

PD-1 blockade with pembrolizumab in advanced Merkel-cell carcinoma

Nghiem T, Bhatia S, Lipson E i wsp.

N Engl J Med 2016; 374: 2542–2552

Rak z komórek Merkla, nowotwór skóry o agresywnym przebiegu, jest związany z ekspozycją na promieniowanie UV oraz zakażeniem poliomawirusem MCPyV. Zaawansowany rak Merkla często odpowiada na chemioterapię, jednak odpowiedzi są krótkotrwałe. Nowotwór ten może być potencjalnym celem dla inhibitorów immunologicznego szlaku hamującego receptor zaprogramowanej śmierci komórki (PD-1), ponieważ często wykazuje ekspresję PD-L1, natomiast MCPyV-specyficzne limfocyty T — ekspresję PD-1.

Metody. Do wielośrodkowego, niekontrolowanego badania II fazy włączono uprzednio nieleczonych chorych na zaawansowanego raka z komórek Merkla. Chorzy otrzymywali pembrolizumab (przeciwciało anti-PD-1) w dawce 2 mg/kg co 3 tygodnie. Pierwotnym punktem końcowej oceny był udział obiektywnych odpowiedzi ocenianych wg kryteriów RECIST 1.1. Korelację skuteczności leczenia z mianem wirusa w komórkach nowotworu oceniano w badaniach serologicznych i immunohistochemicznych.

Wyniki. 26 chorych otrzymało przynajmniej jedną dawkę pembrolizumabu. Udział obiektywnych odpowiedzi w grupie 25 chorych, u których przynajmniej raz oceniono odpowiedź w badaniach obrazowych, wyniósł 56% (95% przedział ufności [CI] 35 do 76), w tym u 4 chorych stwierdzono całkowitą odpowiedź, a u 10 — częściową. Mediana czasu obserwacji wyniosła 33 tygodnie (7–53). Spośród 14 chorych z odpowiedzią na leczenie, u 2 doszło do nawrotu choroby (14%). Czas trwania odpowiedzi wyniósł od 2,2 do 9,7 miesiąca. Udział 6-miesięcznych przeżyć wolnych od progresji wyniósł 67% (95% CI 49 do 86). U 17 spośród 26 chorych (65%) wykazano obecność wirusa MCPyV w guzie. Udział odpowiedzi u chorych z MCPyV-dodatnimi nowotworami wyniósł 62% (10 spośród 16 chorych), a 44% w grupie chorych na nowotwory bez obecności wirusa (4 spośród 9 chorych). U 15 chorych wystąpiły związane z lekiem działania niepożądane w stopniu 3 lub 4.

Wnioski. W omawianym badaniu udział obiektywnych odpowiedzi u chorych na zaawansowanego raka z komórek Merkla, otrzymujących pembrolizumab w pierwszej linii leczenia, wyniósł 56%. Odpowiedzi na leczenie obserwowano niezależnie od miana wirusa MCPyV w guzie.

Adjuvant sunitinib or sorafenib for high-risk, non-metastatic renal-cell carcinoma (ECOG-ACRIN E2805): a double-blind, placebo-controlled, randomised, phase 3 trial

Haas N, Manola J, Uzzo R i wsp.

Lancet 2016; 387: 2008–2016

Rak nerki charakteryzuje się bogatym unaczynieniem, a jego proliferacja jest stymulowana głównie przez szlak zależny od czynnika wzrostu śródbłonna naczyńowego (VEGF). Oceniono skuteczność sunitynibu i sorafenibu (doustnych inhibitorów angiogenezy, aktywnych w zaawansowanym raku nerki) u chorych z wysokim ryzykiem nawrotu po nefrektomii z powodu raka nerki.

Metody. Do podwójnie zaślepionego, kontrolowanego placebo badania III fazy z losowym doбором włączono 226 chorych z ośrodków w USA i Kanadzie. Kryteriami włączenia były: radykalna nefrektomia z powodu raka nerki, patologiczna cecha \geq T1b, nieobecność odległych przerzutów, prawidłowa funkcja serca, nerek i wątroby. Chorych stratyfikowano względem ryzyka nawrotu, histologicznego typu nowotworu, stanu sprawności wg ECOG oraz techniki operacyjnej, a następnie centralnie przeprowadzono komputerową, podwójnie zaślepioną randomizację metodą permutowanych bloków. Chorych przydzielono losowo (1:1:1) do 54-tygodniowego leczenia sunitynibem w dawce 50 mg raz dziennie doustnie przez pierwsze 4 tygodnie każdego 6-tygodniowego cyklu, sorafenibem w dawce 400 mg dwa razy dziennie w każdym cyklu lub placebo. Pierwotnym punktem końcowym było porównanie czasu wolnego od nawrotu pomiędzy grupami w populacji zgodnej z intencją leczenia. Chorzy poddani leczeniu, u których przeprowadzono przynajmniej jedną ocenę w okresie obserwacji, byli włączeni do analizy bezpieczeństwa.

