

### Radiation plus procarbazine, CCNU and vincristine in low-grade glioma

Buckner JC, Shaw EG, Pugh SL i wsp.

*N Engl J Med* 2016; 374: 1344–1355

Glejaki 2. stopnia występują najczęściej u młodych dorosłych, powodując pogorszenie funkcji neurologicznych i przedwczesny zgon. W porównaniu z wyłączną radioterapią wczesne wyniki niniejszego badania wykazały wydłużenie czasu do progresji bez wydłużenia czasu całkowitego przeżycia po zastosowaniu po radioterapii procarbazy, lomustyny (CCNU) i winkrystyny. Wyniki przedstawiono po dłuższym czasie obserwacji.

**Metody.** Do badania włączono chorych na gwiaździaka, skąpodrzewiako-gwiaździaka lub skąpodrzewiaka 2. stopnia poniżej 40 roku życia poddanych nieradykalnemu zabiegowi operacyjnemu bądź biopsji lub chorych w wieku  $\geq 40$  lat poddanych biopsji lub jakiegokolwiek resekcji. Chorych poddano stratyfikacji względem wieku, cech histologicznych, stanu sprawności wg Karnofsky'ego i obecności wzmocnienia kontrastowego w badaniach obrazowych wykonanych przed zabiegiem operacyjnym. Chorych przydzielano losowo do radioterapii lub do radioterapii z 6 cyklami uzupełniającej chemioterapii.

**Wyniki.** Od 1998 do 2002 roku do badania włączono 251 chorych. Mediana czasu obserwacji wyniosła 11,9 roku; 55% chorych zmarło. Mediana czasu całkowitego przeżycia chorych poddanych radioterapii i chemioterapii była dłuższa w porównaniu z chorymi poddanymi wyłącznie radioterapii (13,3 vs 7,8 roku; współczynnik ryzyka zgonu 0,59;  $p = 0,003$ ). Udział 10-letnich przeżyć wolnych od progresji wyniósł 51% wśród poddanych radioterapii i chemioterapii w porównaniu z 21% wśród poddanych wyłącznie radioterapii; udziały 10-letnich całkowitych przeżyć wyniosły odpowiednio 60% i 40%. Korzystnymi czynnikami związanymi z wydłużeniem czasu do progresji i czasu całkowitego przeżycia w modelu Coxa były zastosowanie radioterapii i chemioterapii oraz utkanie skąpodrzewiaka.

**Wnioski.** Czas wolny od progresji i czas całkowitego przeżycia chorych na glejaki 2. stopnia poniżej 40 roku życia po niecałkowitej resekcji oraz w wieku  $\geq 40$  lat były dłuższe w grupie otrzymującej radioterapię z dodatkiem chemioterapii w porównaniu z grupą otrzymującą wyłącznie radioterapię.

### Outcome of chemotherapy in advanced synovial sarcoma patients: review of 15 clinical trials from the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Soft Tissue and Bone Sarcoma Group; setting a new landmark for studies in this entity

Vlenterie M, Litière S, Rizzo E i wsp.

*Eur J Cancer* 2016; 58: 62–72

W poprzednich badaniach przeprowadzonych wśród chorych na rozsiane mięsaki tkanek miękkich (STS — *soft tissue sarcomas*) wykazano, że mięsaki maziówki wiązały się z dłuższym przeżyciem i większą chemiowrażliwością w porównaniu z innymi mięsakami. Dane dotyczyły względnie małych podgrup, brakowało znamienności tych obserwacji. Niezbędne jest potwierdzenie tych obserwacji na większej grupie chorych.

**Chorzy i metody.** Oceniono dane chorych z 15 badań EORTC (European Organisation for Research and Treatment of Cancer) dotyczących leczenia pierwszej linii zaawansowanych STS. Porównano charakterystykę kliniczną, czas przeżycia oraz odpowiedź na leczenie chorych na maziówczaka złośliwego i inne typy STS. Przeprowadzono jednoczynnikową i wieloczynnikową analizę w celu oceny czynników rokowniczych.

**Wyniki.** Maziówczaka złośliwego rozpoznano u 313 spośród 3330 chorych na zaawansowane STS. W porównaniu z chorymi na inne STS chorzy na maziówczaka byli znamienne młodsi (mediana odpowiednio 40 i 52 lata), byli w lepszym stanie ogólnym (PS 0: 50,2 w porównaniu z 43,4%), a pierwotny guz był częściej zlokalizowany na kończynach. Dodatkowo chorzy na maziówczaka znamienne lepiej odpowiadali na chemioterapię (odpowiednio 27,8% i 18,8% odpowiedzi), mieli dłuższy czas wolny od progresji (PFS) — 6,3 w porównaniu z 3,7 miesiąca i czas całkowitego przeżycia (OS) — 15,0 w porównaniu z 11,7 miesiąca. Wiek, PS i obecność przerzutów były czynnikami rokowniczymi dla PFS i OS w analizie jednoczynnikowej, a dwa ostatnie w analizie wieloczynnikowej dla OS.

**Wnioski.** Zaawansowane maziówczaki złośliwe stanowią odrębną grupę STS, charakteryzującą się lepszą odpowiedzią na chemioterapię oraz dłuższym PFS i OS. Te wyniki należy wziąć pod uwagę w projektowaniu przyszłych badań klinicznych w tej grupie chorych.

