

Cord-blood transplantation in patients with minimal residual disease

Milano F, Gooley T, Wood B i wsp.

N Engl J Med 2016; 375: 944–953

Większość kandydatów do przeszczepienia komórek macierzystych krwi nie ma zgodnego dawcy. Niezbędne są dane umożliwiające wybór pomiędzy różnymi alternatywnymi źródłami dawców komórek.

Metody. W retrospektywnej analizie porównano wyniki leczenia 582 kolejnych chorych na ostrą białaczkę lub zespół mielodysplastyczny, którzy zostali poddani pierwszemu mieloablacyjnemu przeszczepieniu komórek macierzystych pochodzących z krwi pępowinowej od niespokrewnionego dawcy krwi pępowinowej (140 chorych), od niespokrewnionego dawcy zgodnego w HLA (344) lub dawcy niespokrewnionego częściowo niezgodnego w HLA (98).

Wyniki. Względne ryzyko zgonu lub nawrotu pomiędzy grupą poddaną przeszczepieniu krwi pępowinowej a dwiema pozostałymi grupami poddanymi przeszczepieniu od niespokrewnionych dawców wydają się różnić zależnie od obecności minimalnej choroby resztkowej przed przeszczepieniem. Wśród chorych z minimalną chorobą resztkową ryzyko zgonu było wyższe w grupie z przeszczepem częściowo niezgodnym w HLA w porównaniu do grupy z przeszczepem krwi pępowinowej (współczynnik ryzyka 2,92; 95% przedział ufności [CI] 1,52 do 5,63; $P = 0,001$); ryzyko było również wyższe w grupie z dawcą zgodnym w HLA w porównaniu do grupy z dawcą krwi pępowinowej, ale nieznamienne (współczynnik ryzyka 1,69; 95% CI 0,94 do 3,02; $P = 0,08$). Wśród chorych bez minimalnej choroby resztkowej współczynniki ryzyka były niższe (współczynnik ryzyka w grupie z dawcą częściowo niezgodnym w HLA 1,36, 95% CI 0,76 do 2,46, $P = 0,30$; współczynnik ryzyka w grupie z dawcą zgodnym w HLA 0,78, 95% CI 0,48 do 1,28, $P = 0,33$). Ryzyko nawrotu wśród chorych z minimalną chorobą resztkową był znamienne wyższy w obu grupach z niespokrewnionym dawcą w porównaniu do grupy z dawcą krwi pępowinowej (współczynnik ryzyka w grupie z dawcą częściowo niezgodnym w HLA 3,01; 95% CI 1,22 do 7,38; $P = 0,02$; współczynnik ryzyka w grupie z dawcą zgodnym w HLA 2,92; 95% CI 1,34 do 6,35; $P = 0,007$). Wśród chorych bez minimalnej choroby resztkowej wielkość tych zależności była niższa (współczynnik ryzyka w grupie z dawcą częściowo niezgodnym w HLA 1,28, 95% CI 0,51 do 3,25,

$P = 0,60$; współczynnik ryzyka w grupie z dawcą zgodnym w HLA 1,30, 95% CI 0,65 do 2,58, $P = 0,46$).

Wnioski. Wśród chorych z minimalną chorobą resztkową przed przeszczepieniem prawdopodobieństwo całkowitego przeżycia po otrzymaniu przeszczepu od dawcy z krwi pępowinowej było przynajmniej tak samo korzystne jak po przeszczepie od niespokrewnionego dawcy zgodnego w HLA i było znamienne wyższe od prawdopodobieństwa po otrzymaniu przeszczepu od niespokrewnionego dawcy częściowo niezgodnego w HLA. Dodatkowo prawdopodobieństwo nawrotu było niższe wśród biorców krwi pępowinowej w porównaniu do obu pozostałych grup.

Mutations associated with acquired resistance to PD-1 blockade in melanoma

Zaretsky JM, Garcia-Diaz A, Shin DS i wsp.

N Engl J Med 2016; 375: 819–829

Około 75% obiektywnych odpowiedzi po leczeniu anti-PD-1 u chorych na czerniaka utrzymuje się latami, ale zdarzają się późne nawroty po pierwotnej obiektywnej regresji guza pomimo kontynuacji leczenia. Mechanizmy ucieczki immunologicznej w takich sytuacjach nie są znane.

Metody. Oceniono sparowane próbki pobrane przed rozpoczęciem leczenia i po nawrocie od 4 chorych na rozszianego czerniaka z początkową obiektywną regresją guza po leczeniu anti-PD-1 (pembrolizumab) i progresją po miesiącach lub latach leczenia.

