

Adjuvant sunitinib in high-risk renal-cell carcinoma after nephrectomy

Ravaud A, Motzer RJ, Pandha HS i wsp.

N Engl J Med 2016; 375: 2246–2254

Sunitynib, inhibitor VEGF, jest skuteczny w uogólnionym raku nerki. Oceniono skuteczność i bezpieczeństwo stosowania sunitynibu u chorych na miejscowo zaawansowanego raka nerki z wysokim ryzykiem nawrotu po nefrektomii.

Metody. W podwójnie zaślepionym badaniu III fazy 615 chorych na miejscowo zaawansowanego jasnokomórkowego raka nerki o wysokim ryzyku nawrotu przydzielono losowo do sunitynibu (50 mg/dziennie) lub placebo, podawanych przez 4 tygodnie z 2-tygodniową przerwą przez rok lub do nawrotu choroby, nieakceptowalnej toksyczności albo wycofania przez chorego zgody na udział w badaniu. Pierwotnym punktem końcowym był czas przeżycia wolny od choroby w niezależnej centralnej ocenie. Wtórnymi punktami końcowymi były: czas przeżycia wolny od choroby w ocenie badacza, czas całkowitego przeżycia oraz bezpieczeństwo.

Wyniki. Mediana czasu przeżycia wolnego od choroby wyniosła 6,8 roku (95% przedział ufności [CI], 5,8 do nie osiągnięto) w grupie otrzymującej sunitynib i 5,6 roku (95% CI, 3,8 do 6,6) w grupie otrzymującej placebo (współczynnik ryzyka, 0,76; 95% CI, 0,59 do 0,98; $P = 0,03$). Dane dotyczące przeżycia całkowitego w momencie przeprowadzania analizy nie były dojrzałe. Zmniejszenie dawki z powodu działań niepożądanych zdarzało się częściej w grupie chorych otrzymujących sunitynib w porównaniu z grupą otrzymującą placebo (34,3% vs 2%), podobnie jak przerwy w stosowaniu leku (46,4% vs 13,2%) i odstawienie leku (28,1% vs 5,6%). Działania niepożądane w 3 lub 4 stopniu nasilenia zdarzały się częściej w grupie otrzymującej sunitynib (48,4% dla działań niepożądanych w stopniu 3 i 12,1% w stopniu 4) w porównaniu z grupą otrzymującą placebo (odpowiednio 15,8% i 3,6%). Odsetek poważnych działań niepożądanych był podobny w obu grupach (21,9% dla sunitynibu vs 17,1% dla placebo). Nie odnotowano zgonów związanych z toksycznością leczenia.

Wnioski. Zastosowanie sunitynibu u chorych na miejscowo zaawansowanego jasnokomórkowego raka nerki o wysokim ryzyku nawrotu, poddanych nefrektomii, prowadzi do wydłużenia mediany czasu przeżycia wolnego od choroby kosztem wyższej toksyczności leczenia.

Pembrolizumab versus chemotherapy for PD-L1-positive non-small-cell lung cancer

Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG i wsp.

N Engl J Med 2016; 375: 1823–1833

Pembrolizumab jest humanizowanym przeciwciałem przeciwko 1. receptorowi zaprogramowanej śmierci komórki (PD-1), wykazującym przeciwnowotworową aktywność w zaawansowanym niedrobnokomórkowym raku płuca (NDRP), zwłaszcza w przypadku immunoekspresji liganda PD-L1.

Metody. W otwartym badaniu III fazy 305 chorych na uprzednio nieleczonego zaawansowanego NDRP, z immunoekspresją PD-L1 w przynajmniej 50% komórek guza, niewykazujących obecności wiodących zaburzeń molekularnych (aktywującej mutacji genu receptora *EGFR* lub translokacji genu *ALK*) przedzielono losowo do pembrolizumabu (w stałej dawce 200 mg podawanej co 3 tygodnie) lub wybranego przez badacza dwulekowego schematu chemioterapii opartego o związki platyny. W grupie otrzymującej chemioterapię w przypadku wystąpienia progresji choroby dopuszczano podanie pembrolizumabu. Pierwotnym punktem końcowym był czas przeżycia wolny od progresji w zaślepionej i niezależnej, centralnej ocenie. Wtórnymi punktami końcowymi były: czas całkowitego przeżycia, odsetek obiektywnych odpowiedzi oraz bezpieczeństwo.