### **Long-term outcomes after adjuvant treatment of sequential versus combination docetaxel with doxorubicin and cyclophosphamide in node-positive breast cancer — BCIRG-005 randomized trial**

Mackey JR, Pieńkowski T, Crown J i wsp.  
*Ann Oncol* 2016; 27: 1041–1047

Nie określono najlepszego schematu chemioterapii uzupełniającej u chorych na raka piersi. Porównano sekwencyjne i jednoczesne stosowanie połączenia doksorubicyny i cyklofosfamidu z docetaksem u chorych na raka piersi z przerzutami do pachowych węzłów chłonnych. Przedstawiano 10-letnie wyniki dotyczące czasu wolnego od choroby (*disease-free survival* — DFS), czasu całkowitego przeżycia (OS — *overall survival*) i dane dotyczące bezpieczeństwa.

**Chorzy i metody.** 3298 chorych na raka piersi bez amplifikacji HER2 przydzielono losowo do leczenia AC→T (4 cykle doksorubicyny z cyklofosfamidem podawanych co 3 tygodnie, a następnie 4 cykle docetakselu podawane co 3 tygodnie) lub do 6 cykli TAC (docetaksel, doksorubicyna i cyklofosfamid podawane co 3 tygodnie). Chore otrzymywały standardową radioterapię i leczenie hormonalne, były poddane obserwacji przez 10 lat (coroczna ocena kliniczna i mammografia).

**Wyniki.** Udział 10-letnich DFS wyniósł 66,5% w grupie leczonej AC→T i 66,3% wśród leczonych TAC ( $p = 0,749$ ). Udział OS wyniósł 79,9% wśród leczonych AC→T i 78,9% w grupie TAC ( $p = 0,506$ ). Leczenie TAC wiązało się z wyższym udziałem gorączek neutropenicznych, aczkolwiek pierwotna profilaktyka G-CSF znacznie zmniejszyła to ryzyko. Leczenie AC→T wiązało się z wyższym udziałem bólów mięśni, zespołów ręka-stop, obrzęków i czuciowej neuropatii.

**Wnioski.** Wyniki 10-letniej analizy badania BCIRG-005 potwierdziły brak większej skuteczności TAC w porównaniu z AC→T u chorych na wczesnego raka piersi z przerzutami do pachowych węzłów chłonnych. Działania niepożądane różniły się w obu ramionach i były podobne do wcześniej opisanych. Schemat TAC z profilaktyką G-CSF pozwala na skrócenie leczenia uzupełniającego przy mniejszej toksyczności.

### **Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial**

Herbst RS, Baas P, Kim DW i wsp.  
*Lancet* 2016; 387: 1540–1550

Pomimo postępów w leczeniu zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca (NSCLC) potrzebne są skuteczne metody leczenia chorych z progresją tego nowotworu.

Oceniono skuteczność pembrolizumabu u poprzednio leczonych chorych na zaawansowanego NSCLC z ekspresją PD-L1.

**Metody.** Przeprowadzono otwarte badanie II/III fazy w 202 ośrodkach akademickich w 24 krajach. Chorych na wcześniej leczonego NSCLC z ekspresją PD-L1 w przynajmniej 1% komórek guza przydzielano losowo (1:1:1) do leczenia pembrolizumabem w dawce 2 mg/kg, pembrolizumabem w dawce 10 mg/kg lub docetaksem w dawce 75 mg/m<sup>2</sup> podawanymi co 3 tygodnie. Pierwotnym punktem końcowej oceny był czas całkowitego przeżycia i czas wolny od progresji w całej grupie oraz wśród chorych z ekspresją PD-L1 w przynajmniej 50% komórek guza. Stosowano znamienność  $p < 0,00825$  (test jednostronny) w analizie czasu całkowitego przeżycia i  $p < 0,001$  w analizie czasu wolnego od progresji. Badanie zarejestrowano w *ClinicalTrials.gov* pod numerem NCT01905657.