Wyniki. Sekwencjonowanie całego egzomu wykryło klonalną selekcję i odrost guzów z nabytą opornością. U 2 spośród 4 chorych stwierdzono mutacje związane z utratą funkcji w genach kodujących kinazę 1 (*JAK1*) i kinazę 2 (*JAK2*) oraz receptor dla interferonu w połączeniu z delecją dzikiego allele. U 3. chorego stwierdzono mutację kończącą translację w genie kodującym białko prezentujące antygen beta-2-mikroglobuliny (*B2M*). Mutacje kończące translację *JAK1* i *JAK2* wiązały się z brakiem odpowiedzi na interferon gamma, w tym z niewrażliwością na jego antyproliferacyjny wpływ na komórki nowotworowe. Mutacja kończąca translację *B2M* wiązała się z utratą ekspresji powierzchniowej MHC (*major histocompatibility complex*) klasy I.

Wnioski. Nabyta odporność na immunoterapię anti-PD-1 u chorych na czerniaka wiązała się z defektem w ścieżce związanej z przekazywaniem sygnału poprzez receptor dla interferonu i w prezentacji antygeny.

Robot-assisted laparoscopic prostatectomy versus open radical retropubic prostatectomy: early outcomes from a randomised controlled phase 3 study

Yaxley JW, Coughlin GD, Chambers SK i wsp.

Lancet 2016; 388: 1057–1066

Brakuje badań porównujących laparoskopową prostatektomię z asystą robota i otwartą radykalną załonową prostatektomię. Celem badania było porównanie tych dwóch metod w odniesieniu do wskaźników czynnościowych i onkologicznych oraz wczesnych wyników po 12 tygodniach od zabiegu.

Metody. W kontrolowanym badaniu III fazy uczestniczyli mężczyźni w wieku od 35 do 70 lat z nowo rozpoznany wczesnym rakiem gruczołu krokowego, którzy wybrali zabieg operacyjny jako metodę leczenia, umieli czytać i mówić po angielsku, nie mieli urazów głowy, demencji, chorób psychicznych i innych nowotworów, z przewidywanym czasem przeżycia > 10 lat. Chorych przydzielano losowo (1:1) do laparoskopowej prostatektomii z asystą robota lub do radykalnej załonowej prostatektomii. Badanie było otwarte, ale badacze związani z analizą danych oraz patolodzy oceniający biopsje i preparaty operacyjne nie znali wyników randomizacji. Głównym punktem oceny było zachowanie funkcji związanych z układem moczowym (domena układu moczowego EPIC) i funkcji seksualnych (seksualna domena EPIC i IIEF) po 6 i 12 tygodniach oraz po 24 miesiącach, a także wyniki leczenia (dodatni margines operacyjny i progresja biochemiczna lub w badaniach obrazowych po 24 miesiącach). Badanie miało moc oceny jakości życia związanej z ogólnym stanem zdrowia oraz w ramach swoistych domen po 24 miesiącach. Przedstawiono wczesne wyniki po 6 i 12 tygodniach. Do pierwotnej analizy oraz do analizy bezpieczeństwa włączono chorych leczonych zgodnie z protokołem.

Wyniki. Od 23 sierpnia 2010 do 25 listopada 2014 roku do badania włączono 326 chorych, spośród których 163 przydzielono losowo do radykalnej załonowej prostatektomii i 163 do laparoskopowej prostatektomii z asystą robota. 18 chorych wyłączono (12 przydzielonych do radykalnej załonowej prostatektomii, a 6 do laparoskopowej prostatektomii z asystą robota), 151 chorych poddano radykalnej załonowej prostatektomii, a 157 — laparoskopowej prostatektomii z asystą robota. Po 12 tygodniach kwestionariusz wypełniło 121 chorych przydzielonych do radykalnej załonowej prostatektomii oraz 131 przydzielonych do laparoskopowej prostatektomii z asystą robota. Zachowanie funkcji układu moczowego nie różniło się znamienne między grupą poddaną radykalnej załonowej i laparoskopowej prostatektomii z asystą robota po 6 (74,50 vs 71,10; $p = 0,09$) i 12 tygodniach od zabiegu (83,80 vs 82,50; $p = 0,48$). Funkcje seksualne nie różniły się znamienne między gru-

pą poddaną radykalnej załonowej prostatektomii i laparoskopowej prostatektomii z asystą robota po 6 (30,70 vs 32,70; $p = 0,45$) i 12 tygodniach od zabiegu (35,00 vs 38,90; $p = 0,18$). Testowanie różnicy w udziale dodatnich marginesów operacyjnych pomiędzy obiema grupami (15 [10%] w grupie poddanej radykalnej załonowej prostatektomii vs 23 [15%] w grupie poddanej laparoskopowej prostatektomii z asystą robota) wykazało, że równowaga pomiędzy obiema technikami nie może być ustalona w ramach 90% CI przy Δ 10%. Test przewagi wykazał jednak, że obie grupy nie różniły się znamienne ($p = 0,21$). U 14 chorych (9%) poddanych radykalnej załonowej prostatektomii oraz u 6 (4%) poddanych laparoskopowej prostatektomii z asystą robota doszło do powikłań pooperacyjnych ($p = 0,052$). U 12 chorych (8%) poddanych radykalnej załonowej prostatektomii i u 3 (2%) poddanych laparoskopowej prostatektomii z asystą robota doszło do śródoperacyjnych działań niepożądanych.