Wyniki. Mediana czasu przeżycia wolnego od progresji w grupie otrzymującej pembrolizumab wyniosła 10,3 miesiąca (95% przedział ufności [CI], 6,7 do nie osiągnięto) w porównaniu do 6,0 miesięcy (95% CI, 4,2 do 6,2) w grupie otrzymującej chemioterapię (współczynnik ryzyka progresji choroby lub zgonu 0,50; 95% CI, 0,37 do 0,68; $P < 0,001$). Odsetek 6-miesięcznego przeżycia całkowitego w grupie otrzymującej pembrolizumab wyniósł 80,2% w porównaniu do 72,4% w grupie otrzymującej chemioterapię (współczynnik ryzyka zgonu 0,60; 95% CI, 0,41 do 0,89; $P = 0,005$). Odsetek odpowiedzi był wyższy w grupie otrzymującej pembrolizumab w porównaniu z grupą otrzymującą chemioterapię (44,8% vs 27,8%). Mediana trwania odpowiedzi była dłuższa w grupie otrzymującej pembrolizumab (nie osiągnięto [zakres 1,9+ do 14,5+ miesiąca] vs 6,3 miesiąca [zakres 2,1+ do 12,6+]). Wszystkie działania niepożądane związane z leczeniem, w tym także działania niepożądane w stopniu nasilenia 3–5, występowały częściej w grupie otrzymującej chemioterapię

w porównaniu z grupą otrzymującą pembrolizumab (odpowiednio 90% chorych vs 73,4% chorych; 53,3% vs 26,6%).

Wnioski. Zastosowanie pembrolizumabu w grupie chorych na zaawansowanego NDRP z ekspresją PD-L1 w przynajmniej 50% komórek guza wiązało się ze znamienne dłuższym czasem przeżycia wolnym od progresji oraz znamienne dłuższym czasem całkowitego przeżycia, a także niższym odsetkiem działań niepożądanych w porównaniu do chemioterapii opartej o związki platyny.

Nivolumab for recurrent squamous-cell carcinoma of the head and neck

Ferris RL, Blumenschein G, Fayette J i wsp.

N Engl J Med 2016; 375: 1856–1867

Chorzy na nawrotowego lub uogólnionego płaskonabłonkowego raka regionu głowy i szyi, po chemioterapii związkami platyny, charakteryzują się złym rokowaniem i ograniczonymi możliwościami leczenia. Oceniono skuteczność przeciwciała przeciwko receptorowi PD-1, nivolumabu, w tej grupie chorych.

Metody. W otwartym badaniu III fazy z losowym doбором chorych 361 chorych na nawrotowego płaskonabłonkowego raka regionu głowy i szyi, u których doszło do progresji choroby w ciągu 6 miesięcy po chemioterapii opartej o związki platyny, przydzielono losowo (2:1) do nivolumabu (w dawce 3 mg/kg mc.) co 2 tygodnie lub standardowego jednolekowego leczenia systemowego (metotreksat, docetaksel lub cetuksymab). Pierwotnym punktem końcowym był czas całkowitego przeżycia. Wtórnymi punktami końcowymi były: czas przeżycia wolny od progresji, odsetek objektywnych odpowiedzi, bezpieczeństwo oraz jakość życia oceniana przez chorych.

Wyniki. Mediana czasu całkowitego przeżycia wyniosła w grupie otrzymującej nivolumab 7,5 miesiąca (95% przedział ufności [CI], 5,5 do 9,1) w porównaniu do 5,1 miesiąca (95% CI, 4,0 do 6,0) w grupie otrzymującej standardowe leczenie systemowe. Czas całkowitego przeżycia był znamienne dłuższy w grupie otrzymującej nivolumab w porównaniu z grupą otrzymującą standardowe leczenie systemowe (współczynnik ryzyka zgonu 0,70; 97,73% CI, 0,51 do 0,96; $P = 0,01$), a oszacowane odsetki 1-rocznego przeżycia całkowitego były o 19 punktów procentowych wyższe dla nivolumabu w porównaniu ze standardowym leczeniem systemowym (36,0% vs 16,6%). Mediana czasu wolnego od progresji wyniosła 2 miesiące (95% CI, 1,9 do 2,1) w grupie otrzymującej nivolumab i 2,3 miesiąca (95% CI, 1,9 do 3,1) w grupie otrzymującej standardowe leczenie systemowe (współczynnik ryzyka progresji choroby lub zgonu 0,89; 95% CI, 0,70 do 1,13; $P = 0,32$). Odsetek 6-miesięcznego przeżycia wolnego od progresji wyniósł 19,7% w grupie otrzymującej nivolumab i 9,9% w grupie otrzymującej standardowe

leczenie systemowe. Odsetek odpowiedzi wyniósł 13,3% w grupie otrzymującej nivolumab i 5,8% w grupie otrzymującej standardowe leczenie systemowe. Działania niepożądane związane z leczeniem w 3 lub 4 stopniu nasilenia odnotowano u 13,1% chorych otrzymujących nivolumab oraz u 35,1% chorych otrzymujących standardowe leczenie systemowe. Aktywność fizyczna i społeczna pozostała niezaburzona w grupie chorych otrzymujących nivolumab, była natomiast znamienne obniżona w grupie otrzymującej standardowe leczenie systemowe.