**Wyniki.** Od 28 sierpnia 2013 do 27 lutego 2015 roku do badania włączono 1034 chorych: 345 przydzielono do leczenia pembrolizumabem w dawce 2 mg/kg, 346 — do leczenia pembrolizumabem w dawce 10 mg/kg i 343 — do leczenia docetaksem. Do 30 września 2015 roku 521 chorych zmarło. Mediana czasu całkowitego przeżycia wyniosła 10,4 miesiąca w grupie leczonej pembrolizumabem w dawce 2 mg/kg, 12,7 miesiąca wśród leczonych pembrolizumabem w dawce 10 mg/kg i 8,5 miesiąca wśród leczonych docetaksem. Czas całkowitego przeżycia był znamiennie dłuższy wśród leczonych pembrolizumabem w dawce 2 mg/kg (współczynnik ryzyka [HR] 0,71, 95% CI 0,58–0,88;  $p = 0,0008$ ) oraz wśród leczonych pembrolizumabem w dawce 10 mg/kg (0,61, 0,49–0,75;  $p < 0,0001$ ) w porównaniu z leczonymi docetaksem. Mediana czasu do progresji wyniosła 3,9 miesiąca wśród leczonych pembrolizumabem w dawce 2 mg/kg, 4,0 miesiąca wśród leczonych pembrolizumabem w dawce 10 mg/kg i 4,0 miesiąca wśród leczonych docetaksem, bez znamiennej różnicy pomiędzy leczeniem pembrolizumabem w dawce 2 mg/kg (0,88, 0,74–1,05;  $p = 0,07$ ) lub w dawce 10 mg/kg (HR 0,79, 95% CI 0,66–0,94;  $p = 0,004$ ) w porównaniu z leczonymi docetaksem. Wśród chorych z ekspresją PD-L1 w przynajmniej 50% komórek guza czas całkowitego przeżycia był znamiennie dłuższy w grupie otrzymującej pembrolizumab w dawce 2 mg/kg (mediana 14,9 miesiąca vs 8,2 miesiąca; HR 0,54, 95% CI 0,38–0,77;  $p = 0,0002$ ) i w dawce 10 mg/kg (17,3 miesiąca vs 8,2 miesiąca; 0,50, 0,36–0,70;  $p < 0,0001$ ) w porównaniu z leczonymi docetaksem. Czas wolny od progresji był znamiennie dłuższy wśród leczonych pembrolizumabem w dawce 2 mg/kg (mediana 5,0 miesięcy vs 4,1 miesiąca; HR 0,59, 95% CI 0,44–0,78;  $p = 0,0001$ ) i w dawce 10 mg/kg (5,2 miesiąca vs 4,1 miesiąca; 0,59, 0,45–0,78;  $p < 0,0001$ ) w porównaniu do leczonych docetaksem. Związane z leczeniem niepożądane działania w stopniach 3–5 występowały rzadziej wśród leczonych pembrolizumabem w porównaniu

z leczonymi docetakselem (43 spośród 339 [13%] leczonych dawką 2 mg/kg, 55 spośród 343 [16%] leczonych dawką 10 mg/kg i 109 spośród 309 [35%] leczonych docetakselem).

**Wnioski.** Pembrolizumab wydłuża czas całkowitego przeżycia i ma korzystny wskaźnik skuteczności do ryzyka u wcześniejszej leczonych chorych na PD-L1-dodatniego zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca. Pembrolizumab stanowi nową możliwość leczenia tej grupy chorych i powinien być stosowany na podstawie oceny ekspresji PD-L1.

### **Fulvestrant plus palbociclib versus fulvestrant plus placebo for treatment of hormone-receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer that progressed on previous endocrine therapy (PALOMA-3): final analysis of the multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial**

Cristofanilli M, Turner NC, Bondarenko I i wsp.

*Lancet Oncol* 2016; 17: 425–439

W badaniu PALOMA-3 połączenie blokera CDK4 i CDK6 palbocyklibu i fulwestrantu wiązało się ze znamienym wydłużeniem czasu do progresji w porównaniu z leczeniem fulwestrantem z placebo u chorych na rozlanego raka piersi. Określenie chorych, które odniosą korzyść z dołączenia palbocyklibu do leczenia hormonalnego po progresji lub nawrocie choroby, jest istotne dla optymalizacji leczenia chorych na rozlanego raka piersi. Celem badania było potwierdzenie wcześniejszych doniesień po dłuższym czasie obserwacji, a także przedstawienie wyników leczenia podgrup i analizy biomarkerów.

**Metody.** W 144 ośrodkach w 17 krajach do wieloośrodkowego podwójnie zaślepionego badania klinicznego III fazy włączano chore (w wieku  $\geq$  18 lat) na rozlanego raka piersi z obecnością receptorów hormonalnych, bez receptora HER2, z progresją po wcześniejszym leczeniu hormonalnym. Chore stratyfikowano wg odpowiedzi na wcześniejsze leczenie hormonalne, stan menopauzalny i obecność przerzutów do narządów miękkich. Chore spełniające kryteria włączenia do badania (jakikolwiek stan menopauzalny, stan sprawności 0–1 wg ECOG, choroba mierzalna lub wyłącznie przerzuty do kości, nawrót lub progresja po wcześniejszym leczeniu hormonalnym zaawansowanej choroby podczas leczenia lub w ciągu 12 miesięcy po zakończeniu leczenia uzupełniającego) były losowo przydzielane (2:1) do leczenia doustnym palbocyklibem (125 mg dziennie przez 3 tygodnie z tygodniową przerwą w 28-dniowym cyklu) w połączeniu z fulwestrantem w dawce 500 mg (podawanym domięśniowo w dniu 1. i 15. pierwszego cyklu, a następnie w 1. dniu kolejnych 28-dniowych cykli) lub placebo w połączeniu z fulwestrantem. Pierwotnym punktem końcowej oceny był czas wolny od progresji oceniany przez

badacza. Analizy przeprowadzono zgodnie z intencją leczenia. Oceniono również oporność na leczenie hormonalne w zależności od parametrów klinicznych, ilościowej ekspresji receptorów hormonalnych i obecności mutacji *PIK3CA* w krążącym DNA przed rozpoczęciem leczenia. Badanie zarejestrowano w *ClinicalTrials.gov* pod numerem NCT01942135.

