym, otwartym badaniem III fazy porównującym połączenie enkorafenibu (inhibitora *BRAF*) i cetuksymabu (przeciwciała anti-EGFR), z lub bez dodatku binimetynibu (inhibitora MEK), ze standardowym leczeniem drugiej linii, chemioterapią FOLFIRI z dodatkiem cetuksymabu. Do badania rekrutowano chorych na uogólnionego raka jelita grubego z obecną mutacją *BRAF V600E*, po niepowodzeniu jednej lub dwóch linii leczenia systemowego. Pierwszorzędnym punktem końcowym badania było przeżycie całkowite (OS, *overall survival*) w grupie otrzymującej triplet w porównaniu ze standar-

dową chemioterapią, z dodatkowym punktem końcowym porównującym odsetek odpowiedzi (RR, *response rate*). Istotne drugorzędowe punkty końcowe badania objęły, między innymi, porównanie OS w grupie otrzymującej dublet względem ramienia kontrolnego oraz porównanie przeżycia wolnego od progresji (PFS, *progression-free survival*) pomiędzy ramionami. Spośród 1677 chorych poddanych skriningowi do badania włączono łącznie 665 chorych, poddanych randomizacji w stosunku 1:1:1 do trzech ramion badania. Po medianie czasu obserwacji wynoszącej 7,8 miesiąca badanie spełniło założony pierwszorzędowy punkt końcowy. Mediana OS w grupie otrzymującej enkorafenib, binimetynib oraz cetuksymab wyniosła 9,0 miesiąca [95% przedział ufności (CI, *confidence interval*) 8,0–11,4] w porównaniu z 5,4 miesiąca (95% CI 4,8–6,6) w grupie poddanej standardowemu leczeniu, co odpowiada współczynnikowi ryzyka (HR, *hazard ratio*) wynoszącemu 0,52 (95% CI 0,39–0,70;  $p < 0,001$ ). Drugi z pierwszorzędowych punktów końcowych, odsetek odpowiedzi, także był istotnie lepszy w grupie otrzymującej triplet (26%; 95% CI 18–35) w porównaniu z ramieniem kontrolnym (2%; 95% CI 0–7) ( $p < 0,001$ ). Osiągnięte wyniki były podobne w większości analizowanych podgrup, z wyłączeniem mniejszej korzyści ze schematu eksperymentalnego u chorych leczonych w rejonie Ameryki Północnej. Wyniki w zakresie OS były lepsze od standardowego leczenia także w grupie chorych otrzymujących połączenie enkorafenibu z cetuksymabem, z OS wynoszącym 8,4 miesiąca (95% CI 7,5–11,0), co odpowiada HR 0,60 (95% CI 0,45–0,79;  $p < 0,001$ ), w porównaniu z ramieniem kontrolnym. Nieprzewidziane protokołem porównanie tripletu z dubletem leków ukierunkowanych molekularnie wykazało trend w kierunku lepszych wyników po leczeniu schematem trójlekowym (HR 0,79; 95% CI 0,59–1,06). Porównanie PFS także wskazuje na istotną korzyść z zastosowania zarówno tripletu (4,3 miesiąca; 95% CI 4,1–5,2), jak i dubletu leków ukierunkowanych (4,2 miesiąca; 95% CI 3,7–5,4), w porównaniu z ramieniem kontrolnym (1,5 miesiąca; 95% CI 1,5–1,7). Profil działań niepożądanych w przewidywalny sposób różnił się pomiędzy ramionami

badania, z nieco wyższym odsetkiem powikłań skórnych oraz ze strony przewodu pokarmowego w grupie otrzymującej schemat trójlekowy. Odsetek działań niepożądanych w stopniu 3. i wyższym wyniósł 58% w grupie otrzymującej triplet, 50% w grupie otrzymującej dublet oraz 61% w grupie poddanej chemioterapii. Odsetek działań niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia był podobny we wszystkich ramionach i wyniósł odpowiednio 7%, 8% i 11%. Także odsetek działań niepożądanych prowadzących do zgonu nie różnił się pomiędzy ramionami badania.