Wnioski. Zastosowanie nivolumabu w grupie chorych na nawrotowego płaskonabłonkowego raka regionu głowy i szyi, opornego na związki platyny, wiązało się z wydłużeniem czasu całkowitego przeżycia w porównaniu ze standardowym leczeniem systemowym.

Fulvestrant 500 mg versus anastrozole 1 mg for hormone receptor-positive advanced breast cancer (FALCON): an international, randomised, double-blind, phase 3 trial

Robertson JF, Bondarenko IM, Trishkina E i wsp.

Lancet 2016; 388: 2997–3005

Standardem leczenia hormonowrażliwego, miejscowo zaawansowanego lub uogólnionego raka piersi jest zastosowanie inhibitorów aromatazy. Sprawdzone, czy zastosowanie fulwestrantu, selektywnego antagonisty receptora estrogenowego, w grupie chorych po menopauzie, dotychczas niepoddanych hormonoterapii, wydłuży czas przeżycia wolny od progresji w porównaniu z anastrozolem.

Metody. Do podwójnie zaślepionego badania III fazy z losowym doбором chorych włączono chore na histologicznie potwierdzonego, wykazującego ekspresję receptorów estrogenowych i/lub progesteronowych, miejscowo zaawansowanego lub uogólnionego raka piersi ze 113 ośrodków w 20 krajach. Chore spełniające kryteria włączenia nie otrzymywały dotychczas hormonoterapii, były w dobrym ogólnym stanie sprawności ($PS = 0-2$ wg WHO) oraz posiadały przynajmniej jedno mierzalne lub niemierzalne ognisko choroby. Chore przydzielano losowo (1:1) w systemie komputerowym do fulwestrantu (500 mg *i.v.* w dniach 0, 14, 28, następnie co 28 dni) lub anastrozolu (1 mg/d. *p.o.*). Pierwotnymi punktami końcowymi były: czas przeżycia wolny od progresji oceniony wg kryteriów RECIST 1.1, zastosowanie radioterapii lub zabieg operacyjny z powodu klinicznej progresji choroby, zgon z każdej przyczyny, ocenione w populacji zgodnej z intencją leczenia. Bezpieczeństwo leczenia oceniono u wszystkich chorych, które otrzymały przynajmniej 1 dawkę leku (włączając placebo).

Wyniki. Od 17 października 2012 roku do 11 lipca 2014 roku włączono do badania 462 chore. 230 chorych przydzielono do fulwestrantu, a 232 — anastrozolu. Czas przeżycia wolny

od progresji był znamienne dłuższy w grupie otrzymującej fulwestrant (współczynnik ryzyka [HR] 0,797, 95% CI 0,637–0,999, $p = 0,0486$). Mediana czasu przeżycia wolnego od progresji wyniosła 16,6 miesiąca (95% CI 13,83–20,99) w grupie otrzymującej fulwestrant w porównaniu do 13,8 miesiąca (11,99–16,59) w grupie otrzymującej anastrozol. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi były: artralgia (38 [17%] w grupie otrzymującej fulwestrant i 24 [10%] w grupie otrzymującej anastrozol) oraz uderzenia gorąca (26 [11%] w grupie otrzymującej fulwestrant i 24 [10%] w grupie otrzymującej anastrozol). 16 (7%) spośród 228 chorych w grupie otrzymującej fulwestrant oraz 11 (5%) chorych spośród 232 w grupie otrzymującej anastrozol przerwało leczenie z powodu działań niepożądanych.

Wnioski. W grupie chorych na hormonowrażliwego, miejscowo zaawansowanego lub uogólnionego raka piersi, niepoddanych hormonoterapii, fulwestrant jest skuteczniejszy od inhibitora aromatazy III generacji i powinien być preferowaną opcją w I linii leczenia.