Wyniki. Od 24 kwietnia 2006 do 1 września 2010 roku 1943 chorych z National Clinical Trials Network przydzielono losowo do leczenia sunitynibem (n = 647), sorafenibem (n = 649) lub placebo (n = 647). Po włączeniu 1323 chorych, w związku ze stosunkowo częstym przerywaniem leczenia z powodu występującej toksyczności (leczenie przerwało 193 spośród 438 chorych otrzymujących sunitynib [44%] i 199 spośród 441 chorych otrzymujących sorafenib [45%]), początkowa dawka obu leków została obniżona, a następnie indywidualnie eskalowana. 16 października 2014 roku ECOG-ACRIN Data Safety Monitoring Committee, z powodu niskiej mocy

warunkowej dla pierwotnego punktu końcowego, zdecydowała o odświeżeniu badania i ujawnieniu wyników. W pierwotnej analizie nie wykazano znamiennych różnic w czasie wolnym od nawrotu. Mediana czasu wolnego od nawrotu wyniosła 5,8 roku (IQR 1,6–8,2) dla sunitynibu (współczynnik ryzyka [HR] 1,02, 97,5% CI 0,85–1,23, $p = 0,8038$), 6,1 roku (IQR 1,7–nieoszacowany) dla sorafenibu (HR 0,97, 97,5% CI 0,80–1,17, $p = 0,7184$) i 6,6 roku (IQR 1,5–nieoszacowany) dla placebo. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi w stopniu ≥ 3 były: nadciśnienie tętnicze (105 chorych otrzymujących sunitynib [17%] i 102 chorych otrzymujących sorafenib [16%]), zespół ręka-stopa (94 chorych otrzymujących sunitynib [15%] i 208 chorych otrzymujących sorafenib [33%]), wysypka (15 chorych otrzymujących sunitynib [2%] i 95 chorych otrzymujących sorafenib [15%]) i zmęczenie (110 chorych otrzymujących sunitynib [18%] i 44 chorych otrzymujących sorafenib [7%]). Wystąpiło 5 zgonów związanych z leczeniem lub występujących do 30 dni od zakończenia leczenia. Jeden z chorych otrzymujących sorafenib zmarł z powodu infekcyjnego zapalenia jelita grubego. Czterech chorych leczonych sunitynibem zmarło: jeden z powodu powikłań neurologicznych, inni chorzy z powodu perforacji żołądka, zatorowości płucnej i progresji.

Wnioski. W badaniu III fazy nie wykazano wydłużenia czasu przeżycia po zastosowaniu uzupełniającego leczenia inhibitorami VEGF — sorafenibem lub sunitynibem. Wielu chorych przerwało leczenie z powodu nasilonych toksyczności polekowych mimo obniżenia dawek. Wyniki badania świadczą przeciwko stosowaniu wymienionych powyżej inhibitorów VEGF w leczeniu uzupełniającym chorych na raka nerki z grupy wysokiego ryzyka oraz sugerują, że mechanizm nawrotu może być niezależny od angiogenezy.

Rituximab and dose-dense chemotherapy for adults with Burkitt's lymphoma: a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial

Ribrag V, Koscielny S, Bosq J i wsp.

Lancet 2016; 387: 2402–2411

Standard leczenia chłoniaków lub białaczek Burkitta stanowią krótkie, intensywne schematy chemioterapii. Wyniki badań jednoramiennych sugerują, że dodanie rytuksymabu do chemioterapii może poprawić rokowanie. Zweryfikowano tę hipotezę w badaniu z losowym doбором chorych.

Metody. Do otwartego, kontrolowanego placebo badania III fazy z losowym doбором włączono dorosłych, dotychczas nieleczonych HIV-ujemnych chorych na chłoniaka Burkitta (włączając białaczkę Burkitta) z 45 ośrodków hematologicznych we Francji. Kryteria wyłączenia stanowiły: przeciwwskazania do zastosowania leków cytostatsycznych, poważne choroby towarzyszące, niewydolność nerek (stężenie kreatyniny $> 150 \mu\text{mol/l}$) lub wątroby (marskość lub przebyte

zapalenie wątroby typu B lub C), ciąża oraz zachorowanie na inny nowotwór, z wyjątkiem raka skóry lub przedinwazyjnego raka szyjki macicy. Chorych stratyfikowano względem zasięgu choroby: grupa B — nieobecność przerzutów do szpiku kostnego i OUN oraz grupa C — obecność przerzutów do szpiku kostnego lub zajęcie OUN. Chorych w grupie C stratyfikowano następnie względem wieku (< 40 lat, 40–60 lat i > 60) i zajęcia OUN. Chorych przydzielano losowo do rytuksymabu w skojarzeniu z chemioterapią lub do wyłącznej chemioterapii. Przydział losowy stratyfikowano względem grupy oraz ośrodka, wykorzystując komputerową randomizację permutowanych bloków (liczebność bloku 4; 1:1). Rytuksymab podawano dożylnie w dawce 375 mg/m^2 w dniu 1 i 6 pierwszych dwóch cykli chemioterapii (4 wlewy). Pierwotnym punktem końcowym był udział 3-letnich przeżyć wolnych od zdarzeń (EFS).