**Wyniki.** Od 7 października 2013 do 26 sierpnia 2014, 521 chorych przydzielono losowo do leczenia fulwestrantem w połączeniu z palbocyklibem (347 chorych) lub do fulwestrantem z placebo (174 chore). Zakończono nabór do badania, trwa obserwacja czasu całkowitego przeżycia. Do 16 marca 2015 roku wystąpiło 259 zdarzeń związanych z progresją (145 w grupie leczonej fulwestrantem z palbocyklibem i 114 w grupie leczonej fulwestrantem z placebo); mediana czasu obserwacji wyniosła 8,9 miesiąca (IQR 8,7–9,2). Mediana czasu do progresji wyniosła 9,5 miesiąca (95% CI 9,2–11,0) w grupie leczonej fulwestrantem z palbocyklibem i 4,6 miesiąca (3,5–5,6) w grupie leczonej fulwestrantem z placebo (współczynnik ryzyka 0,46, 95% CI 0,36–0,59,  $p < 0,0001$ ). Działania niepożądane 3. lub 4. stopnia wystąpiły u 251 spośród 345 chorych (73%) wśród leczonych fulwestrantem z palbocyklibem i u 38 spośród 172 (22%) wśród leczonych fulwestrantem z placebo. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi 3. lub 4. stopnia były: neutropenia (223 [65%] w grupie leczonej fulwestrantem z palbocyklibem i jedna [1%] wśród leczonych fulwestrantem z placebo), niedokrwistość (10 [3%] i 3 [2%]) i leukopenia (95 [28%] i 2 [1%]). Ciężkie działania niepożądane (wszystkie przyczyny) wystąpiły u 44 spośród 345 chorych (13%) leczonych fulwestrantem z palbocyklibem i u 30 spośród 172 chorych (17%) leczonych fulwestrantem z placebo. Mutacje *PIK3CA* w DNA surowicy stwierdzono u 129 spośród 395 chorych (33%), dla których te dane były dostępne. Zarówno stan *PIK3CA*, jak i stopień ekspresji receptorów hormonalnych nie wpływały znamiennie na odpowiedź na leczenie.

**Wnioski.** Zastosowanie fulwestrantu w połączeniu z palbocyklibem wiązało się ze znamienym i trwałym wydłużeniem czasu do progresji w porównaniu z fulwestrantem z placebo, niezależnie od stopnia oporności na leczenie hormonalne, stopnia ekspresji receptorów hormonalnych i obecności mutacji *PIK3CA*. To połączenie leków stanowi możliwość leczenia chorych na rozlanego raka piersi z obecnością receptorów hormonalnych, bez obecności HER2, u których nastąpiła progresja po stosowanym leczeniu hormonalnym.

### **Reduction in late mortality among 5-year survivors of childhood cancer**

Armstrong GT, Chen Y, Yasui Y i wsp.

*N Engl J Med* 2016; 374: 833–842

Udział zgonów wśród chorych, którzy w latach 70. i 80. zachorowali na nowotwór wieku dziecięcego i przeżyli

5 lat, wyniósł 18% w ciągu kolejnych 25 lat obserwacji. W ostatnich dekadach zmodyfikowano leczenie onkologiczne dzieci w celu ograniczenia zagrażających życiu późnych działań niepożądanych.

**Metody.** Oceniono umieralność w populacji 34 033 chorych włączonych do Childhood Cancer Survivor Study, którzy przeżyli 5 lat od rozpoznania (chorzy, u których rozpoznano nowotwór przed ukończeniem 21 roku życia i rozpoczęli leczenie w latach 1970–99). Mediana czasu obserwacji wyniosła 21 lat (5–38). Oceniono demograficzne oraz związane z chorobą czynniki, które wpływały na zgon z przyczyn zdrowotnych (np. warunki, które wykluczają nawrót lub progresję pierwotnego nowotworu oraz zewnętrzne czynniki, ale uwzględniające późne działania niepożądane). Wykorzystano wskaźniki skumulowanej częstości i modele wykładnicze do oszacowania względnych częstości oraz 95% przedziałów ufności.

**Wyniki.** Spośród 3958 zgonów odnotowanych w okresie obserwacji 1618 (41%) było spowodowanych przyczynami zdrowotnymi, w tym 746 wtórnymi nowotworami, 241 przyczynami kardiologicznymi, 137 przyczynami pneumonologicznymi, zaś 494 wynikało z innych przyczyn. Obserwowano obniżenie 15-letniej ogólnej umieralności (z 12,4% we wczesnych latach 70. do 6,0% w latach 90.,  $p < 0,001$ ) i umieralności z przyczyn zdrowotnych (z 3,5% do 2,1%,  $p < 0,001$ ). Obniżenie wskaźników umieralności wiązało się z obniżeniem udziału zgonów z powodu wtórnych nowotworów ( $p < 0,001$ ) z przyczyn kardiologicznych ( $p < 0,001$ ) i pneumonologicznych ( $p = 0,04$ ). W kolejnych dekadach XX wieku zmniejszono częstość napromieniania mózgowia w ostrej białaczce limfatycznej (85% w latach 70., 51% w latach 80. i 19% w latach 90.), napromieniania jamy brzusznej w guzie Wilmsa (odpowiednio 78%, 53% i 43%), napromieniania obszaru klatki piersiowej (odpowiednio 87%, 79% i 61%) oraz ograniczono ekspozycję na antracykliny. Zmniejszenie ekspozycji na promieniowanie jonizujące i leki cytotoksyczne spowodowało zmniejszenie późnej umieralności ozdrowieńców po leczeniu ostrej białaczki limfatycznej oraz guza Wilmsa.

**Wnioski.** Obniżenie późnej umieralności wśród chorych wyleczonych z nowotworów wieku dziecięcego, którzy przeżyli 5 lat, jest związane ze strategią zmniejszania agresywności leczenia onkologicznego.