Palbociclib and letrozole in advanced breast cancer

Finn RS, Martin M, Rugo HS i wsp.
N Engl J Med 2016; 375:1925–1936

W badaniu II fazy wykazano wydłużenie czasu przeżycia wolnego od progresji po zastosowaniu palbocyclibu w skojarzeniu z letrozolem w porównaniu z wyłączeniem letrozolem w leczeniu I linii chorych po menopauzie z rozpoznaniem hormonowrażliwego, HER2-ujemnego zaawansowanego raka piersi. Przeprowadzono badanie III fazy w celu potwierdzenia skuteczności i bezpieczeństwa stosowania palbocyclibu z letrozolem w tym wskazaniu.

Metody. W podwójnie zaślepionym badaniu 666 uprzednio nieleczonych chorych po menopauzie z rozpoznaniem hormonowrażliwego, HER2-ujemnego zaawansowanego raka piersi przydzielono losowo (2:1) do palbocyclibu z letrozolem lub placebo z letrozolem. Pierwotnym punktem końcowym był oceniony przez badaczy czas przeżycia wolny od progresji. Wtórnymi punktami końcowymi były: czas całkowitego przeżycia, odsetek obiektywnych odpowiedzi, ocena korzyści klinicznej, efekt leczenia w ocenie chorych, charakterystyka farmakokinetyczna leku i bezpieczeństwo.

Wyniki. Mediana czasu przeżycia wolnego od progresji wyniosła 24,8 miesiąca (95% przedział ufności [CI], 22,1 do nieszacowalnego) w grupie otrzymującej palbocyclib z letrozolem w porównaniu do 14,5 miesiąca (95% CI, 12,9 do 17,1) w grupie otrzymującej placebo z letrozolem (współczynnik ryzyka progresji choroby lub zgonu 0,58; 95% CI, 0,46 do 0,72; $P < 0,001$). Najczęstszymi działaniami niepożądanymi w 3 lub 4 stopniu nasilenia były: neutropenia (66,4% w grupie otrzymującej palbocyclib z letrozolem vs 1,4%

w grupie otrzymującej placebo z letrozolem), leukopenia (24,8% vs 0%), niedokrwistość (5,4% vs 1,8%) oraz zmęczenie (1,8% vs 0,5%). Gorączkę neutropeniczną odnotowano u 1,8% chorych otrzymujących palbocyclib z letrozolem i u żadnej w grupie otrzymującej placebo z letrozolem. 43 chore (9,7%) otrzymujące palbocyclib z letrozolem oraz 13 chorych (5,9%) otrzymujących placebo z letrozolem przerwało leczenie z powodu działań niepożądanych.

Wnioski. Zastosowanie palbocyclibu w skojarzeniu z letrozolem u uprzednio nieleczonych chorych na hormonowrażliwego, HER2-ujemnego zaawansowanego raka piersi związane było ze znamienne dłuższym czasem przeżycia wolnym od progresji w porównaniu do letrozolu w monoterapii, kosztem wyższego odsetka mielotoksyczności.

Patient-reported outcomes after monitoring, surgery, or radiotherapy for prostate cancer

Donovan JL, Hamdy FC, Lane JA i wsp.
N Engl J Med 2016; 375: 1425–1437

Brakuje danych dotyczących oceny wyników leczenia przez chorych na raka gruczołu krokowego. Oceniono wpływ aktywnej obserwacji, doszczętnego usunięcia gruczołu krokowego i radykalnej radioterapii w połączeniu z hormonoterapią na jakość życia chorych.

Metody. Porównano ocenę wyników leczenia 1643 chorych włączonych do badania *ProtecT (Prostate Testing for Cancer and Treatment)*, którzy wypełniali kwestionariusze przed rozpoznaniem, 6 i 12 miesięcy po randomizacji, a następnie co rok. Chorzy oceniali funkcje układu moczowego, jelita grubego i seksualne oraz wpływ leczenia na jakość życia, lęk i depresję, jak również ogólny stan zdrowia. Jakość życia związaną z nowotworem oceniano po 5 latach. Całkowite 6-letnie dane oceniano zgodnie z intencją leczenia.