Wyniki. Od 14 października 2004 roku do 7 września 2010 roku 260 chorych przydzielono losowo do rytuksymabu z chemioterapią lub do wyłącznej chemioterapii (grupa B — 124 chorych [64 — bez rytuksymabu, 60 — z rytuksymabem]; grupa C — 136 chorych [66 — bez rytuksymabu, 70 — z rytuksymabem]). Po medianie czasu obserwacji 38 miesięcy (IQR 24–59) udział 3-letnich przeżyć wolnych od zdarzeń był wyższy w grupie chorych otrzymujących rytuksymab (75% [95% CI 66–82]) w porównaniu z chorymi otrzymującymi wyłączną chemioterapię (62% [53–70]; p testu log-rank stratyfikowane względem grupy 0,024). Iloraz ryzyka oszacowany w modelu Coxa, stratyfikowany względem grupy, wyniósł 0,59 dla EFS (95% CI 0,38–0,94; $p = 0,025$). Grupy nie różniły się pod względem działań niepożądanych. Do najczęstszych działań niepożądanych należały zakażenia (3–4 stopień nasilenia u 137 chorych [17%] w grupie otrzymującej rytuksymab vs 115 [15%] wśród chorych nieotrzymujących rytuksymabu) oraz toksyczność hematologiczna (średni czas trwania neutropenii w stopniu 4 wyniósł 3,31 dnia na cykl [95% CI 3,01–3,61] vs 3,38 dnia na cykl [3,05–3,70]).

Wnioski. Dodanie rytuksymabu do standardowej chemioterapii wydłużyło EFS chorych na chłoniaka lub białaczkę Burkitta.

Atezolizumab in patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma who have progressed following treatment with platinum-based chemotherapy: a single-arm, multicentre, phase 2 trial

Rosenberg J, Hoffman-Censits J, Powles T i wsp.

Lancet 2016; 387: 1909–1920

Możliwości leczenia chorych na rozlanego raka urotelialnego z progresją po chemioterapii opartej o związki platyny są ograniczone. Oceniono skuteczność leczenia atezolizu-

mabem, humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym IgG1, wiążącym się selektywnie z pierwszym ligandem dla receptora zaprogramowanej śmierci komórki (PD-L1) w tej grupie chorych.

Metody. Do wielośrodkowego, jednoramiennego, dwukohortowego badania II fazy włączono dorosłych chorych na nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego lub rozsia- nego raka urotelialnego z progresją po chemioterapii opar- tej o związki platyny. Kryteria włączenia stanowiły ponadto: stan sprawności 0–1 wg ECOG, obecność mierzalnej choroby w skali RECIST 1.1, prawidłowa funkcja szpiku kostnego oraz wydolność narządowa, a także wykluczenie chorób autoimmunologicznych i aktywnych zakażeń. Chorzy otrzy- mywali atezolizumab dożylnie (1200 mg co 3 tygodnie). Metodą immunohistochemiczną oceniono prospektywnie ekspresję PD-L1 na limfocytach naciekających guz (IC). Pier- wotnymi punktami końcowymi były: udział obiektywnych odpowiedzi w niezależnej ocenie wg skali RECIST 1.1 i udział obiektywnych odpowiedzi w ocenie badacza wg immunolo- gicznie zmodyfikowanej skali RECIST, analizowane w grupie zgodnej z intencją leczenia. Przeprowadzono procedurę hierarchicznego testowania w celu oceny, czy udziały obiek- tywnych odpowiedzi są znamienne wyższe w porównaniu z historyczną kontrolą (udziały obiektywnych odpowiedzi na poziomie 10%), przy poziomie $\alpha = 0,05$.

Wyniki. Od 13 maja do 19 listopada 2014 roku 486 chorych poddano skryningowi, a 315 ostatecznie włączono do bada- nia. 310 chorych otrzymało atezolizumab (5 włączonych do badania chorych nie spełniło ostatecznie kryteriów włącze- nia i nie otrzymało badanego leku). Stan ekspresji PD-L1 na limfocytach naciekających guz (IC) określono odsetkiem komórek PD-L1-dodatnich: IC0 (< 1%), IC1 ($\geq 1\%$, ale < 5%) i IC2/3 ($\geq 5\%$). W pierwotnej analizie wykazano, że lecze- nie atezolizumabem wiązało się ze znamienne wyższym udziałem obiektywnych odpowiedzi wg skali RECIST 1.1 w porównaniu z udziałem całkowitych odpowiedzi równym 10% w każdej z grup wyodrębnionych na podstawie stanu limocytów naciekających guz (IC2/3: 27% [95% CI 19–37], $p < 0,0001$; IC1/2/3: 18% [13–24], $p = 0,0004$) oraz u wszyst- kich chorych (15% [11–20], $p = 0,0058$). Po dłuższym okre- sie obserwacji, w niezależnej ocenie, udział obiektywnych odpowiedzi wyniósł 26% (95% CI 18–36) w grupie IC2/3, 18% (13–24) w grupie IC1/2/3 oraz 15% (11–19) w grupie wszystkich 310 chorych. Po medianie czasu obserwacji 11,7 miesiąca (95% CI 11,4–12,2) u 38 spośród 45 chorych (84%) utrzymywała się odpowiedź na leczenie. W eksploracyj- nych analizach wykazano, że podtypy The Cancer Genome Atlas (TCGA) i liczba mutacji stanowią niezależne czynniki predykcyjne odpowiedzi na atezolizumab. Działania niepo- żądane w stopniu 3–4 obserwowano u 50 spośród 310 le- czonych chorych (16%). Najczęściej występowało zmęczenie (5 chorych [2%]). Immunologiczne działania niepożądane w stopniu 3–4 odnotowano u 15 spośród 310 leczonych cho-

rych (5%), z najczęściej obserwowanymi: zapaleniem płuc, narastaniem aktywności transaminaz, wysypką i dusznością. Nie odnotowano zgonów związanych z badanym lekiem.