Istotne wydłużenie OS osiągnięte w badaniu BE-ACON, zarówno po zastosowaniu trzech, jak i dwóch leków ukierunkowanych molekularnie, można uznać za przełom w leczeniu chorych na raka jelita grubego z mutacją *BRAF V600E*. Jest to też pierwsze badanie dotyczące chorych na raka jelita grubego, w którym wykazano istotną korzyść kliniczną ze skojarzonego leczenia ukierunkowanego molekularnie przy akceptowalnym

profilu toksyczności. Na podstawie uzyskanych wyników skojarzenie enkorafenibu i cetuksymabu z dodatkiem binimetynibu należy rozważyć jako nowy standard leczenia w drugiej linii u chorych na raka jelita grubego z obecnością mutacji *V600E* w genie *BRAF*. Należy jednak zwrócić uwagę na istotną selekcję chorych (do badania włączono niecałe 40% chorych poddanych badaniu przesiewowemu), co może odzwierciedlać niekorzystny przebieg kliniczny w tej grupie chorych. Tradycyjnie już, jak w przypadku większości nowoczesnych leków ukierunkowanych molekularnie czy immunoterapii, jednym z najistotniejszych czynników ograniczających dostępność do leczenia może się okazać jego koszt związany ze stosowaniem nawet nie dwóch, a trzech leków ukierunkowanych molekularnie. Ostatecznie mogą zaistnieć trudności w ocenie efektywności kosztowej leczenia, zwłaszcza uwzględniając jedynie nieznacznie gorsze wyniki po stosowaniu schematu dwulekowego.

## Niwolumab i ipilimumab w leczeniu pierwszej linii chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca

Wprowadzenie inhibitorów punktów kontroli immunologicznej (CPIs, *immune check-point inhibitors*) stanowi prawdopodobnie największy postęp ostatniej dekady w leczeniu systemowym chorych na nowotwory lite. Obecnie wiadomo, że współczesna immunoterapia nie będzie uniwersalnym leczeniem we wszystkich rodzajach nowotworów litych, jednak standardy postępowania w takich nowotworach jak na przykład czerniak, rak nerki czy rak płuca uległy i ulegają rewolucyjnym zmianom. Korzyść z zastosowania CPIs w leczeniu chorych na raka płuca, choć numerycznie mniejsza od korzyści osiąganych w przypadku czerniaka czy raka nerki, ma największy wpływ na współczesną praktykę z uwagi na częstość występowania raków płuca. Uwzględniając obecne zalecenia, praktycznie wszyscy chorzy na niedrobnokomórkowego raka płuca, z wyłączeniem przypadków ze stwierdzonymi mutacjami aktywacyjnymi (*EGFR/ROS/ALK/BRAF*), powinni otrzymać CPIs w pierwszej linii leczenia, bądź w monoterapii (przy ekspresji PD-L1 > 50%), bądź w skojarzeniu z chemioterapią (przy ekspresji PD-L1 < 50%). Liczba publikacji cząstkowych bądź całkowitych wyników badań fazy III oceniających CPIs w ciągu ostatnich 2 lat jest przytłaczająca i można założyć, że obecne standardy postępowania ulegną w niedalekiej przyszłości dalszym modyfikacjom. Rola dwulekowego schematu chemioterapii opartego na pochodnych platyny, wieloletniego standardu postępowania w pierwszej linii leczenia chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca, już jest ograniczona, a w przyszłości może nawet ulec marginalizacji. Wskazuje na to

opublikowane niedawno badanie oceniające skuteczność połączenia niwolumabu z ipilimumabem w pierwszej linii leczenia chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca, rozszerzające możliwości zastosowania schematu bez udziału klasycznych cytostatyków także u chorych z ekspresją PD-L1 mniejszą niż 50%.