Wyniki. Udział wypełnionych kwestionariuszy w czasie obserwacji wyniósł $> 85\%$ we wszystkich ocenianych parametrach. Spośród 3 ocenianych sposobów terapii leczenie chirurgiczne miało największy ujemny wpływ na funkcje seksualne i nietrzymanie moczu i mimo pewnej poprawy tych funkcji wyniki pozostawały gorsze niż w pozostałych grupach. Ujemny wpływ radioterapii na funkcje seksualne był największy po 6 miesiącach, po czym wykazywały one poprawę i pozostawały stabilne; radioterapia miała niewielki wpływ na nietrzymanie moczu. W grupie poddanej aktywnej obserwacji funkcje seksualne i dotyczące układu moczowego obniżały się stopniowo. Funkcje dotyczące jelita grubego były gorsze w grupie poddanej radioterapii 6 miesięcy po leczeniu w porównaniu do innych grup, następnie poprawiały się, poza zwiększoną częstością występowania stolców z krwią; w pozostałych grupach funkcje dotyczące jelita grubego pozostawały niezmiennione. Mikcja i nykturia były gorsze w grupie poddanej radioterapii po 6 miesią-

cach, a następnie zazwyczaj poprawiały się i po 12 miesiącach były podobne jak w pozostałych grupach. Zmiany w opisywanych funkcjach miały wpływ na jakość życia. Nie obserwowano znamienych różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do lęku, depresji i ogólnego stanu zdrowia oraz jakości życia związanej z nowotworem.

Wnioski. Wyniki leczenia oceniane przez chorych na wczesnego raka gruczołu krokowego różniły się pomiędzy trzema grupami w odniesieniu do nasilenia powikłań, pogorszenia i poprawy funkcji układu moczowego, funkcji jelita grubego i funkcji seksualnych oraz związanej z tym jakości życia.

Breast-cancer tumor size, overdiagnosis, and mammography screening effectiveness

Welch HG, Prorok PC, O'Malley AJ i wsp.

N Engl J Med 2016; 375: 1438–1447

Celem mammograficznych badań przesiewowych jest wykrycie małych złośliwych guzów o bezobjawowym przebiegu. Skuteczne badania przesiewowe powinny prowadzić do wykrycia większej liczby małych guzów, a z czasem mniejszej liczby dużych guzów.

Metody. Do oceny wielkości i lokalizacji raków piersi u kobiet w wieku ≥ 40 lat wykorzystano dane z programu *Surveillance, Epidemiology and End Results* (SEER) z lat 1975–2012. Następnie obliczono udział umieralności z powodu raka piersi w zależności od jego rozmiaru dla 2 okresów: przed wprowadzeniem mammograficznych badań przesiewowych na szeroką skalę (1975–1979) i w okresie obejmującym ostatnie lata, dla których dostępny był 10-letni okres obserwacji (2000–2002).

Wyniki. Po wprowadzeniu przesiewowych badań mammograficznych udział małych raków (raki inwazyjne < 2 cm lub raki przedinwazyjne) wzrósł z 36% do 68%, a udział wykrytych dużych raków (raki inwazyjne ≥ 2 cm) zmniejszył się z 64% do 32%. Jednak ten trend wynikał nie tyle ze znaczącego zmniejszenia wykrywania dużych guzów (o 30 raków mniej na 100 000 kobiet w okresie po wprowadzeniu badań przesiewowych w porównaniu z poprzednim okresem), a wynikał bardziej ze znaczącego wzrostu wykrywania małych guzów (162 raki więcej na 100 000 kobiet). Zakładając, że liczba raków była stała, tylko 30 spośród 162 dodatkowo wykrytych małych guzów na 100 000 kobiet miało urosnąć, co oznacza, że pozostałe 132 raki na 100 000 kobiet były nadrozpoznane (tzn. raki rozpoznane w badaniach przesiewowych, które nigdy nie dałyby objawów klinicznych). Potencjał badań przesiewowych do obniżenia umieralności z powodu raka piersi odzwierciedla się w obniżeniu występowania dużych guzów. Z drugiej strony obniżenie umieralności chorych z dużymi guzami sugeruje, że przynajmniej 2/3 obniżenia umieralności z powodu raka piersi wynika z bardziej skutecznego leczenia.

Wnioski. Aczkolwiek udział wykrywanych dużych raków obniżył się po wprowadzeniu przesiewowych badań mammograficznych, korzystniejszy rozkład wielkości guzów był głównie wynikiem wykrywania większej (dodatkowej) liczby małych raków. Prawdopodobieństwo wykrycia nadrozpoznanego raka piersi było większe od wcześniejszego wykrycia guza, który uległby powiększeniu. Obniżenie umieralności z powodu raka piersi po wprowadzeniu mammograficznych badań przesiewowych było głównie wynikiem poprawy skuteczności leczenia systemowego.

Temozolomide chemotherapy versus radiotherapy in high-risk low-grade glioma (EORTC 22033-26033): a randomised, open-label, phase 3 intergroup study

Baumert BG, Hegi ME, van den Bent MJ i wsp.