Wnioski. W aspekcie czynnościowym obie techniki wiązały się z podobnymi wynikami. Niezbędny jest dłuższy czas obserwacji. Na podstawie wyników analizy przeprowadzonej w trakcie badania zaleca się chorym, aby kierowali się w wyborze postępowania doświadczeniem i zaufaniem do chirurga, a nie szczególną techniką operacyjną.

Rituximab in B-lineage adult acute lymphoblastic leukemia

Mauray S, Chevret S, Thomas X i wsp.

N Engl J Med 2016; 375: 1044–1053

Leczenie rytuksymabem poprawiło wyniki chorych na chłoniaki niezziarnicze. U chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną (ALL) z komórek B może również występować antygen CD20, który jest rozpoznawany przez rytuksymab. Aczkolwiek badania pojedynczych grup chorych sugerują, że dołączenie rytuksymabu do chemioterapii może poprawić wyniki leczenia w tej grupie, ta hipoteza nie była oceniana w badaniu z losowym doбором chorych.

Metody. Chorych (w wieku od 18 do 59 lat) na ALL z antygenem CD20, bez chromosomu Philadelphia (Ph), przydzielono losowo do chemioterapii z rytuksymabem lub bez rytuksymabu. Głównym punktem końcowej oceny był czas przeżycia wolny od zdarzeń. Rytuksymab podawano we wszystkich etapach leczenia w liczbie 16–18 wlewów.

Wyniki. Od maja 2006 do kwietnia 2014 roku do badania włączono 209 chorych, w tym 105 do leczenia z udziałem rytuksymabu i 104 do grupy kontrolnej. Po medianie czasu obserwacji 30 miesięcy czas wolny od zdarzeń był dłuższy w grupie leczonej rytuksymabem w porównaniu do grupy kontrolnej (współczynnik ryzyka 0,66; 95% przedział ufności [CI] 0,45 do 0,98; $P = 0,04$); szacowany udział 2-letnich przeżyć wolnych od zdarzeń wyniósł odpowiednio 65% (95% CI 56 do 75) i 52% (95% CI 43 do 63). Leczenie rytuksy-

mabem wiązało się z dłuższym czasem wolnym od zdarzeń w analizie wieloczynnikowej. Udział poważnych działań niepożądanych nie różnił się znamiennej pomiędzy grupami, natomiast w grupie leczonej rytuksymabem występowało mniej odczynów alergicznych na asparaginazę.

Wnioski. Dołączenie rytuksymabu do chemioterapii poprawiło wyniki leczenia młodych chorych na CD20-dodatnią, Ph-ujemną ALL.

10-year outcomes after monitoring, surgery, or radiotherapy for localized prostate cancer

Hamdy FC, Donovan JL, Lane JA i wsp.

N Engl J Med 2016; 375: 1415–1424

Skuteczność metod leczenia chorych na raka gruczołu krokowego wykrytego na podstawie testu PSA pozostaje niepewna.

Metody. Porównano aktywną obserwację, radykalną prostatektomię i radioterapię wiązką zewnętrzną u chorych na wczesnego raka gruczołu krokowego. Od 1999 do 2009 roku 82 429 mężczyzn w wieku od 50 do 69 lat poddano testowi PSA; u 2664 rozpoznano wczesnego raka gruczołu krokowego, z których 1643 zgodziło się poddać losowemu przydziałowi do aktywnej obserwacji (545 chorych), zabiegu operacyjnego (553) lub radioterapii (545). Pierwotnym punktem końcowej oceny była umieralność z powodu raka gruczołu krokowego po medianie 10 lat obserwacji, a wtórnymi udział progresji, przerzutów oraz umieralność ze wszystkich przyczyn.

Wyniki. Stwierdzono 17 zgonów z powodu raka gruczołu krokowego: 8 w grupie poddanej aktywnej obserwacji (1,5 zgonu na 1000 osobolat; 95% przedział ufności [CI] 0,7 do 3,0), 5 w grupie poddanej zabiegowi operacyjnemu (0,9 na 1000 osobolat; 95% CI 0,4 do 2,2) i 4 w grupie poddanej radioterapii (0,7 na 1000 osobolat; 95% CI 0,3 do 2,0); różnica pomiędzy grupami była nieznamienista ($P = 0,48$ dla wszystkich porównań). Nie stwierdzono także znamiennej różnicy pomiędzy grupami w liczbie zgonów ze wszystkich przyczyn (łącznie 169 zgonów; $P = 0,87$ dla porównań pomiędzy 3 grupami). Do rozszew choroby częściej dochodziło w grupie poddanej aktywnej obserwacji (33 chorych; 6,3 zdarzeń na 1000 osobolat; 95% CI 4,5 do 8,8) w porównaniu do poddanych zabiegowi operacyjnemu (13 chorych; 2,4 na 1000 osobolat; 95% CI 1,4 do 4,2) lub radioterapii (16 chorych; 3,0 na 1000 osobolat; 95% CI 1,9 do 4,9; $P = 0,004$ dla wszystkich porównań). Udział progresji był wyższy w grupie poddanej aktywnej obserwacji (112 chorych; 22,9 zdarzeń na 1000 osobolat; 95% CI 19,0 do 27,5) w porównaniu do poddanych zabiegowi operacyjnemu (46 chorych; 8,9 zdarzeń na 1000 osobolat; 95% CI 6,7 do 11,9) lub radioterapii (46 chorych; 9,0 zdarzeń na 1000 osobolat; 95% CI 6,7 do 12,0; $P < 0,001$ dla wszystkich porównań).