Wnioski. W omawianej grupie chorych obserwowano dłu- gotrwale odpowiedzi na atezolizumab, który był ponadto dobrze tolerowany. Wykazano związek podwyższonej eks- presji PD-L1 na limfocytach z wyższym udziałem odpowiedzi na leczenie. To badanie jako pierwsze wykazało związek podtypów TCGA z odpowiedzią na blokadę immunologicz- nych punktów kontrolnych oraz udowodniło znaczenie liczb- by mutacji jako biomarkera odpowiedzi na ten rodzaj leków w zaawansowanym raku urotelialnym.

Pregnancy after chemotherapy in male and female survivors of childhood cancer treated between 1970 and 1999: a report from the Childhood Cancer Survivor Study cohort

Chow E, Stratton K, Leisenring W i wsp.

Lancet Oncol 2016; 17: 567–576

Wpływ, jaki wywiera na płodność wiele stosowanych współ- cześnie leków cytotoksycznych, nie jest w pełni poznany. Oceniono wpływ leków cytotoksycznych na płodność kobiet i mężczyzn, leczonych systemowo w dzieciństwie z powodu nowotworów, u których nie stosowano radioterapii w ob- szarze miednicy i mózgowia.

Metody. Do analizy wykorzystano dane pochodzące z Chil- dhood Cancer Survivor Study. Do badania włączono cho- rych, u których poniżej 21 roku życia rozpoznano najczęstsze nowotwory wieku dziecięcego, leczonych w 27 ośrodkach w USA i Kanadzie w latach 1970–1999, którzy przeżyli 5 lat. Analizowano dawki 14 leków alkilujących oraz leków o podobnym mechanizmie działania — tworzących wiązania krzyżowe w DNA. Zastosowano swoiste dla płci modele Coxa w celu oceny niezależnego wpływu każdego z leków oraz kumulatywnej ekwiwalentnej dawki cyklofosfamidu dla wszystkich leków w odniesieniu do ciąży oraz żywych urodzeń, odnotowanych pomiędzy 15 a 44 rokiem życia. Do grupy kontrolnej włączono rodzeństwo ozdrowieńców. **Wyniki.** Do analizy włączono 10 938 ozdrowieńców oraz 3949 ich zdrowych braci i siostr. Po medianie okresu ob- serwacji 8 lat od wejścia do grupy lub od 15 roku życia (IQR 4–12) w związkach 4149 (38%) ozdrowieńców odnotowano ciążę, przy czym u 3453 (83%) wystąpiło przynajmniej jedno żywe urodzenie. Po medianie czasu obserwacji 10 lat (IQR 6–15) w związkach 2445 (62%) zdrowych braci i siostr od- notowano ciążę, w wyniku czego u 2201 (90%) wystąpiło przynajmniej jedno żywe urodzenie. W analizie wieloczyn- nikowej wykazano niższe prawdopodobieństwo poczęcia potomstwa w grupie ozdrowieńców w porównaniu ze zdrowym rodzeństwem (ozdrowieńcy — mężczyźni: iloraz ryzyka [HR] 0,63, 95% CI 0,58–0,68; $p < 0,0001$; ozdrowieńcy

— kobiety: 0,87, 0,81–0,94; $p < 0,0001$), a także niższe prawdopodobieństwo żywego urodzenia (ozdrowieńcy — mężczyźni: 0,63, 0,58–0,69; $p < 0,0001$; ozdrowieńcy — kobiety: 0,82, 0,76–0,89; $p < 0,0001$). U mężczyzn poddawanych chemioterapii zmniejszone prawdopodobieństwo poczęcia potomstwa związane było z górnym tercylem dawek cyklofosfamidu (HR 0,60, 95% CI 0,51–0,71; $p < 0,0001$), ifosfamidu (0,42, 0,23–0,79; $p = 0,0069$), prokarbazyny (0,30, 0,20–0,46; $p < 0,0001$) i cisplatyny (0,56, 0,39–0,82; $p = 0,0023$). Ekwiwalentna dawka cyklofosfamidu u mężczyzn poddanych chemioterapii była znamienne związane ze zmniejszonym prawdopodobieństwem poczęcia potomstwa (na każde 5000 mg/m² HR 0,82, 95% CI 0,79–0,86; $p < 0,0001$). Wśród kobiet poddanych chemioterapii jedynie zastosowanie busulfanu (< 450 mg/m² HR 0,22, 95% CI 0,06–0,79, $p = 0,020$; ≥ 450 mg/m² 0,14, 0,03–0,55; $p = 0,0051$) oraz dawki lomusty ≥ 411 mg/m² (0,41, 0,17–0,98; $p = 0,046$) były znamienne związane ze zmniejszoną płodnością; równoważne dawki cyklofosfamidu były związane z ryzykiem niepłodności tylko w zakresie najwyższych dawek kategoryzowanych w kwartylach (najwyższy kwartyl vs bez ekspozycji: HR 0,85, 95% CI 0,74–0,98; $p = 0,023$). Wyniki dla żywych urodzeń były zbliżone do powyższych.