Lancet Oncol 2016; 17: 1521–1532

Rokowanie w glejaku niskiego stopnia złośliwości (II stopień złośliwości wg WHO) jest zróżnicowane i odzwierciedla molekularną heterogenność choroby. Porównano skuteczność standardowej radioterapii z chemioterapią temozolomidem w grupie chorych na glejaka o niskim stopniu złośliwości. Oceniono czas przeżycia wolny od progresji i zidentyfikowano molekularne czynniki predykcyjne.

Metody. Do otwartego badania III fazy (EORTC 22033–26033), przeprowadzonego w 78 ośrodkach w 19 krajach, włączono dorosłych chorych na glejaka niskiego stopnia złośliwości (II stopień złośliwości wg WHO: astrocytoma, oligoastrocytoma lub oligodendroglioma) z przynajmniej 1 cechą wysokiego ryzyka (wiek > 40 lat, progresja choroby, średnica guza > 5 cm, guz przekraczający linię pośrodkową lub obecność objawów neurologicznych), u których wykluczono infekcję HIV oraz przewlekłe zakażenie wirusem WZW typu B lub C. Chorych spełniających kryteria włączenia przydzielono losowo (1:1) do konformalnej radioterapii (50,4 Gy w 28 frakcjach; 1,8 Gy/frakcję raz dziennie, 5 dni w tygodniu, przez 5,5 tygodnia) lub do podawanego doustnie w schemacie *dose dense* temozolomidu (75 mg/m²/dziennie przez 21 dni, co 28 dni [1 cykl], maksymalnie 12 cykli). Przydziału losowego dokonano w systemie komputerowym, wykorzystując technikę minimizacji z prospektywną stratyfikacją względem ośrodka, obecności delekcji 1p (nieobecna vs obecna vs nieokreślona), wzmocnienia kontrastowego (tak vs nie), wieku (< 40 vs ≥ 40 r.) i stanu sprawności wg WHO (0 vs ≥ 1). Zaplanowaną analizę przeprowadzono po odnotowaniu 216 przypadków progresji choroby. Pierwotnym punktem końcowym był czas przeżycia wolny od progresji oceniony w populacji zgodnej z intencją leczenia; wtórnymi punktami końcowymi były: czas całkowitego przeżycia, działania niepożądane, funkcje neuropoznawcze, jakość życia i funkcje neurologiczne oraz korelacje pomiędzy czasem przeżycia wolnego od progresji

a markerami molekularnymi (kodelecja 1p/19q, metylacja promotora *MGMT* i mutacje *IDH1/IDH2*).

Wyniki. Od 23 września 2005 roku do 26 marca 2010 roku do badania zarejestrowano 707 chorych, z których 477 przydzielono losowo do radioterapii (n = 240) lub temozolomidu (n = 237). Po medianie czasu obserwacji 48 miesięcy (IQR 31–56) mediana czasu przeżycia wolnego od progresji w grupie otrzymującej temozolomid wyniosła 39 miesięcy (95% CI 35–44), a w grupie chorych poddanych radioterapii — 46 miesięcy (40–56, 95% CI 0,9–1,5; nieskorygowany współczynnik ryzyka [HR] 1,16, p = 0,22). Mediana czasu całkowitego przeżycia nie została osiągnięta. Analiza 318 chorych poddanych ocenie molekularnych markerów potwierdziła znamienne różnice w rokowaniu 3 molekularnie zdefiniowanych podgrup chorych (z mutacją *IDH* [*IDHmt*], z kodelecją lub bez kodelecji 1p/19q [*IDHmt/codel*], bez mutacji *IDH* [*IDHwt*]; p = 0,013). Chorzy z mutacją *IDH* bez kodelecji poddani radioterapii mieli dłuższe przeżycie wolne od progresji w porównaniu z chorymi otrzymującymi temozolomid. (HR 1,86 [95% CI 1,21–2,87], *log-rank* p = 0,0043). Nie wykazano znamienych różnic w czasie przeżycia wolnym od progresji u chorych z mutacją *IDH* oraz kodelecją w porównaniu z chorymi bez mutacji *IDH* w zależności od zastosowanego leczenia. Hematologiczne działania niepożądane w stopniu 3–4 nasilenia wystąpiły u 32 (14%) spośród 236 chorych otrzymujących temozolomid i u 1 chorego (< 1%) spośród 228 poddanych radioterapii. Powikłania infekcyjne w 3–4 stopniu nasilenia wystąpiły u 8 (3%) spośród 236 chorych otrzymujących temozolomid i u 2 (1%) spośród 228 chorych poddanych radioterapii. Umiarkowane lub ciężkie zmęczenie odnotowano u 8 (3%) chorych poddanych radioterapii (stopień 2) i u 16 (7%) otrzymujących temozolomid. W momencie zamykania bazy danych odnotowano 119 (25%) zgonów (spośród 477 włączonych chorych). 4 zgony miały związek z leczeniem: 2 w grupie otrzymującej temozolomid oraz 2 w grupie poddanej radioterapii.