### **Cediranib in patients with relapsed platinum-sensitive ovarian cancer (ICON6): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial**

Ledermann J, Embleton A, Cook A i wsp.

*Lancet* 2016; 387: 1066–74

Angiogeneza jest potwierdzonym celem terapeutycznym w zaawansowanym raku jajnika. Cedyranib jest doustnym, an-

tyangiogenym inhibitorem receptorów 1–3 naczyniowego czynnika wzrostu, który wykazał aktywność przeciwnowotworową w nawrotach raka jajnika. Oceniono skuteczność i bezpieczeństwo stosowania cedyranibu w skojarzeniu z chemioterapią zawierającą pochodną platyny oraz w leczeniu podtrzymującym chorych z pierwszym nawrotem platynowrażliwego raka jajnika.

**Metody.** Chore z nawrotem platynowrażliwego raka jajnika, leczone w 63 ośrodkach w Australii, Kanadzie, Nowej Zelandii, Hiszpanii i Wielkiej Brytanii, przydzielano losowo do trójramiennego, podwójnie zaślepionego, kontrolowanego placebo badania III fazy. Chore otrzymywały do 6 cykli chemioterapii zawierającej pochodną platyny (co 3 tygodnie), następnie rozpoczęły fazę leczenia podtrzymującego. Chore przydzielano losowo metodą alternatywnych bloków (2:3:3), z uwzględnieniem 5 czynników stratyfikujących, do placebo z chemioterapią, a następnie placebo w fazie leczenia podtrzymującego (ramię A), cedyranibu (20 mg raz dziennie) z chemioterapią, a następnie podtrzymującego placebo (ramię B) lub cedyranibu (20 mg raz dziennie) w skojarzeniu z chemioterapią, a następnie do podtrzymującego cedyranibu (20 mg raz dziennie; ramię C). Chore kontynuowały leczenie do progresji lub do nasilonych działań niepożądanych. Pierwotnym punktem końcowym był czas wolny od progresji. Analizę skuteczności przeprowadzono zgodnie z intencją leczenia. U wszystkich chorych, które otrzymały cedyranib, oceniono bezpieczeństwo stosowania leku.

**Wyniki.** W okresie od 13 listopada 2007 roku do 23 grudnia 2011 roku włączono do badania 456 chorych. Przedstawiono wyniki dla 456 chorych przydzielonych losowo do dawki 30 mg. Mediana czasu obserwacji wyniosła 19,5 miesiąca (IQR 14–26). Progresję choroby potwierdzono u 113 spośród 118 chorych (96%) przydzielonych do ramienia A i 141 spośród 164 chorych (86%) przydzielonych do ramienia C. Mediana czasu do progresji wyniosła 11,0 miesiąca (95% CI 10,4–11,7) w ramieniu C i 8,7 miesiąca (7,7–9,4) w ramieniu A (iloraz ryzyka 0,56, 0,44–0,72,  $p < 0,0001$ ). U 156 (90%) spośród chorych w ramieniu B stwierdzono progresję, a mediana czasu do progresji wyniosła 9,9 miesiąca (95% CI 9,4–10,5). W grupie chorych otrzymujących chemioterapię z cedyranibem znacznie częściej występowały biegunka, neutropenia, nadciśnienie tętnicze i zmiana barwy głosu, natomiast w grupie chorych otrzymujących leczenie podtrzymujące cedyranibem — biegunka, niedoczynność tarczycy i zmiana barwy głosu. W fazie leczenia podtrzymującego chorzy najczęściej rezygnowali z przyjmowania cedyranibu z powodu działań niepożądanych.

**Wnioski.** Cedyranib podawany doustnie z chemioterapią i podtrzymująco wydłuża czas do progresji chorych z nawrotem platynowrażliwego raka jajnika, ale powoduje dodatkowe działania niepożądane. Pozytywne wyniki badania ICON6 stwarzają nową możliwość leczenia chorych z nawrotem

raka jajnika. Ocena całkowitego czasu przeżycia wymaga dłuższej obserwacji.

### **Daratumumab monotherapy in patients with treatment-refractory multiple myeloma (SIRIUS): an open-label, randomised, phase 2 trial**

Lonial S, Weiss B, Usmaani S i wsp.

*Lancet* 2016; 387: 1551–60

Potrzebne są nowe metody leczenia szpiczaka mnogiego opornego na inhibitory proteasomu i leczenie immunomodulujące. Oceniono skuteczność daratumumabu, nowego przeciwciała przeciwko CD38, w grupie chorych na opornego szpiczaka mnogiego.