Wyniki wspomnianego badania zostały opublikowane 28 września 2019 roku w „The New England Journal of Medicine” przez Hellmann i wsp. [2]. Badanie CheckMate 277 było randomizowanym, otwartym badaniem III fazy oceniającym niwolumab samodzielnie oraz w skojarzeniu z ipilimumabem lub chemioterapią ze standardową dwulekową chemioterapią opartą na pochodnych platyny. Do badania kwalifikowano chorych z niedrobnokomórkowym rakiem płuca, zarówno płaskonabłonkowym, jak i gruczołowym, bez obecności mutacji aktywacyjnych *EGFR* oraz fuzji *ALK*. Zależnie do statusu ekspresji PD-L1 potwierdzonego centralnie (> 1% lub < 1%) chorzy byli poddawani randomizacji 1:1:1 do skojarzenia niwolumabu z ipilimumabem, niwolumabu w monoterapii lub standardowej chemioterapii (przy ekspresji PD-L1 > 1%) albo do skojarzenia niwolumabu z ipilimumabem, niwolumabu z chemioterapią lub standardowej chemioterapii (przy ekspresji PD-L1 < 1%). Pierwszorzędownym punktem końcowym badania było porównanie OS w grupie chorych z ekspresją PD-L1 > 1% pomiędzy otrzymującymi niwolumab z ipilimumabem oraz standardową chemioterapią (wyniki dotyczące drugiego pierwszorzędownego punktu końcowego — porównania PFS w grupie chorych

z obciążeniem nowotworu mutacjami [TMB, *tumor mutational burden*] równym lub większym niż 10 mutacji na megabazę — zostały opublikowane wcześniej [3]). Chorzy przydzieleni do skojarzenia niwolumabu z ipilimumabem otrzymywali niwolumab w dawce 3 mg/kg mc. co 2 tygodnie wraz z ipilimumabem 1 mg/kg mc. co 6 tygodni. Chorzy przydzieleni do monoterapii niwolumabem otrzymywali lek w niezmienniej dawce 240 mg co 2 tygodnie, natomiast chorzy przydzieleni do skojarzenia niwolumabu z chemioterapią otrzymywali niwolumab w dawce 360 mg co 3 tygodnie wraz z chemioterapią (do 4 cykli dwulekowego leczenia opartego na pochodnych platyny). Ramieniem kontrolnym w obu grupach była standardowa dwulekowa chemioterapia oparta na pochodnych platyny (dla chorych z rakiem gruczołowym: do 4 cykli cisplatyny lub karboplatyny z pemetreksemedem z możliwością kontynuowania pemetreksedu w ramach leczenia podtrzymującego; dla chorych z rakiem płaskonabłonkowym: do 4 cykli cisplatyny lub karboplatyny z gemcytabiną). Do badania włączono 1189 chorych z potwierdzoną ekspresją PD-L1 > 1% oraz 550 chorych z ekspresją PD-L1 < 1%. Po okresie obserwacji wynoszącym 29,3 miesiąca badanie spełniło swój założony pierwszorzędowy punkt końcowy w grupie z ekspresją PD-L1 > 1%, mediana OS u chorych otrzymujących niwolumab z ipilimumabem wyniosła 17,1 miesiąca (95% CI 15,0–20,1) względem 14,9 miesiąca (95% CI 12,7–16,7) w grupie otrzymującej chemioterapię ( $p = 0,007$ ). Współczynnik ryzyka (HR) dla zgonu wyniósł 0,79 (z 97,2% CI 0,65–0,96), przy czym w publikacji pokreślono konieczność interpretacji tego współczynnika z zastrzeżeniem przebiegu krzywych OS: początkowo korzystniejszych dla standardowej chemioterapii, następnie krzyżujących się z pogłębiającą się wraz z czasem korzyścią na rzecz kombinacji niwolumabu z ipilimumabem. Korzyść z podwójnej blokady immunologicznych punktów kontrolnych potwierdzono w większości analizowanych podgrup z wyłączeniem chorych z przerzutami do wątroby oraz chorych bez wywiadu palenia. Odsetek odpowiedzi wyniósł 35,9% w grupie chorych otrzymujących niwolumab z ipilimumabem oraz 30,0% w grupie chorych poddanych chemioterapii, przy czym mediana czasu trwania odpowiedzi wyniosła odpowiednio 23,2 miesiąca (95% CI 15,2–32,2) oraz 6,2 miesiąca (95% CI 5,6–7,4). Korzyść z zastosowania skojarzenia niwolumabu z ipilimumabem zaobserwowano także w populacji z ekspresją PD-L1 < 1% (założona wcześniej ocena opisowa), mediana OS wyniosła 17,2 miesiąca (95% CI 12,7–22,0) w grupie otrzymującej immunoterapię względem 12,2 miesiąca (95% CI 0,48–14,3) w grupie poddanej chemioterapii, z HR wynoszącym 0,62 (95% CI 0,48–0,78). Podobne wyniki dała opisowa analiza łączna populacji PD-L1 > 1% oraz PD-L1 < 1%: mediana OS wyniosła odpowiednio 17,1 miesiąca (95% CI 15,2–19,9) oraz 13,9