Wnioski. Zastosowanie wyższych dawek leków alkilujących i cisplatyny było związane z niższym prawdopodobieństwem poczęcia potomstwa w grupie mężczyzn — ozdrowieńców z nowotworów wieku dziecięcego. Wyniki analizy wskazują na niewielki wpływ chemioterapii na płodność kobiet — ozdrowieńców z nowotworów wieku dziecięcego, niepoddawanych radioterapii w obszarze miednicy i mózgowia. U wszystkich nastolatków z rozpoznaniem choroby nowotworowej istotną kwestią przed zastosowaniem leczenia pozostaje troska o zachowanie płodności.

Timing of androgen-deprivation therapy in patients with prostate cancer with a rising PSA (TROG 03.06 and VCOG PR 01-03 [TOAD]): a randomised, multicentre, non-blinded, phase 3 trial

Duchesne GM, Woo HH, Bassett JK i wsp.

Lancet Oncol 2016; 17: 727–737

Blokada androgenowa jest stosowana u chorych na raka gruczołu krokowego ze wzrostem stężenia PSA po radykalnym leczeniu (wznowa biochemiczna) oraz u chorych niekwalifikujących się do radykalnego leczenia, jednak nie jest jasne, kiedy należy rozpocząć to leczenie. Celem badania była ocena, czy bezzwłoczne zastosowanie blokady androgenowej wydłuża czas całkowitego przeżycia w porównaniu z leczeniem odroczone.

Metody. Do wieloośrodkowego, otwartego badania III fazy włączano chorych w 29 onkologicznych ośrodkach w Au-

stralii, Nowej Zelandii i Kanadzie. Przedmiotem badania byli chorzy na raka gruczołu krokowego ze wznową biochemiczną po wcześniejszym leczeniu z intencją radykalną (radioterapii lub chirurgii, z pooperacyjną radioterapią lub bez niej) lub niezakwalifikowani do radykalnego leczenia (z powodu wieku, chorób towarzyszących lub miejscowego zaawansowania choroby). Chorych przydzielano losowo (1:1) do bezzwłocznej lub odroczonej blokady androgenowej z rekomendowanym czasem do włączenia leczenia przynajmniej 2 lat, chyba że byłoby to klinicznie przeciwwskazane. Chorych we wznową biochemiczną stratyfikowano względem rodzaju zastosowanego leczenia, czasu wolnego od nawrotu oraz czasu podwojenia PSA, a chorych niekwalifikujących się do radykalnego leczenia zależnie od obecności przerzutów. Randomizację w obu grupach stratyfikowano zależnie od planowego leczenia (ciągłego lub przerywanego) oraz leczonego ośrodka. Lekarze mogli stosować dowolną blokadę androgenową. Głównym punktem końcowej oceny był czas całkowitego przeżycia w grupie zgodnej z intencją leczenia. Nabór do badania zakończono w 2012 roku po ocenie niezależnej komisji monitorującej, ale dane zbierano przez 18 miesięcy, do 26 lutego 2014 roku. Badanie zarejestrowano w Australian New Zealand Clinical Trials Registry (ACTRN12606000301561) i ClinicalTrials.gov (NCT001110162).

Wyniki. Od 3 września 2004 do 14 lipca 2012 roku do badania włączono 293 chorych (261 z nawrotem biochemicznym i 32 z chorobą niekwalifikującą się do radykalnego leczenia). 142 chorych przydzielono losowo do bezzwłocznej i 151 do odroczonego leczenia. Mediana czasu obserwacji wyniosła 5 lat (IQR 3,3–6,2) od randomizacji. 16 chorych (11%) w grupie przydzielonej do bezzwłocznej leczenia i 30 (20%) w grupie odroczonego leczenia — zmarło. Udział 5-letnich całkowitych przeżyć wyniósł 86,4% (95% CI 78,5–91,5) w grupie odroczonego leczenia w porównaniu z 91,2% (84,2–95,2) w grupie bezzwłocznej leczenia (log-rank $p = 0,047$). W analizie regresji Coxa nieskorygowany HR całkowitego przeżycia dla natychmiastowego leczenia w porównaniu z leczeniem odroczone wyniósł 0,55 (95% CI 0,30–1,00; $p = 0,050$). U 23 chorych wystąpiły niepożądane działania 3 stopnia związane z leczeniem. U 105 chorych (36%) wystąpiły niepożądane działania wymagające hospitalizacji; żadne z tych zdarzeń nie wiązało się z leczeniem; zdarzenia nie różniły się pomiędzy grupami. Najczęstszym działaniem niepożądanym były zdarzenia sercowo-naczyniowe, które wystąpiły u 9 chorych w grupie odroczonego leczenia (6%) i u 13 chorych poddanych bezzwłocznej terapii (9%).