**Metody.** W przeprowadzonym w Kanadzie, Hiszpanii i USA otwartym, wieloośrodkowym badaniu II fazy chorych na szpiczaka mnogiego, leczonych uprzednio przynajmniej 3 liniami leczenia (w tym inhibitorami proteasomu i lekami immunomodulującymi) lub opornych na inhibitory proteasomu i leki immunomodulujące, przydzielano losowo (1:1) do podawanego dożylnie daratumumabu w dawce 8 mg/kg lub 16 mg/kg w pierwszym etapie pierwszej fazy badania w celu wyznaczenia dawki, która będzie stosowana w drugim etapie badania. Chorzy otrzymywali daratumumab w dawce 8 mg/kg co 4 tygodnie lub 16 mg/kg co tydzień przez 8 tygodni (cykle 1–2), następnie co 2 tygodnie przez 16 tygodni (cykle 3–6), a następnie co 4 tygodnie (cykl 7. i kolejne). W pierwszym i drugim etapie drugiej fazy badania chorzy otrzymywali daratumumab w dawce 16 mg/kg, podawany jak w pierwszym etapie pierwszej fazy. Pierwotnym punktem końcowym był całkowity udział odpowiedzi (odpowiedź częściowa [PR] + bardzo dobra odpowiedź częściowa [PR] + odpowiedź całkowita [CR] + restrykcyjna odpowiedź całkowita [CR]). Do analizy włączono wszystkich chorych, którzy otrzymali przynajmniej 1 dawkę daratumumabu.

**Wyniki.** Badanie trwa. W pierwszym etapie pierwszej fazy badania 18 chorych przydzielono do dawki daratumumabu 8 mg/kg i 16 — do dawki 16 mg/kg. Przedstawiono wyniki 106 chorych, którzy otrzymali daratumumab w dawce 16 mg/kg w pierwszym i drugim etapie badania. Mediana liczby wcześniejszych linii chemioterapii wyniosła 5 (2–14). 85 chorych (80%) poddano uprzednio autologicznemu przeszczepowi komórek macierzystych, 101 (95%) wykazywało oporność na nowoczesne inhibitory proteasomu i leczenie immunomodulujące, a 103 (97%) — na ostatnią linię leczenia. Całkowitą odpowiedź uzyskano u 31 chorych (29,2%, 95% CI 20,8–38,9), u 3 restrykcyjną odpowiedź całkowitą (2,8%, 0,6–8,0), u 10 (9,4%, 4,6–16,7) — bardzo dobrą częściową odpowiedź, a u 18 (17,0%, 10,4–25,5) — częściową odpowiedź. Mediana czasu do pierwszej obserwowanej odpowiedzi wyniosła miesiąc (0,9–5,6). Mediana czasu trwania odpowiedzi wyniosła 7,4 miesiąca (95% CI 5,5 — nieosza-

cowany), a czas wolny od progresji 3,7 miesiąca (95% CI 2,8–4,6). Udział całkowitych 12-miesięcznych przeżyć wyniósł 64,8% (95% CI 51,2–75,5), a mediana czasu całkowitego przeżycia 17,5 miesiąca (95% CI 13,7 — nieoszacowany). Daratumumab był dobrze tolerowany. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi były zmęczenie (42 chorych [40%]) i niedokrwistość (35 [33%]). Nie odnotowano przerwania leczenia z powodu działań niepożądanych.

**Wnioski.** Zastosowanie daratumumabu w monoterapii wykazało obiecującą skuteczność i korzystny profil bezpieczeństwa u chorych na opornego szpiczaka mnogiego po kilku liniach leczenia.

### **Bevacizumab for newly diagnosed pleural mesothelioma in the Mesothelioma Avastin Cisplatin Pemetrexed Study (MAPS): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial**

Zalcman G, Mazieres J, Margery J i wsp.

*Lancet* 2016; 387: 1405–1414

Złośliwy międzybłoniak opłucnej jest agresywnym nowotworem o złym rokowaniu, związanym z ekspozycją na azbest. Mitogenem kluczowym dla wzrostu komórek międzybłoniaka jest naczyniowo-śródbłonkowy czynnik wzrostu (VEGF), a jego hamowanie może się okazać skutecznym sposobem leczenia. Oceniono wpływ dodania bewacyzumabu do standardowej 1. linii leczenia (cisplatyny skojarzonej z pemetrekselem) u chorych na zaawansowanego złośliwego międzybłoniaka opłucnej.

**Metody.** W 73 ośrodkach we Francji do otwartego badania III fazy włączano chorych na nieresekcyjnego międzybłoniaka opłucnej, w wieku 18–75 lat, którzy nie otrzymali uprzednio chemioterapii, w stanie sprawności 0–2 wg ECOG, bez istotnych obciążeń kardiologicznych, z przynajmniej jedną zmianą kwalifikującą się do oceny radiologicznej (wysięk opłucnowy) lub mierzalną (guz lub zgrubienie opłucnej), ze spodziewanym czasem przeżycia > 12 tygodni. Kryteria wyłączenia stanowiły: obecność przerzutów do ośrodkowego układu nerwowego, stosowanie leczenia przeciwkrzepliwego (aspiryna  $\geq$  325 mg/d, kłopidogrel, tiklopidyna lub dipirydamol), antagonistów witaminy K w dawkach leczniczych, heparyn drobnocząsteczkowych w dawkach leczniczych i niesterydowych leków przeciwzapalnych. Chorych przydzielano losowo (1:1; czynniki stratyfikujące: typ histologiczny [nabłonkowy vs mięsakowy lub mieszany], stan sprawności [0–1 vs 2], ośrodek leczący i palenie papierosów [palący vs niepalący]) do pemetreksedu (500 mg/m<sup>2</sup> i.v.) z cisplatyną (75 mg/m<sup>2</sup> i.v.) w skojarzeniu z bewacyzumabem (15 mg/kg i.v.; PBC) lub placebo (PC) podawanych co 21 dni, do 6 cykli. Pierwotnym punktem końcowym był czas całkowitego przeżycia w populacji zgodny z intencją leczenia.