miesiąca (95% CI 12,2–15,1). Porównując połączenie niwolumabu z ipilimumabem z monoterapią niwolumabem, leczenie skojarzone skutkowało numerycznie lepszymi wynikami w zakresie odsetka przeżyć 2-letnich oraz mediany czasu trwania odpowiedzi, zarówno w populacji z ekspresją PD-L1 > 1%, jak i > 50%. Lepsze wyniki w zakresie odsetka przeżyć 2-letnich oraz mediany czasu trwania odpowiedzi osiągnięto także w ramieniu niwolumabu z ipilimumabem w porównaniu z ramieniem kojarzącym niwolumab z chemioterapią w populacji z ekspresją < 1%. W szczegółowej analizie oceniającej wpływ ekspresji PD-L1 oraz TMB na skuteczność leczenia nie wykazano, aby któryś z dwóch biomarkerów, lub ich kombinacja, selekcjonował grupę odnoszącą szczególną korzyść ze skojarzenia niwolumabu z ipilimumabem. Pomimo stwierdzenia — w uprzednio wspomnianej pracy [3] — związku pomiędzy TMB a długością mediany PFS wydaje się to nie przekładać na medianę OS. W zakresie bezpieczeństwa odsetek działań niepożądanych w stopniu 3. i wyższym był podobny pomiędzy ramieniem niwolumabu z ipilimumabem i ramieniem chemioterapii (odpowiednio 32,8% i 36,0%). Niemniej istotne działania niepożądane (24,5% vs. 13,9%), jak również działania niepożądane prowadzące do przerwania leczenia (18,1% vs. 9,1%) występowały istotnie częściej w grupie chorych otrzymujących niwolumab z ipilimumabem. Nie stwierdzono natomiast istotnych różnic w zakresie działań niepożądanych prowadzących do zgonu (1,4% w grupie leczenia skojarzonego względem 1,1% w grupie chemioterapii). Omawiana publikacja nie uwzględniała oceny jakości życia.

Wyniki badania CheckMate 227 wnoszą istotny wkład w określenie roli immunoterapii w leczeniu pierwszej linii chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca i rozszerzają możliwości stosowania leczenia systemowego pozbawionego klasycznych cytostatyków praktycznie na całą populację pacjentów. Co ciekawe, zwraca uwagę graniczna korzyść ze skojarzonej immunoterapii w grupie chorych z ekspresją PD-L1 w zakresie 1–49%. Wydaje się, że korzyść stwierdzona w populacji z ekspresją PD-L1 > 1% jest powodowana wynikami w podgrupie chorych z ekspresją > 50%. Podobne zjawisko obserwowano zresztą w badaniach dotyczących innych nowotworów litych. W praktyce być może to chorzy z ekspresją PD-L1 w zakresie 1–49% będą najlepszymi kandydatami do kojarzenia immunoterapii z chemioterapią. Innymi grupami odnoszącymi mniejszą korzyść z dwulekowej immunoterapii są chorzy z przerzutami do wątroby oraz bez wywiadu palenia, co może stanowić przesłanki do indywidualizacji leczenia. Jednocześnie badanie CheckMate 227 dostarcza istotne, choć negatywne, wyniki w zakresie wartości TMB jako markera predykcyjnego dla skuteczności immunoterapii. Idea zakładająca, że większa ilość mutacji genetycznych przekłada się na większą różnorodność w zakresie neo-

antygenów, co może ułatwić indukcję odpowiedzi na immunoterapię, nie przekłada się na korzyść w zakresie OS. Niestety, zaden z analizowanych w badaniu Check-Mate 227 biomarkerów nie umożliwia wyodrębnienia populacji odnoszącej szczególną korzyść ze skojarzonej immunoterapii. Zakładając wyjątkowo wysokie koszty leczenia dwoma CPIs, brak adekwatnego biomarkera stanowi istotną przeszkodę w szerokim zastosowaniu skojarzonej immunoterapii w praktyce klinicznej.