Wnioski. Bezzwłoczne zastosowanie blokady androgenowej znamienne wydłużyło czas całkowitego przeżycia w porównaniu z leczeniem opóźnionym u chorych na raka gruczołu krokowego ze wznową biochemiczną lub niekwalifikujących się do radykalnego leczenia. Wyniki niniejszego badania dostarczają danych dotyczących czasu przeżycia

i objawów niepożądanych leczenia, które mogą być omawiane z chorymi podczas wybierania metody leczenia.

Salvage radiotherapy with or without short-term hormone therapy for rising prostate-specific antigen concentration after radical prostatectomy (GETUG-AFU 16): a randomised, multicentre, open-label phase 3 trial

Carrie C, Hasbini A, de Laroche G i wsp.

Lancet Oncol 2016; 17: 747–756

Leczenie chorych ze wzrostem stężenia PSA po radykalnej prostatektomii stanowi istotny problem kliniczny. Ratunkowa radioterapia opóźnia wdrożenie bardziej agresywnych metod leczenia, takich jak długotrwała blokada androgenowa, ale mniej niż połowa chorych odnosi korzyść z takiego leczenia. Oceniono wpływ, jaki wywiera dodanie krótkiej blokady androgenowej do ratunkowej radioterapii na stężenie PSA i czas całkowitego przeżycia chorych ze wzrostem stężenia PSA po radykalnej prostatektomii.

Metody. Otwarte wieloośrodkowe badanie III fazy przeprowadzono w 43 francuskich ośrodkach. Włączano chorych (w wieku ≥ 18 lat) leczonych z powodu gruczolakoraka gruczołu krokowego w stopniu pT2, pT3 lub pT4a (wyłącznie naciek szyi pęcherza moczowego), którzy wcześniej nie otrzymali blokady androgenowej ani radioterapii w obszarze miednicy, ze wzrostem stężenia PSA o 0,2 do $< 2,0 \mu\text{g/l}$, po radykalnej prostatektomii, bez objawów choroby. Chorych przydzielano losowo (1:1) do standardowej ratunkowej radioterapii (konformalna radioterapia 3D lub IMRT w dawce 66 Gy w 33 frakcjach podawanych przez 5 dni przez 7 tygodni) lub do radioterapii w połączeniu z krótką blokadą androgenową (10,8 mg gosereliny podawanej podskórnie w pierwszym dniu radioterapii i 3 miesiące później). Chorych stratyfikowano wg ośrodka, metody radioterapii i rokowania. Głównym punktem końcowej oceny był czas wolny od progresji oceniany w grupie zgodnej z intencją leczenia. Badanie zarejestrowano w *ClinicalTrials.gov* pod numerem NCT00423475.

Wyniki. Od 19 października 2006 do 30 marca 2010 roku do badania włączono 743 chorych, w tym 374 przydzielono losowo do wyłącznej radioterapii, a 369 — do radioterapii w połączeniu z gosereliną. Udział chorych bez biochemicznej lub klinicznej progresji w ciągu 5 lat w grupie przydzielonych do radioterapii w połączeniu z gosereliną był znamienne wyższy w porównaniu z poddanymi wyłącznej radioterapii (80% [95% CI 75–84] vs 62% [57–67]; współczynnik ryzyka [HR] 0,50, 95% CI 0,38–0,66; $p < 0,0001$). Nie wystąpiły dodatkowe późne działania niepożądane u chorych poddanych krótkiej blokadzie androgenowej w porównaniu z wyłączną radioterapią. Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi związanymi z gosereliną były uderzenia gorąca,

pocenie lub oba objawy naraz (u 30 spośród 366 chorych [8%] występowały objawy 2 stopnia; u 30 chorych [8%] występowały uderzenia gorąca, a u 5 chorych [1%] pocenie w grupie poddanej radioterapii z gosereliną w porównaniu z brakiem objawów wśród 372 chorych w grupie poddanej radioterapii). U trzech spośród 366 chorych (8%) poddanych radioterapii z gosereliną występowały uderzenia gorąca ≥ 3 stopnia, a u jednego pocenie ≥ 3 stopnia w porównaniu z brakiem objawów u 372 chorych poddanych wyłącznej radioterapii. Najczęstszymi późnymi działaniami niepożądanymi ≥ 3 stopnia były objawy ze strony układu moczowo-płciowego (29 [8%] w grupie poddanej radioterapii vs 26 [7%] w grupie poddanej radioterapii w połączeniu z gosereliną) oraz dysfunkcje seksualne (20 [5%] vs 30 [8%]). Nie wystąpiły zgony związane z leczeniem.

Wnioski. Dodanie krótkiej blokady androgenowej do ratunkowej radioterapii przynosi korzyści u chorych po radykalnej prostatektomii ze wzrostem stężenia PSA po zabiegu operacyjnym. Radioterapia w połączeniu z krótką blokadą androgenową stanowi opcję leczenia w tej grupie chorych.