Wnioski. Nie wykazano znamiennej różnicy w czasie przeżycia wolnym od progresji pomiędzy chorymi na glejaka o niskim stopniu złośliwości otrzymującymi radioterapię lub temozolomid w monoterapii. Dla ostatecznej oceny wskaźnika przeżycia całkowitego i znaczenia predykcyjnego zdefiniowanych molekularnych podtypów glejaka konieczna będzie jednak analiza ostatecznych, dojrzałych wyników badania.

Health-related quality of life in patients with high-risk low-grade glioma (EORTC 22033-26033): a randomised, open-label, phase 3 intergroup study

Reijneveld JC, Taphoorn MJ, Coens C i wsp.
Lancet Oncol 2016; 17: 1533–1542

Nie wykazano różnic w czasie przeżycia wolnego od progresji pomiędzy chorymi na glejaka o niskim stopniu złośliwości

z grupy wysokiego ryzyka otrzymującymi temozolomid w monoterapii a chorymi poddanymi wyłącznej radioterapii. Jeśli te metody leczenia różniłyby się wpływem na jakość życia, mogłoby to stanowić kryterium wyboru leczenia. Przyjęto założenie, że leczenie temozolomidem w mniejszym stopniu pogarsza jakość życia zależną od zdrowia (HRQOL) oraz funkcje poznawcze w porównaniu z radioterapią.

Metody. W 78 ośrodkach w 19 krajach przeprowadzono prospektywne badanie III fazy z losowym doбором chorych. Do badania włączono dorosłych chorych z potwierdzoną histologicznie rozlaną postacią glejaka astrocytarnego i skąpodrzewiaka lub mieszanego guza zawierającego oba ww. podtypy (II stopień złośliwości wg WHO), w stopniu sprawności wg WHO ≤ 2 , uprzednio nieleczonych, a wymagających leczenia innego niż chirurgiczne. Chorych spełniających ww. kryteria przydzielono losowo (1:1) w technice minimizacji do radioterapii (50,4 Gy w 28 frakcjach, 1,8 Gy/frakcję przez 5 dni w tygodniu, przez 5,5 tygodnia) lub temozolomidu (75 mg/m²/dziennie przez 21 z 28 dni [1 cykl] przez 12 cykli), po stratyfikacji względem stanu sprawności wg WHO (0-1 vs 2), wieku (< 40 r.ż. vs ≥ 40 r.ż.), obecności wzmocnienia kontrastowego w obrazie MR, statusu chromosomu 1p (obecność delekcji vs brak delekcji vs status nieokreślony). Pierwotnym punktem końcowym był czas przeżycia wolny od progresji (wyniki opublikowano oddzielnie). W niniejszym artykule przedstawiono wyniki oceny wtórnych punktów końcowych: jakości życia HRQOL (ocenionej w skali *European Organisation for Research and Treatment of Cancer* [EORTC] QLQ-C30 [3 wersja], *EORTC Brain Cancer Module* [QLQ-BN20]) oraz funkcji poznawczych (ocenionych w teście *Mini-Mental State Examination* [MMSE]). Analizy przeprowadzono w populacji zgodnej z intencją leczenia.

Wyniki. Od 6 grudnia 2005 roku do 21 grudnia 2012 roku 477 chorych przydzielono losowo do radioterapii (n = 240) lub temozolomidu (n = 237). Różnica w HRQOL pomiędzy obiema grupami nie była znamienna statystycznie w okresie pierwszych 36 miesięcy obserwacji (średnia różnica pomiędzy grupami [uśredniona dla wszystkich punktów czasowych] 0,06, 95% CI -4,64 do 4,75, p = 0,98). Wyjściowo u 32 chorych (13%) spośród 239, których poddano radioterapii, oraz u 32 chorych (14%) spośród 236, którzy otrzymali temozolomid, wykazano upośledzone funkcje poznawcze w skali MMSE. Po przydziale losowym u 5 chorych (8%) spośród 63, których poddano radioterapii, oraz u 3 (6%) spośród 54 chorych, którzy otrzymali temozolomid i których poddano 36-miesięcznej obserwacji, wykazano upośledzone funkcje poznawcze w skali MMSE. W okresie 36-miesięcznej obserwacji nie wykazano znamienych różnic w zmianie wyników testu MMSE pomiędzy grupami.