Wnioski. Po medianie 10 lat umieralność z powodu raka gruczołu krokowego była niska niezależnie od zastosowanego leczenia, bez znamiennej różnicy pomiędzy grupami. Do progresji lub rozszew dochodziło rzadziej w grupie poddanej zabiegowi operacyjnemu lub radioterapii w porównaniu do aktywnej obserwacji.

Gemcitabine plus cisplatin versus fluorouracil plus cisplatin in recurrent or metastatic nasopharyngeal carcinoma: a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial

Zhang L, Huang Y, Hong S i wsp.

Lancet 2016; 388: 1883–1892

Wyniki leczenia chorych na nawrotowego lub rozszew raka nosogardła są złe i brakuje ustalonych schematów chemioterapii 1. linii. Porównano skuteczność i bezpieczeństwo gemcytabiny w połączeniu z cisplatyną oraz fluorouracylu w połączeniu z cisplatyną u chorych na nawrotowego lub rozszew raka nosogardła.

Metody. Do wieloośrodkowego otwartego badania włączano chorych na nawrotowego lub rozszew raka nosogardła z 22 szpitali w Chinach. Kryteriami włączenia były: stan sprawności 0–1 wg ECOG, zadowolająca czynność narządowa, obecność zmian mierzalnych wg RECIST 1.1. Chorych przydzielano losowo w stosunku 1:1 do leczenia gemcytabiną (1 g/m² dożylnie w dniach 1. i 8.) w połączeniu z cisplatyną (80 mg/m² dożylnie w dniu 1.) lub fluorouracylem (4 g/m² w ciągłym 96-godzinnym wlewie dożylnym) i cisplatyną (80 mg/m² dożylnie w dniu 1.) co 3 tygodnie do 6 cykli. Głównym punktem końcowej oceny był czas do progresji oceniany przez niezależną komisję zgodnie z intencją leczenia. Analizy bezpieczeństwa przeprowadzono u chorych, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę leku.

Wyniki. Od 20 lutego 2012 do 30 października 2015 roku 362 chorych przydzielono losowo do leczenia (181 do gemcytabiny z cisplatyną i 181 do fluorouracylu z cisplatyną). Mediana obserwacji czasu do progresji wyniosła 19,4 miesiąca (IQR 12,1–35,6). Mediana czasu do progresji wyniosła 7,0 miesiąca (4,4–10,9) wśród leczonych gemcytabiną i 5,6 miesiąca (3,0–7,0) wśród leczonych fluorouracylem (współczynnik ryzyka [HR] 0,55 [95% CI 0,44–0,68]; $p < 0,0001$). 180 chorych leczonych gemcytabiną i 173 chorych leczonych fluorouracylem włączono do analizy bezpieczeństwa. Znamienne różnice w działaniach niepożądanych związanych z leczeniem 3. lub 4. stopnia pomiędzy leczonymi gemcytabiną i fluorouracylem dotyczyły leukopenii (52 [29%] vs 15 [9%]; $p < 0,0001$), neutropenii (41 [23%] vs 23 [13%]; $p = 0,0251$), małopłytkowości (24 [13%] vs 3 [2%]; $p = 0,0007$) i zapalenia błon śluzowych (0 vs 25 [14%]; $p < 0,0001$). Poważne działania niepożądane wystąpiły u 7 chorych (4%) leczonych gemcytabiną i u 10 (6%) leczonych fluorouracylem.

U 6 chorych (3%) leczonych gemcytabiną i u 14 (8%) leczonych fluorouracylem przerwano leczenie w powodu działań niepożądanych. Nie było zgonów związanych z leczeniem. **Wnioski.** Gemcytabina w połączeniu z cisplatiną przedłuża czas do progresji u chorych na nawrotowego lub rozsialego raka nosogardła. Wyniki pozwalają na uznanie gemcytabiny w połączeniu z cisplatiną za standard 1. linii leczenia tej grupy chorych.

Dexamethasone and supportive care with or without whole brain radiotherapy in treating patients with non-small cell lung cancer with brain metastases unsuitable for resection or stereotactic radiotherapy (QUARTZ): results from a phase 3, non-inferiority, randomised trial

Mulvenna P, Nankivell M, Barton R i wsp.