Adapted treatment guided by interim PET-CT scan in advanced Hodgkin's lymphoma

Johnson P, Federico M, Kirkwood A i wsp.

N Engl J Med 2016; 374: 2419–2429

Oceniono wpływ wykonywania PET-CT do oceny wczesnej odpowiedzi na chemioterapię u chorych na zaawansowanego chłoniaka Hodgkina.

Metody. Chorzy na nowo rozpoznanego zaawansowanego klasycznego chłoniaka Hodgkina po wykonaniu badania PET-CT otrzymywali 2 cykle chemioterapii ABVD (doksorubicyna, bleomycyna, winblastyna i dakarbazyna), a następnie byli poddawani badaniu PET-CT. Badania oceniano centralnie, stosując 5-punktową skalę zmian w PET. Chorych z ujemnym wynikiem badania PET po 2 cyklach przydzielono do kontynuowania chemioterapii ABVD (grupa ABVD) lub do chemioterapii z ominięciem bleomycyny (grupa AVD) w cyklach 3–6. Chorzy z dodatnim PET po 2 cyklach otrzymywali BEACOPP (bleomycyna, etopozyd, doksorubicyna, cyklofosfamid, winkrystyna, prokarbazyna i prednizon). Radioterapia nie była zalecana u chorych z ujemnym badaniem po 2 cyklach leczenia. Głównym punktem końcowej oceny była różnica w udziale 3-letnich przeżyć pomiędzy grupami, porównanie typu *noninferiority* do wykluczenia różnicy o ≥ 5 punktów procentowych.

Wyniki. U 937 spośród 1119 chorych (83,7%) poddanych badaniu PET-CT w trakcie leczenia zgodnie z protokołem wyniki badania były ujemne. Po medianie czasu obserwacji 41 miesięcy udział 3-letnich przeżyć wolnych od progresji i całkowitych przeżyć w grupie ABVD wyniósł odpowiednio 85,7% (95% przedział ufności [CI] 82,1 do 88,6) i 97,2% (95%

CI 95,1 do 98,4), a w grupie AVD odpowiednio 84,4% (95% CI 80,7 do 87,5) i 97,6% (95% CI 95,6 do 98,7). Bezwzględna różnica w udziale 3-letnich przeżyć wolnych od progresji (ABVD vs AVD) wyniosła 1,6 punktu procentowego (95% CI -3,2 do 5,3). Niepożądane działania związane z układem oddechowym były cięższe w grupie ABVD w porównaniu z AVD. BEACOPP podano 172 chorym z dodatnim wynikiem badania PET-CT przeprowadzonym w trakcie leczenia, spośród których 74,4% miało ujemny wynik w 3. badaniu PET-CT; udział 3-letnich przeżyć wolnych od progresji wyniósł 67,5%, a udział całkowitych przeżyć — 87,8%. 62 chorych zmarło w trakcie badania (w tym 24 z powodu chłoniaka Hodgkina), udział 3-letnich przeżyć wolnych od progresji wyniósł 82,6%, a całkowitych przeżyć 95,8%.

Wnioski. Chociaż wyniki nie spełniły określonego marginesu *noninferiority*, ominięcie bleomycyny w schemacie ABVD po ujemnym wyniku PET wiązało się ze zmniejszeniem toksyczności płucnej w porównaniu z kontynuowaniem ABVD, bez znamiennej niższej skuteczności.

Genomic classification and prognosis in acute myeloid leukemia

Papaemmanuil E, Gerstung M, Bullinger L i wsp.
N Engl J Med 2016; 374: 2209–2221

Ostatnie badania dostarczyły szczegółowych danych dotyczących genów zmutowanych w ostrej białaczce szpikowej (AML). Kolejnym wyzwaniem jest zrozumienie, jak to genetyczne zróżnicowanie wpływa na patofizjologię i przebieg kliniczny AML.

Metody. 1540 chorych włączono do 3 prospektywnych badań z intensywnym leczeniem. Łącząc mutacje kierujące w 111 genach związanych z rakiem z danymi cytogenetycznymi i klinicznymi, określono genomiczne podgrupy AML i ich związek z przebiegiem choroby.

Wyniki. Znalaziono 5234 kierujące mutacje w 76 genach lub regionach genomu, w tym 2 lub więcej mutacji kierujących u 86% chorych. Wzory komutacji spowodowały podzielenie grupy na 11 klas, każdą z różnymi cechami klinicznymi i różnym przebiegiem choroby. Dodatkowo do obecnie określonych podgrup AML powstały 3 heterogenne genomiczne kategorie: AML z mutacjami w genach kodujących chromatynę, regulatorach składania RNA lub w obu tych regionach (u 18% chorych); AML z mutacjami *TP53*, chromosomalnymi aneuploidiami lub oboma rodzajami tych zaburzeń (13%) i AML z mutacjami *IDH2*^{R172} (1%). Wyniki leczenia chorych na AML z mutacjami w genach kodujących chromatynę i regulatorach składania RNA oraz chorych z mutacjami *TP53* i chromosomalnymi aneuploidiami były gorsze, a różne mutacje określające klasę wpływały niezależnie i dodatkowo na przebieg choroby. Dodatkowo do mutacji określających klasy inne mutacje kierujące również miały istotny wpływ

na czas całkowitego przeżycia. Wpływy rokownicze poszczególnych mutacji były często zmienione przez obecność lub nieobecność innych kierujących mutacji. Takie interakcje genowe były szczególnie wyrażone w AML z mutacją *NPM1*, gdzie wzory komutacji wiązały się z lepszym lub gorszym rokowaniem. Te czynniki predykcyjne wymagają walidacji w prospektywnych badaniach klinicznych.