Wnioski. Nie wykazano różnic we wpływie radioterapii i temozolomidu na HRQOL oraz funkcje poznawcze w grupie chorych na glejaka niskiego stopnia złośliwości z grupy wysokiego ryzyka. Dane te dają podstawę do stosowania

w tej grupie chorych temozolomidu w monoterapii zamiast radioterapii.

Induction chemotherapy plus concurrent chemoradiotherapy versus concurrent chemoradiotherapy alone in locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma: a phase 3, multicentre, randomised controlled trial

Sun Y, Chen NY, Zhang N i wsp.

Lancet Oncol 2016; 17: 1509–1520

Znaczenie dodania indukcyjnej chemioterapii wg schematu TPF do jednoczasowej chemioradioterapii w miejscowo zaawansowanym raku nosowej części gardła jest niejasne. W badaniu klinicznym oceniono wpływ dodania indukcyjnej chemioterapii wg TPF do jednoczasowej chemioradioterapii.

Metody. W 10 chińskich ośrodkach przeprowadzono otwarte badanie III fazy z losowym doбором chorych. Włączano chorych na raka nosogardła w stopniu zaawansowania III–IVB (z wyjątkiem T3–4N0) w wieku od 18 do 59 lat, bez istotnych towarzyszących obciążeń, uprzednio nieleczonych. Chorych spełniających kryteria przydzielano losowo (1:1) do indukcyjnej chemioterapii z jednoczasową chemioradioterapią lub do wyłącznej jednoczasowej chemioradioterapii (3 cykle cisplatyny 100 mg/m² co 3 tygodnie, jednoczasowo z radioterapią konformalną z modulacją intensywności wiązki). Indukcyjna chemioterapia składała się z 3 cykli docetakselu (60 mg/m², dzień 1.), cisplatyny (60 mg/m², dzień 1.) i ciągłego wlewu fluorouracylu (600 mg/m²/dziennie, dni 1–5), podawanych co 3 tygodnie, przed jednoczasową chemioradioterapią. Przydział losowy przeprowadzono metodą blokową (rozmiar bloku = 4)

w systemie komputerowym, stratyfikując względem ośrodka i stopnia zaawansowania klinicznego choroby (III lub IV). Pierwotnym punktem końcowym był czas przeżycia wolny od nawrotu liczony od randomizacji do wznowy miejscowo-regionalnej, odległej lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny. Wymagana liczebność grupy wynosiła 476 chorych (238 chorych w każdej z grup). Analizy przeprowadzono w populacji zgodnej z intencją leczenia. Chorzy podlegają dalszej obserwacji. Przedstawiono wyniki analizy 3-letniego przeżycia oraz wczesnej toksyczności.

Wyniki. Od 1 marca 2011 do 22 sierpnia 2013 roku 241 chorych przydzielono do indukcyjnej chemioterapii z jednoczasową chemioradioterapią, a 239 — do wyłącznej jednoczasowej chemioradioterapii. Po medianie czasu obserwacji równej 45 miesięcy (IQR 38–49) wskaźnik 3-letniego przeżycia wolnego od nawrotu wyniósł 80% (95% CI 75–85) w grupie otrzymującej indukcyjną chemioterapię oraz jednoczasową chemioradioterapię i 72% (66–78) w grupie leczonej wyłącznie jednoczasową chemioradioterapią (współczynnik ryzyka 0,68, 95% CI 0,48–0,97; p=0,034). Najczęstszymi działaniami niepożądanymi w stopniu 3 lub 4 obserwowanymi w obu grupach były: neutropenia (101 [42%] w grupie otrzymującej indukcyjną chemioterapię z jednoczasową chemioradioterapią vs 17 [7%] w grupie otrzymującej samodzielnie chemioradioterapię), leukopenia (98 [41%] vs 41 [17%]) oraz zapalenie błon śluzowych jamy ustnej (98 [41%] vs 84 [35%]).

Wnioski. Dodanie indukcyjnej chemioterapii wg TPF do jednoczasowej chemioradioterapii w miejscowo zaawansowanym raku nosogardła poprawiło czas przeżycia wolny od nawrotu, przy akceptowalnej toksyczności. Dla ostatecznej oceny skuteczności tego schematu leczenia oraz jego toksyczności konieczny jest dłuższy czas obserwacji.

Opracowali:

Dr n. med. Anna Kowalczyk
Dr n. med. Ewa Szutowicz-Zielińska
Dr n. med. Anna Wrona
Dr n. med. Krzysztof Konopa