Lancet 2016; 388: 2004–2014

Napromienianie całego mózgowia (WBRT — *whole brain radiotherapy*) i deksametazon są powszechnie stosowane w leczeniu przerzutów do mózgowia u chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca (NSCLC — *non-small cell lung cancer*). Nie przeprowadzono jednak badań z losowym doborem chorych, aby wykazać, że WBRT poprawia jakość życia lub wydłuża czas całkowitego przeżycia. Nawet po WBRT rokowanie w tej grupie chorych jest złe. Celem badania było ustalenie, czy można zaniechać WBRT bez znamienego wpływu na czas lub jakość życia.

Metody. Badanie III fazy Quality of Life after Treatment for Brain Metastases (QUARTZ) typu *non-inferiority* przeprowadzono w 69 brytyjskich i 3 australijskich ośrodkach. Chorych na NSCLC z nieresekcyjnymi przerzutami do mózgowia, niekwalifikujących się do stereotaktycznej radioterapii, przydzielono losowo (1:1) do najlepszego leczenia objawowego (OSC — *optimal supportive care*) z zastosowaniem deksametazonu i WBRT (20 Gy w 5 frakcjach) lub wyłącznie do OSC (z zastosowaniem deksametazonu). Dawkę deksametazonu ustalano na podstawie objawów i zmniejszano, jeśli objawy ustępowały. Chorych stratyfikowano w zależności od ośrodka, stanu sprawności wg skali Karnofskiego (KPS), płci, stanu przerzutów do mózgu i stanu guza pierwotnego. Pierwotnym punktem końcowej oceny były lata życia skorygowane o jego jakość (QALYs — *quality-adjusted life-years*). QALYs określano na podstawie czasu całkowitego przeżycia i cotygodniowych kwestionariuszy EQ-5D wypełnianych przez chorych. Leczenie wyłącznie OSC było uważane za nie gorsze od WBRT z OSC, jeśli liczba dni z gorszym QALY nie przekraczała 7 QALY, co wymagało włączenia do badania 534 chorych (moc 80%, 5% jednostronny poziom istotności). Analizy przeprowadzono zgodnie z intencją leczenia dla wszystkich chorych przydzielonych losowo do leczenia.

Wyniki. Od 2 marca 2007 do 29 sierpnia 2014 roku 538 chorych przydzielono losowo do OSC w połączeniu z WBRT (269) lub do OSC (269). Grupy były dobrze zrównoważone,

mediana wieku wyniosła 66 lat (zakres 38–85). Znamienne więcej epizodów senności, utraty włosów, nudności, suchości lub swędzenia skóry głowy wystąpiło w grupie poddanej WBRT, natomiast nie było różnicy w udziale poważnych działań niepożądanych pomiędzy grupami. Nie było różnicy w czasie całkowitego przeżycia (współczynnik ryzyka 1,06, 95% CI 0,90–1,26), ogólnej jakości życia i użyciu deksametazonu pomiędzy grupami. Różnica pomiędzy średnim QALYs wyniosła 4,7 dnia (46,4 QALY dnia w grupie OSC w połączeniu z WBRT vs 41,7 QALY dnia w grupie OSC), z dwustronnym 90% CI -12,7 do 3,3.

Wnioski. Aczkolwiek wynik pierwotnej analizy spełnia wcześniej określony margines *non-inferiority*, połączenie małych różnic w QALYs oraz brak różnicy w czasie przeżycia i jakości życia pomiędzy grupami sugeruje, że WBRT związane jest z niewielką dodatkową, klinicznie znamieną, korzyścią w tej grupie chorych.

Ribociclib as first-line therapy for HR-positive, advanced breast cancer

Hortobagyi G, Stemmer S, Burris H i wsp.

N Engl J Med 2016; 375: 1738–1748

Zahamowanie funkcji cyklozależnych kinaz 4. i 6., (CDK4/6) może potencjalnie przełamać lub opóźnić powstanie oporności na hormonoterapię w zaawansowanym HER2-ujemnym raku piersi, który wykazuje ekspresję receptorów estrogenowych i progesteronowych.

Metody. W badaniu III fazy z losowym doborem chorych, z placebo w grupie kontrolnej, oceniono skuteczność i bezpieczeństwo stosowania selektywnego inhibitora CDK4/6, rybocyklibu w skojarzeniu z letrozolem w pierwszej linii leczenia. Badaną grupę stanowiło 668 chorych po menopauzie z nawrotowym lub uogólnionym rakiem piersi, HER2-ujemnym, wykazującym ekspresję receptorów steroidowych. Chore przydzielono losowo do rybocyklibu (600 mg/d. przez 3 tygodnie, następnie 1 tydzień przerwy w stosowaniu leku) i letrozolu (2,5 mg/d.) lub placebo i letrozolu. Pierwotnym punktem końcowym był czas przeżycia wolny od progresji oceniony przez badacza. Wtórnymi punktami końcowymi były całkowity czas przeżycia, całkowity odsetek odpowiedzi i bezpieczeństwo. 29 stycznia 2016 roku, po odnotowaniu 243 zdarzeń (progresji choroby lub zgonów), przeprowadzono planowaną analizę częściową. Jako kryterium wyższości jednej z metod przyjęto współczynnik ryzyka $\leq 0,56$ i poziom istotności statystycznej $p < 1,29 \times 10^{-5}$.