**Wyniki.** Od 13 lutego 2008 do 5 stycznia 2014 roku 448 chorych przydzielono losowo (223 [50%] do PBC i 225 [50%]

do PC). Czas całkowitego przeżycia był znamienne dłuższy wśród leczonych pemetrekse dem z cisplatyną w skojarzeniu z bewacyzumabem (mediana 18,8 miesiąca; (95% CI 15,9–22,6]) w porównaniu z leczonymi pemetrekse dem z cisplatyną (16,1 miesiąca [14,0–17,9]; współczynnik ryzyka 0,77 [0,62–0,95];  $p = 0,0167$ ). U 158 spośród 222 chorych (71%) otrzymujących pemetrekse dem z cisplatyną i bewacyzumabem oraz u 139 spośród 224 (62%) otrzymujących pemetrekse dem z cisplatyną wystąpiły działania niepożądane w 3–4 stopniu nasilenia. Udział nadciśnienia tętniczego w stopniu  $\geq 3$  (51 [23%] spośród 222 vs 0) i powikłań zakrzepowych (13 [6%] spośród 222 vs 2 [1%] spośród 224) był wyższy wśród leczonych pemetrekse dem z cisplatyną i bewacyzumabem w porównaniu z leczonymi pemetrekse dem z cisplatyną

**Wnioski.** Dodanie bewacyzumabu do pemetrekse du i cisplatyny znamienne wydłużyło czas całkowitego przeżycia chorych na złośliwego międzybłoniaka opłucnej, kosztem oczekiwanych, ale poddających się leczeniu działań niepożądanych. Powyższy schemat powinien być rozważany w leczeniu chorych na złośliwego międzybłoniaka opłucnej.

### **Routine molecular profiling of patients with advanced non-small-cell lung cancer: results of a 1-year nation wide programme of the French Cooperative Thoracic Intergroup (IFCT)**

Barlesi F, Mazieres J, Merlio i wsp.

*Lancet* 2016; 387: 1415–1426

W diagnostyce chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) zaleca się przeprowadzenie profilowania molekularnego w celu określenia potencjalnych, wiodących zaburzeń molekularnych. Oceniono charakterystykę kliniczną, profil molekularny i wyniki leczenia chorych poddanych molekularnym badaniom przesiewowym podczas rocznego państwowego programu sponzorowanego przez French National Cancer Institute.

**Metody.** Do badania włączono chorych na zaawansowanego NDRP, których poddano rutynowo badaniom przesiewowym w kierunku obecności mutacji *EGFR*, rearanżacji *ALK*, a także mutacji *HER2 (ERBB2)*, *KRAS*, *BRAF* i *PIK3CA* w 28 certyfikowanych ośrodkach genetycznych we Francji. Badanie prowadzono od kwietnia 2012 do kwietnia 2013 roku. Oceniano częstość molekularnych zaburzeń w 6 rutynowo badanych genach, czas potrzebny do uzyskania wyniku i wyniki leczenia.

**Wyniki.** Przeprowadzono 18 679 molekularnych analiz u 17 664 chorych na NDRP (mediana wieku wyniosła 64,5 roku [18–98], 65% stanowili mężczyźni, 81% chorych stanowili palący papierosy, 76% nowotworów stanowiły gruczolakoraki). Mediana czasu od rozpoczęcia analizy do uzyskania pisemnego wyniku wyniosła 11 dni (IQR 7–16). U ok. 50% chorych wykryto molekularne zaburzenia: mutację *EGFR*

u 1947 spośród 17 706 chorych (11%), mutację *HER2* u 98 spośród 11 723 (1%), mutację *KRAS* u 4894 spośród 17 001 (29%), mutację *BRAF* u 262 spośród 13 906 (2%) i mutację *PIK3CA* u 252 spośród 10 678 (2%); rearanżację *ALK* odnotowano u 388 spośród 8134 chorych (5%). Mediana czasu obserwacji wyniosła 24,9 miesiąca (95% CI 24,8–25,0). Obecność molekularnego zaburzenia wpłynęła na wybór pierwszej linii leczenia u 4176 spośród 8147 chorych (51%) i była związana ze znamienne wyższym udziałem całkowitych odpowiedzi w pierwszej linii leczenia (37% [95% CI 34,7–38,2] dla obecności molekularnego zaburzenia vs 33% [29,5–35,6] dla braku molekularnego zaburzenia;  $p = 0,03$ ) oraz w drugiej linii leczenia (17% [15,0–18,8] vs 9% [6,7–11,9];  $p < 0,0001$ ). Obecność molekularnego zaburzenia była także związana z dłuższym czasem wolnym od progresji (10,0 miesięcy [95% CI 9,2–10,7] vs 7,1 miesiąca [6,1–7,9];  $p < 0,0001$ ) i czasem całkowitego przeżycia (16,5 miesiąca [15,0–18,3] vs 11,8 miesiąca [10,1–13,5];  $p < 0,0001$ ) w porównaniu z brakiem molekularnego zaburzenia.

**Wnioski.** Rutynowe molekularne profilowanie chorych na zaawansowanego NDRP jest wykonalne. Częstość występowania molekularnych zaburzeń, akceptowalny czas do uzyskania wyniku analizy i kliniczna korzyść związana z wykryciem molekularnego zaburzenia sugeruje zysk terapeutyczny z tej diagnostyki.