## Dowody na skuteczność kolejnych inhibitorów PARP w leczeniu chorych na raka jajnika

Leczenie chorych na raka jajnika stanowi istotne wyzwanie kliniczne, niezależnie od względnej wrażliwości tego nowotworu na chemioterapię opartą na pochodnych platyny, która umożliwia uzyskanie wielomiesięcznej kontroli choroby. Niestety, u większości chorych osiągających częściowe czy nawet całkowite odpowiedzi na zastosowaną chemioterapię wcześniej czy później dochodzi do nawrotu, z istotnie mniejszym prawdopodobieństwem uzyskania remisji przy ponownym zastosowaniu leczenia. Jedną ze strategii podejmowanych w celu poprawy wyników w tej grupie chorych jest zastosowanie inhibitorów PARP, enzymu zaangażowanego w naprawę jednoniciowych pęknięć DNA. Inhibicja PARP prowadzi do nagromadzenia się jednoniciowych pęknięć DNA, które w konsekwencji generują dwuniciowe uszkodzenia łańcucha DNA, prowadzące ostatecznie do śmierci komórki nowotworowej. Aktywność inhibitorów PARP jest szczególnie wyraźna w wypadku współistnienia uszkodzenia mechanizmów naprawy DNA, takich jak mutacja *BRCA1/2* lub obecność innych mechanizmów dysfunkcji naprawy homologicznej (HRD, *homologous-repair deficiency*). Strategia inhibicji PARP, początkowo opracowana jako leczenie kolejnego rzutu, sprawdziła się także jako leczenie podtrzymujące po chemioterapii indukcyjnej. O ile kilka inhibitorów PARP jest stosowanych w monoterapii jako leczenie kolejnego rzutu (olaparyb, rukaparyb, welyparyb), o tyle jedynym inhibitorem o udowodnionej skuteczności w leczeniu podtrzymującym był dotychczas olaparyb. Obecnie ta sytuacja ulega zmianie, czego dowodem są opublikowane niedawno wyniki dwóch badań III fazy oceniających leczenie podtrzymujące oraz leczenie indukcyjne i podtrzymujące z zastosowaniem kolejnych inhibitorów PARP.

W badaniu VELIA/GOG-3005, którego wyniki opublikowane zostały przez Coleman i wsp. [4] 28 sierpnia 2019 roku w „The New England Journal of Medicine”, oceniano welyparyb zastosowany jako dodatek do standardowej chemioterapii indukcyjnej pierwszej linii

Rosnące możliwości immunoterapii w pierwszej linii leczenia chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca stanowią prawdziwą rewolucję, zarówno w odniesieniu do chorych, jak i funkcjonowania systemów opieki medycznej. Wielkim wyzwaniem najbliższych lat, zwłaszcza w systemach chronicznie niedofinansowanych, będzie optymalizacja umożliwiająca osiągnięcie korzystnych wyników, przy akceptowalnym obciążeniu finansowym spowodowanym istotnymi kosztami immunoterapii.