Wyniki. Czas przeżycia wolny od progresji był znamienne dłuższy w grupie otrzymującej rybocyklib w porównaniu z placebo (współczynnik ryzyka, 0,56; 95% CI, 0,43 do 0,72; $P = 3,29 \times 10^{-6}$ dla kryterium wyższości). Mediana czasu obserwacji wyniosła 15,3 miesiąca. Po 18 miesiącach udział chorych, u których nie doszło do progresji, wyniósł 63% (95% przedział ufności [CI], 54,6 do 70,3) w grupie otrzy-

mującej rybocyklib i 42,2% (95% CI, 34,8 do 49,5) w grupie placebo. W grupach chorych z chorobą mierzalną całkowity odsetek odpowiedzi wyniósł odpowiednio 52,7% i 37,1% ($P < 0,001$). Działaniami niepożądanymi w stopniu 3. lub 4., odnotowanymi u ponad 10% chorych w obu grupach, były: neutropenia (59,3% w grupie otrzymującej rybocyklib vs 0,9% w grupie placebo) i leukopenia (21,0% vs 0,6%). Leczenie przerwano z powodu działań niepożądanych u 7,5% chorych otrzymujących rybocyklib i 2,1% chorych otrzymujących placebo.

Wnioski. W grupie chorych na HER2-ujemnego zaawansowanego raka piersi, wykazującego ekspresję receptorów steroidowych, czas przeżycia wolny od progresji był znacząco dłuższy w grupie otrzymującej rybocyklib z letrozolem w porównaniu z chorymi otrzymującymi placebo z letrozolem. W grupie chorych otrzymujących rybocyklib odnotowano wyższe odsetki mielosupresji.

Niraparib maintenance therapy in platinum-sensitive, recurrent ovarian cancer

Mirza M, Monk B, Herrstedt J i wsp.
N Engl J Med 2016; 375: 2154–2164

Niraparib jest doustnym inhibitorem polimerazy poli(ADP-rybozy) (PARP) 1/2, który wykazał kliniczną aktywność w grupie chorych na raka jajnika. Oceniono skuteczność niraparibu w porównaniu z placebo w leczeniu podtrzymującym w grupie chorych na nawrotowego, platynowrażliwego raka jajnika.

Metody. W podwójnie zaślepionym badaniu klinicznym III fazy chorych klasyfikowano względem obecności germinalnej mutacji genu *BRCA* (kohorta z mutacją *gBRCA* i bez mutacji *gBRCA*) i typu niegerminalnej mutacji genu *BRCA* oraz przydzielano losowo w stosunku 2:1 do niraparibu (300 mg/d) lub placebo. Pierwotnym punktem końcowym był czas przeżycia wolny od progresji.

Wyniki. Spośród 553 włączonych do badania chorych 203 znalazło się w kohorcie *gBRCA* (138 chore przydzielono do niraparibu i 65 do placebo), natomiast 350 chorych — w kohorcie bez mutacji *gBRCA* (234 chore przydzielono do niraparibu i 116 do placebo). W grupie chorych otrzymujących niraparib mediana czasu przeżycia wolnego od progresji była znacząco dłuższa w porównaniu z grupą otrzymującą placebo, odpowiednio 21,0 vs 5,5 miesiąca w kohorcie z germinalną mutacją genu *BRCA* (współczynnik ryzyka, 0,27; 95% przedział ufności [CI], 0,17 do 0,41). W kohorcie bez germinalnej mutacji genu *BRCA* i z zaburzeniami homologicznej rekombinacji mediany czasu przeżycia do progresji wyniosły odpowiednio 12,9 i 3,8 miesiąca (współczynnik ryzyka, 0,38; 95% CI, 0,24 do 0,59), a w całkowitej kohorcie bez germinalnej mutacji genu *BRCA* — odpowiednio 9,3 i 3,9 miesiąca (współczynnik ryzyka, 0,45; 95% CI, 0,34 do 0,61; $P < 0,001$ dla wszystkich powyższych porównań). Do najczęstszych działań niepożądanych w 3. lub 4. stopniu nasilenia odno-

towanych w grupie otrzymującej niraparib, korygowanych modyfikacją dawki leku, należały: trombocytopenia (33,8%), niedokrwistość (25,3%) oraz neutropenia (19,6%).

Wnioski. Zastosowanie niraparibu w grupie chorych z nawrotowym, platynowrażliwym rakiem jajnika prowadzi do wydłużenia mediany czasu przeżycia wolnego od progresji w porównaniu do placebo, niezależnie od statusu germinalnej mutacji genu *BRCA* lub zaburzeń homologicznej rekombinacji, przy obserwowanej umiarkowanej mielotoksyczności.