### **Addition of docetaxel, zoledronic acid, or both to first-line long-term hormonotherapy in prostate cancer (STAMPEDE): survival results from an adaptive, multiarm, multistage, platform randomised controlled trial**

James ND, Sydes MR, Clarke NW i wsp.

*Lancet* 2016; 387: 1163–1177

Od lat 40. ubiegłego wieku długotrwała hormonoterapia stanowi standard leczenia zaawansowanego raka gruczołu krokowego. Do wieloramiennego kontrolowanego placebo badania klinicznego STAMPEDE włączano chorych na miejscowo zaawansowanego, rozsianego lub nawrotowego raka gruczołu krokowego z grupy wysokiego ryzyka, którzy rozpoczynali długotrwałą hormonoterapię. Opublikowano wyniki analizy przeżycia dla 3 ramion oceniających dodanie kwasu zoledronowego, docetakselu lub ich połączenia do standardowego leczenia w porównaniu z zastosowaniem wyłącznie standardowego leczenia.

**Metody.** Przez ostatnie dwa lata standardem leczenia raka gruczołu krokowego była hormonoterapia. Do listopada 2011 chorym na raka gruczołu krokowego z cechą N0 proponowano radioterapię, potem stała się ona obowiązującym standardem. U chorych z zajęciem węzłów chłonnych, bez przerzutów odległych, radioterapię stosowano opcjonalnie. Chorych przydzielano losowo metodą minimizacji (2:1:1:1)

do standardowego leczenia (SOC; kontrola), standardowego leczenia z kwasem zoledronowym (SOC + ZA), standardowego leczenia z docetakselem (SOC + Doc) lub standardowego leczenia z kwasem zoledronowym i docetakselem (SOC + ZA + Doc). Podawano 6 cykli kwasu zoledronowego (4 mg co 3 tygodnie), następnie podawano bisfosfonian co 4 tygodnie do 2 lat. Podawano 6 cykli docetakselu (75 mg/m<sup>2</sup> co 3 tygodnie) z prednizolonem (10 mg/d.). Pierwotnym punktem końcowym był czas całkowitego przeżycia. Sparowane porównania grup badanych i kontrolnej miały 90-procentową moc testu (jednostronny  $\alpha = 2,5\%$  dla współczynnika ryzyka (HR) 0,75), zakładając wystąpienie 400 zgonów w grupie kontrolnej. Analizy statystyczne przeprowadzono testem log-rank ze współczynnikami ryzyka i 95% przedziałami ufności uzyskanymi ze skorygowanego modelu Coxa.

**Wyniki.** Od 5 października 2005 do 31 marca 2013 roku 2962 chorych przydzielono losowo do 4 grup. Mediana wieku wyniosła 65 lat (IQR 60–71). U 1817 (61%) chorych potwierdzono obecność przerzutów odległych, u 448 (15%) — przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych. 165 (6%) chorych otrzymało wcześniej leczenie miejscowe. Mediana stężenia PSA wyniosła 65 ng/mL (IQR 23–184). Mediana czasu obserwacji wyniosła 43 miesiące (IQR 30–60). Stwierdzono 415 zgonów w grupie kontrolnej (347 [84%]). Mediana czasu całkowitego przeżycia wyniosła 71 miesięcy (IQR 32 — nie osiągnięto) dla chorych poddanych standardowemu leczeniu, 81 miesięcy (41 — nie osiągnięto) dla chorych poddanych standardowemu leczeniu z docetakselem (0,78, 0,66–0,93;  $p = 0,006$ ) i 76 miesięcy (39 — nie osią-

gnięto) dla chorych poddanych standardowemu leczeniu z kwasem zoledronowym i docetakselem (0,82, 0,69–0,97;  $p = 0,022$ ). Mediana czasu całkowitego przeżycia nie została osiągnięta w grupie chorych poddanych standardowemu leczeniu z kwasem zoledronowym (HR 0,94, 95% CI 0,79–1,11;  $p = 0,450$ ). Nie wykazano różnic w skuteczności leczenia w zależności od stosowania kwasu zoledronowego. Działania niepożądane w stopniu 3–5 wystąpiły u 399 chorych (32%) otrzymujących standardowe leczenie, 197 (32%) otrzymujących standardowe leczenie z kwasem zoledronowym, 288 (52%) otrzymujących standardowe leczenie z docetakselem i 269 (52%) otrzymujących standardowe leczenie w skojarzeniu z kwasem zoledronowym i docetakselem.

**Wnioski.** Zastosowanie kwasu zoledronowego w wyżej opisanej grupie chorych na raka gruczołu krokowego nie wydłuża przeżycia chorych i nie powinno być standardowym postępowaniem. Zastosowanie docetakselu w skojarzeniu z długotrwałą hormonoterapią, wiązało się z wydłużeniem czasu całkowitego przeżycia kosztem wyższego udziału działań niepożądanych. Chemioterapia z udziałem docetakselu powinna stanowić element standardowego leczenia wyżej wspomnianej grupy chorych na raka gruczołu krokowego będących w dobrym stanie ogólnym, rozpoczynających długotrwałą hormonoterapię.

*Opracowali:*

**Dr n. med. Anna Kowalczyk**

**Dr n. med. Ewa Szutowicz-Zielińska**

**Lek. Anna Wrona**

**Dr n. med. Krzysztof Konopa**