Wnioski. Krajobraz mutacji kierujących w AML pozwala na określenie odrębnych podgrup molekularnych, które odpowiadają różnym ścieżkom w rozwoju AML, pozwalają na klasyfikację choroby i określają rokowanie.

Eight cycles of ABVD versus four cycles of BEACOPP^{escalated} plus four cycles of BEACOPP^{baseline} in stage III to IV, International Prognostic Score ≥ 3 , high-risk Hodgkin lymphoma: first results of the phase III EORTC 2012 Intergroup Trial

Carde P, Karrasch M, Fortpied C i wsp.

J Clin Oncol 2016; 34: 2028–2036

Cel. Porównanie wyników leczenia chorych na chłoniaka Hodgkina (HL) z czynnikami wysokiego ryzyka w III lub IV stopniu zaawansowania w badaniu III fazy European Organisation for Research and Treatment of Cancer 2012 Intergroup (porównanie 2 schematów chemioterapii w leczeniu chorych na HL w III lub IV stopniu zaawansowania), których przydzielono losowo do leczenia doksorubicyną, bleomycyną, winblastyną i dakarbazyną (ABVD) lub bleomycyną, etopozydem, doksorubicyną, cyklofosfamidem winkrystyną, prokarbazyną i prednizonem (BEACOPP).

Materiał i metody. Chorzy na HL w III lub IV stopniu zaawansowania z *International Prognostic Score* ≥ 3 , w wieku ≤ 60 lat, otrzymywali 8 cykli ABVD (ABVD₈) lub 4 cykle eskalowanego schematu BEACOPP, a następnie 4 cykle klasycznego schematu BEACOPP (BEACOPP₄₊₄) bez radioterapii. Głównymi punktami końcowej oceny były: czas wolny od zdarzeń (EFS), przerwanie leczenia, brak całkowitej odpowiedzi (CR) lub niepotwierdzone całkowite odpowiedzi (CRu) po 8 cyklach, progresja i nawroty lub zgony. Dodatkowymi punktami końcowej oceny były: udział CR, czas całkowitego przeżycia (OS), jakość życia, występowanie wtórnych nowotworów oraz czas wolny od choroby u chorych z CR/CRu.

Wyniki. Od 2002 do 2010 roku 549 chorych przydzielono losowo do ABVD₈ (n = 275) lub do BEACOPP₄₊₄ (n = 274). Charakterystyka chorych: mediana wieku — 35 lat, mężczyźni — 75%, stopień IV — 74%, objawy "B" — 81%; IPS ≥ 4 — 59%, stopień sprawności wg WHO: 0 — 34%, 1 — 48% lub 2 — 17%. Mediana czasu obserwacji wyniosła 3,6 roku. Udział CR/CRu wyniósł 82,5% w obu ramionach. Po 4 latach udział EFS wyniósł 63,7% wśród leczonych ABVD₈ w porównaniu z 69,3% dla BEACOPP₄₊₄ (współczynnik ryzyka

[HR] 0,86; 95% CI 0,64 do 1,15; $P = 0,312$); udział przeżyć wolnych od choroby wyniósł 85,8% w porównaniu z 91,0% (HR 0,59; 95% CI 0,33 do 1,06; $P = 0,076$), a udział OS 86,7% w porównaniu z 90,3% (HR 0,71; 95% CI 0,42 do 1,21; $P = 0,208$). Zgony związane z toksycznością leczenia wystąpiły odpowiednio u 6 i 5 chorych, wcześniejsze zakończenie leczenia (przed 5. cyklem) u 12 i 26 chorych, zmiana schematu leczenia (*crossovers*) u 5 i 10 chorych, wtórne nowotwory u 8 i 10 chorych odpowiednio w grupie ABVD₈ i BEACOPP₄₊₄.

Wnioski. Zastosowanie ABVD₈ i BEACOPP₄₊₄ wiązało się z podobnym udziałem EFS i OS u chorych na zaawansowanego

HL z czynnikami wysokiego ryzyka. Ponieważ BEACOPP₄₊₄ nie wykazał większej skuteczności lub współczynnika toksyczności w porównaniu z ABVD₈, zakres leczenia, wczesne i późne toksyczności oraz dodatkowe koszty muszą być brane pod uwagę przed wyborem jednego z tych schematów, na których będą budowane przyszłe strategie leczenia.

Opracowali:

Dr n. med. Anna Kowalczyk

Dr n. med. Ewa Szutowicz-Zielińska

Lek. med. Anna Wrona

Dr n. med. Krzysztof Konopa