opartej na karboplatynie i paklitakselu, a następnie kontynuowany jako leczenie podtrzymujące. Do tego podwójnie zaślepionego, randomizowanego badania III fazy rekrutowano chore z rozpoznaniem nisko zróżnicowanego raka surowiczego jajnika, jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej, niepoddane wcześniejszemu leczeniu systemowemu, w III lub IV stopniu zaawansowania według FIGO (*International Federation of Gynecology and Obstetrics*), niezależnie od statusu genów *BRCA1/2* oraz HDR. Welyparyb stosowany był w dawce doustnej 150 mg dwa razy na dobę w trakcie chemioterapii, a następnie 300 mg dwa razy na dobę z możliwością eskalacji do 400 mg dwa razy na dobę w ramach leczenia podtrzymującego. Chore poddawano randomizacji w stosunku 1:1:1 do ramienia welyparybu stosowanego w trakcie leczenia indukcyjnego i następnie podtrzymującego, ramienia welyparybu stosowanego w połączeniu z chemioterapią w trakcie leczenia indukcyjnego i następnie podtrzymującego podawania placebo oraz ramienia kontrolnego z zastosowaniem placebo zarówno w fazie indukcji, jak i podtrzymującej. Pierwszorzędowym punktem końcowym badania było porównanie PFS pomiędzy grupą otrzymującą leczenie indukcyjne oraz podtrzymujące welyparybem a grupą kontrolną, oceniane hierarchicznie najpierw w grupie chorych z potwierdzoną mutacją genów *BRCA*, następnie w grupie z obecnością HDR oraz ostatecznie w populacji *intention-to-treat* (ITT). Jednym z kluczowych drugorzędowych punktów końcowych było przeżycie całkowite. Do badania włączono łącznie 1140 chore, spośród których u 298 (26%) stwierdzono mutację *BRCA* (u 19% mutacje germinalne, u 7% mutacje w obrębie tkanki nowotworowej), a u 627 (55%) potwierdzono status HDR. Po medianie czasu obserwacji wynoszącej 28 miesięcy badanie spełniło swój pierwszorzędowy punkt końcowy w zakresie PFS we wszystkich analizowanych grupach. W kohorcie *BRCA* mediana PFS wyniosła 34,7 miesiąca w grupie otrzymującej leczenie indukcyjne i podtrzymujące welyparybem w porównaniu z 22,0

miesiącami w grupie otrzymującej placebo (HR dla progresji lub zgonu 0,44; 95% CI 0,28–0,68;  $p < 0,001$ ), w kohorcie HDR mediana PFS wyniosła, odpowiednio, 31,9 miesiąca względem 20,5 miesiąca (HR 0,57; 95% CI 0,43–0,76;  $p < 0,001$ ), a w kohorcie ITT, odpowiednio, 23,5 miesiąca względem 17,3 miesiąca (HR 0,68; 95% CI 0,56–0,83;  $p < 0,001$ ). Uzyskany efekt był widoczny w większości analizowanych podgrup z wyjątkiem subpopulacji z makroskopowo niedoszczętną cytoredukcją, w której nie zaobserwowano korzyści z leczenia weliparybem w zakresie PFS. W grupie chorych bez potwierdzenia statusu HDR korzyść z weliparybu była także mniejsza, choć obecna, w porównaniu z grupą HDR oraz BRCA. Z powodu braku dojrzałych danych analiza w zakresie OS była niemożliwa. W zakresie bezpieczeństwa stwierdzono nieznacznie częstsze występowanie działań niepożądanych w grupie otrzymującej indukację oraz leczenie podtrzymujące weliparybem (88% chorych względem 77% w grupie placebo), chociaż nie przełożyło się to na mniejszą intensywność chemioterapii. Działaniem niepożądanym istotnie częściej występującym w grupie otrzymującej weliparyb była trombocytopenia. Wśród chorych leczonych weliparybem stwierdzono jeden przypadek zespołu mielodysplastycznego oraz jeden przypadek ostrej białaczki szpikowej, co wydaje się odpowiadać ryzyku przypisywanemu także innym inhibitorom PARP. W ocenie jakości życia nie stwierdzono istotnych różnic pomiędzy ramionami badania.

Drugim ze wspomnianych badań jest opublikowane przez González-Martín i wsp. [5] 28 września 2019 roku w „The New England Journal of Medicine” badanie PRIMA/ENGOT-OV26/GOG-3012. Było to randomizowane, podwójnie zaślepione badanie III fazy oceniające skuteczność niraparybu, kolejnego inhibitora PARP, w porównaniu z placebo u chorych z rakiem jajnika, jajowodu oraz otrzewnej w stadium FIGO III–IV, u których uzyskano odpowiedź (CR lub PR) przy zastosowaniu chemioterapii indukcyjnej. Chore poddawano randomizacji w stosunku 2:1 do niraparybu (stosowanego raz dziennie w dawce 300 mg, chociaż w trakcie badania dopuszczono indywidualizację dawki początkowej i rozpoczęcie leczenia od 200 mg na dobę dla chorych ważących mniej niż 77 kg lub z małopłytk-