Prolonged survival in stage III melanoma with ipilimumab adjuvant therapy

Eggermont A, Chiarion-Sileni V, Grob J i wsp.
N Engl J Med 2016; 375: 1845–1855

Na podstawie wyników badania II fazy, w którym porównano stosowanie inhibitora punktu kontrolnego ipilimumabu w dawkach 0,3 mg/kg mc., 3 mg/kg mc. oraz 10 mg/kg mc. w grupie chorych na zaawansowanego czerniaka złośliwego, w badaniu III fazy zaplanowano ocenę skuteczności ipilimumabu podawanego w dawce 10 mg/kg mc. w grupie chorych poddanych zabiegowi operacyjnemu z powodu czerniaka złośliwego w III stopniu zaawansowania klinicznego.

Metody. Chorych operowanych z powodu czerniaka złośliwego w III stopniu zaawansowania klinicznego przydzielano losowo do ipilimumabu stosowanego w dawce 10 mg/kg mc. (475 chorych) lub placebo (476), 4 dawki co 3 tygodnie, następnie co 3 miesiące do upływu 3 lat, do wystąpienia nawrotu choroby lub do nieakceptowalnej toksyczności. Pierwotnym punktem końcowym był czas przeżycia wolny od nawrotu. Wtórnymi punktami końcowymi były: całkowity czas przeżycia, czas przeżycia wolny od przerzutów odległych oraz bezpieczeństwo.

Wyniki. Po medianie czasu obserwacji równej 5,3 roku odsetek 5-letniego przeżycia wolnego od nawrotu wyniósł 40,8% w grupie otrzymującej ipilimumab w porównaniu do 30,3% w grupie otrzymującej placebo (współczynnik ryzyka nawrotu lub zgonu, 0,76; 95% przedział ufności [CI], 0,64 do 0,89; $P < 0,001$). Odsetek 5-letniego przeżycia całkowitego wyniósł 65,4% w grupie chorych otrzymujących ipilimumab w porównaniu do 54,4% w grupie otrzymującej placebo (współczynnik ryzyka zgonu, 0,72; 95% CI, 0,58 do 0,88; $P = 0,001$). Odsetek 5-letniego przeżycia wolnego od przerzutów odległych wyniósł 48,3% w grupie chorych otrzymujących ipilimumab w porównaniu do 38,9% w grupie otrzymującej placebo (współczynnik ryzyka zgonu lub przerzutów odległych, 0,76; 95% CI, 0,64 do 0,92; $P = 0,002$). Działania niepożądane w 3. i 4. stopniu nasilenia odnotowano u 54,1% chorych otrzymujących ipilimumab oraz u 26,2% chorych otrzymujących placebo. Immunologiczne działania niepożądane w 3. i 4. stopniu nasilenia obserwowano u 41,6% chorych otrzymujących ipilimumab oraz u 2,7% chorych otrzymują-

cych placebo. W grupie chorych otrzymujących ipilimumab odnotowano 5 zgonów (1,1%) spowodowanych immunologicznymi działaniami niepożądanymi.

Wnioski. Zastosowanie ipilimumabu w dawce 10 mg/kg mc. w uzupełniającym leczeniu czerniaka złośliwego wysokiego ryzyka w III stopniu zaawansowania wiązało się z wyższym odsetkiem przeżycia wolnego od nawrotu, przeżycia całkowitego oraz przeżycia wolnego od przerzutów odległych w porównaniu z placebo.

Daratumumab, lenalidomide, and dexamethasone for multiple myeloma

Dimopoulos M, Oriol A, Nahi H i wsp.

N Engl J Med 2016; 375: 1319–1331

W badaniu I/II fazy daratumumab wykazał aktywność w monoterapii oraz w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem w grupie chorych z nawrotowym i opornym szpiczakiem mnogim.

Metody. W badaniu III fazy 569 chorych na szpiczaka mnogiego, którzy otrzymali przynajmniej 2 linie leczenia, przydzielano losowo do lenalidomidu i deksametazonu (grupa kontrolna) lub lenalidomidu i deksametazonu w skojarzeniu z daratumumabem (grupa daratumumabu). Pierwotnym punktem końcowym był czas przeżycia wolny od progresji.