kowością poniżej 150 tys. płytek na  $\text{mm}^3$ ) w przeciągu 12 tygodni od zakończenia chemioterapii indukcyjnej. Pierwszorzędownym punktem końcowym badania było PFS oceniane hierarchicznie najpierw w populacji z potwierdzonym HDR, a następnie w populacji ogólnej. Jednym z kluczowych punktów końcowych była ocena przeżycia całkowitego. Do badania włączono łącznie 733 chore. Po medianie czasu obserwacji wynoszącej 13,8 miesiąca badanie spełniło założony punkt końcowy. W kohorcie HDR mediana PFS osiągnęła 21,9 miesiąca u chorych otrzymujących niraparyb względem 10,4 miesiąca u chorych otrzymujących placebo (HR dla progresji lub zgonu 0,43; 95% CI 0,31–0,59;  $p < 0,001$ ), natomiast w populacji ogólnej było to, odpowiednio, 13,8 miesiąca względem 9,2 miesiąca (HR 0,62; 95% CI 0,50–0,76;  $p < 0,001$ ). Osiągnięty efekt był widoczny we wszystkich analizowanych podgrupach. Na dzień analizy wyniki w zakresie OS były niedostatecznie dojrzałe (niecałe 11% zdarzeń), niemniej zgodnie z protokołem wykonano analizę OS. Odsetek przeżyć 2-letnich wyniósł 84% w ramieniu niraparybu w porównaniu z 77% w ramieniu placebo, co opowiada HR 0,61 (95% CI 0,27–1,39; nieistotne statystycznie). Najczęstszymi działaniami niepożądanymi związanymi z zastosowaniem niraparybu były niedokrwistość, trombocytopenia oraz neutropenia. Łącznie działania niepożądane w stopniu 3. oraz większym wystąpiły u 70,5% chorych otrzymujących niraparyb oraz 18,9% chorych otrzymujących placebo. Redukcji dawek niraparybu wymagało 70,9% chorych względem 8,2% chorych otrzymujących placebo, a działania niepożądane prowadziły do przerwania leczenia u odpowiednio 12% oraz 2,5% chorych. Ocena jakości życia nie wykazała różnic pomiędzy badanymi ramionami.

Omówione wyniki dwóch badań oceniających skuteczność inhibitorów PARP poszerzają dostępne metody leczenia chorych na raka jajnika, potwierdzając potencjał tej grupy leków na wcześniejszym etapie leczenia. Różnice pomiędzy konkretnymi lekami oraz konstrukcją badań, choć utrudniają bezpośrednie porównanie, potencjalnie umożliwiają indywidualizację postępowania i wybór metody zależnie od profilu czynników ryzyka, stanu i preferencji chorych. W tym przypadku różnorodność wyboru wydaje się więcej niż wskazana.

## Piśmiennictwo

1. Kopetz S, Grothey A, Yaeger R, et al. Encorafenib, binimetinib, and cetuximab in BRAF V600E-mutated colorectal cancer. *N Engl J Med.* 2019; 381(17): 1632–1643, doi: [10.1056/nejmoa1908075](https://doi.org/10.1056/nejmoa1908075).
2. Hellmann M, Paz-Ares L, Caro RB, et al. Nivolumab plus ipilimumab in advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2019, doi: [10.1056/nejmoa1910231](https://doi.org/10.1056/nejmoa1910231).
3. Hellmann MD, Ciuleanu TE, Pluzanski A, et al. Nivolumab plus ipilimumab in lung cancer with a high tumor mutational burden. *N Engl J Med.* 2018; 378(22): 2093–2104, doi: [10.1056/NEJMoa1801946](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1801946), indexed in Pubmed: [29658845](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29658845/).
4. Coleman R, Fleming G, Brady M, et al. Veliparib with first-line chemotherapy and as maintenance therapy in ovarian cancer. *N Engl J Med.* 2019, doi: [10.1056/nejmoa1909707](https://doi.org/10.1056/nejmoa1909707).
5. González-Martín A, Pothuri B, Vergote I, et al. Niraparib in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer. *N Engl J Med.* 2019, doi: [10.1056/nejmoa1910962](https://doi.org/10.1056/nejmoa1910962).