Wyniki. Mediana czasu obserwacji wyniosła 13,5 miesiąca. W analizie częściowej odnotowano 169 zdarzeń: progresji choroby lub zgonów (u 53 spośród 286 chorych [18,5%] w grupie daratumumabu vs 116 spośród 283 [41,0%] w grupie kontrolnej; współczynnik ryzyka 0,37; 95% przedział ufności [CI], 0,27 do 0,52; $P < 0,001$ w stratyfikowanym teście *log-rank*). Odsetek 12-miesięcznego przeżycia wolnego od progresji wyniósł 83,2% (95% CI, 78,3 do 87,2) w grupie daratumumabu w porównaniu do 60,1% (95% CI, 54,0 do 65,7) w grupie kontrolnej. W grupie otrzymującej daratumumab obserwowano znamienne wyższy odsetek odpowiedzi (92,9% vs 76,4%, $P < 0,001$) oraz wyższy odsetek całkowitych odpowiedzi (43,1% vs 19,2%, $P < 0,001$). W grupie otrzymującej daratumumab u 22,4% chorych nie wykryto minimalnej choroby resztkowej (1 komórka nowotworowa na 10^5 leukocytów) w porównaniu do 4,6% chorych w grupie kontrolnej ($P < 0,001$), co wiązało się z dłuższym przeżyciem. Do najczęstszych działań niepożądanych w 3. lub 4. stopniu nasilenia należały: neutropenia (u 51,9% chorych w grupie daratumumabu vs 37,0% w grupie kontrolnej), trombocytopenia (12,7% vs 13,5%) oraz niedokrwistość (12,4% vs 19,6%). U 47,7% chorych obserwowano reakcje poinfuzyjne po podaniu daratumumabu, głównie w 1. i 2. stopniu nasilenia.

Wnioski. Dodanie daratumumabu do lenalidomidu i deksametazonu znamienne wydłużyło czas przeżycia wolny od progresji w grupie chorych z nawrotowym lub opornym szpiczakiem mnogim. Zastosowanie daratumumabu wią-

zało się z wystąpieniem reakcji poinfuzyjnych i wyższym odsetkiem neutropenii w porównaniu z grupą kontrolną.

Dose-dense FEC followed by docetaxel versus docetaxel plus cyclophosphamide as adjuvant chemotherapy in women with HER2-negative, axillary lymph node-positive early breast cancer: a multicenter randomized study by the Hellenic Oncology Research Group (HORG)

Mavroudis D, Matikas A, Malamos N i wsp.

Ann Oncol 2016; 27: 1873–1878

Standardem leczenia wczesnego raka piersi z przerzutami do węzłów chłonnych jest uzupełniająca chemioterapia sekwencyjnie stosowanymi antracyklinami i taksanami. Ze względu na ryzyko późnej toksyczności opracowano schematy chemioterapii bez antracyklin. Porównano sekwencyjne stosowanie antracykliny i taksanu w dawkowaniu *dose-dense* ze schematem chemioterapii bez antracykliny, zawierającym docetaksel i cyklofosfamid.

Metody. W badaniu III fazy, *non-inferiority*, z losowym doborem chorych, chore z HER2-negatywnym, inwazyjnym rakiem piersi i ≥ 1 patologicznym węzłem chłonny pachowym przydzielono losowo do epirubicyny (75 mg/m^2), 5-fluorouracylu (500 mg/m^2) i cyklofosfamidu (500 mg/m^2), stosowanych co 2 tygodnie przez 4 cykle, a następnie 4 cykly docetakselu (75 mg/m^2) co 2 tygodnie z profilaktyką G-CSF (FEC \rightarrow D) lub docetakselu (75 mg/m^2) i cyklofosfamidu (600 mg/m^2), stosowanych co 21 dni przez 6 cykli (TC). Pierwotnym punktem końcowym był wskaźnik 3-letniego przeżycia wolnego od choroby.

Wyniki. 650 chorych przydzielono losowo do FEC \rightarrow D ($n=326$) lub TC ($n=324$). Po medianie czasu obserwacji, która wyniosła odpowiednio 46 i 47 miesięcy, wskaźnik 3-letniego przeżycia wolnego od choroby wyniósł 89,5% i 91,1% dla FEC \rightarrow D oraz TC odpowiednio (współczynnik ryzyka = 1,147, 95% przedział ufności 0,716–1,839, $P=0,568$). Neutropenia w stopniu nasilenia 3–4 występowała częściej w ramieniu z TC (32,4% vs 10,5%, $P=0,0001$). Częstość gorączki neutropenicznej była niska ($< 1\%$). Nudności, wymioty, zespół rękostopa i zmęczenie (w stopniu nasilenia 3–4) występowały częściej w grupie otrzymującej FEC \rightarrow D. Ostre powikłania kardiotoxyczne występowały rzadko (1 zdarzenie w każdej z grup). Nie odnotowano zgonów toksycznych.

Wnioski. W badaniu nie wykazano jednoznacznie jednakowej skuteczności schematu TC w stosunku do schematu *dose-dense* FEC \rightarrow D. Wskaźnik 3-letniego przeżycia wolnego od choroby był wysoki w obu grupach chorych z HER2-negatywnym, wczesnym rakiem piersi z przerzutami do pachowych węzłów chłonnych.

Opracowali:

Dr n. med. Anna Kowalczyk

Dr n. med. Ewa Szutowicz-Zielińska

Dr n. med. Anna Wrona

Dr n. med. Krzysztof Konopa