

Phase 3 trial of ¹⁷⁷Lu-Dotatate for midgut neuroendocrine tumors

Strosberg J, El-Haddad G, Wolin E i wsp.

N Engl J Med 2017; 376: 125–135

Metody leczenia chorych na zaawansowane guzy neuroendokrynne prajelita środkowego z progresją po analogach somatostatyny są ograniczone. W kontrolowanym badaniu z randomizacją oceniano skuteczność i bezpieczeństwo lutetu ¹⁷⁷Lu-Dotatate u chorych na zaawansowane guzy neuroendokrynne prajelita środkowego zawierające receptory somatostatynowe.

Metody. 229 chorych na dobrze zróżnicowane rozsiane guzy neuroendokrynne prajelita środkowego przydzielono losowo do leczenia ¹⁷⁷Lu-Dotatate (116 chorych) w dawce 7,4 GBq co 8 tygodni (4 wlewy dożylnie) w połączeniu z najlepszym leczeniem objawowym, w tym oktreotydem o przedłużonym działaniu (LAR) podawanym domięśniowo w dawce 30 mg (grupa ¹⁷⁷Lu-Dotatate), lub wyłącznie oktreotydem LAR (113 chorych) podawanym domięśniowo w dawce 60 mg co 4 tygodnie (grupa kontrolna). Głównym punktem końcowej oceny był czas do progresji, a dodatkowymi udział objektywnych odpowiedzi, czas całkowitego przeżycia oraz bezpieczeństwo i profil działań niepożądanych. Ostateczna analiza całkowitego czasu przeżycia będzie przeprowadzona w przyszłości zgodnie z protokołem; w pracy przedstawiono wyniki wcześniej zaplanowanej analizy czasu całkowitego przeżycia przeprowadzonej w trakcie badania.

Wyniki. W chwili odcięcia danych w pierwotnej analizie szacowany udział 20-miesięcznych przeżyć bez progresji wyniósł 65,2% (95% przedział ufności [CI] 50,0–76,8) w grupie ¹⁷⁷Lu-Dotatate i 10,8% (95% CI 3,5–23,0) w grupie kontrolnej. Udział odpowiedzi wyniósł 18% w grupie ¹⁷⁷Lu-Dotatate w porównaniu do 3% w grupie kontrolnej ($p < 0,001$). W planowej analizie czasu całkowitego przeżycia wystąpiło 14 zgonów w grupie ¹⁷⁷Lu-Dotatate i 26 w grupie kontrolnej ($p = 0,004$). Neutropenię, małopłytkowość i limfopenię 3 lub 4 stopnia w grupie ¹⁷⁷Lu-Dotatate stwierdzono odpowiednio u 1%, 2% i 9%. Nie stwierdzono takich działań niepożądanych w grupie kontrolnej. W żadnej z grup nie stwierdzono nefrotoksyczności.

Wnioski. Leczenie ¹⁷⁷Lu-Dotatate wiązało się ze znamienym wydłużeniem czasu do progresji i znamienym udziałem odpowiedzi w porównaniu do wysokich dawek oktreotydu LAR u chorych na zaawansowane guzy neuro-

endokrynne prajelita środkowego. We wstępnej analizie przedstawiono także dowody na wydłużenie całkowitego czasu przeżycia, co wymaga potwierdzenia w planowanej ostatecznej analizie. Klinicznie znamieną mielosupresją wystąpiła u mniej niż 10% chorych leczonych ¹⁷⁷Lu-Dotatate.

Regorafenib for patients with hepatocellular carcinoma who progressed on sorafenib treatment (RESORCE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial

Bruix J, Qin S, Merle P i wsp.

Lancet 2017; 389: 56–66

Nie ma leczenia systemowego dla chorych na raka wątrobowokomórkowego (HCC) z progresją po leczeniu sorafenibem. Celem badania była ocena skuteczności i bezpieczeństwa leczenia regorafenibem u chorych na HCC z progresją po leczeniu sorafenibem.

Metody. Do podwójnie zaślepionego badania III fazy przeprowadzonego w 152 ośrodkach w 21 krajach włączono chorych na HCC z dobrą tolerancją sorafenibu (≥ 400 mg/d. przez ≥ 20 spośród ostatnich 28 dni leczenia), z progresją podczas leczenia sorafenibem, z wydolnością wątroby wg Childa-Pugha A. Chorych stratyfikowano wg regionu geograficznego, stanu sprawności wg ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group), naciekania dużych naczyń krwionośnych, ognisk nowotworu poza wątrobą i stężenia α -fetoproteiny. Przydzielano ich losowo (2:1) do najlepszego leczenia objawowego w połączeniu z doustnym regorafenibem w dawce 160 mg lub placebo, podawanych raz dziennie przez 3 tygodnie 4-tygodniowego cyklu. Badacze, chorzy oraz sponsor nie znali przydziału do jednego z ramion leczenia. Głównym punktem końcowej oceny był czas całkowitego przeżycia (określany jako czas od randomizacji do zgonu z jakiegokolwiek przyczyny) oceniany zgodnie z intencją leczenia.

Wyniki. Od 14 maja 2013 do 31 grudnia 2015 roku wstępne postępowanie kwalifikacyjne przeprowadzono u 843 chorych. 573 chorych włączono i przydzielono losowo do leczenia (379 do regorafenibu i 194 do placebo; grupa do analizy skuteczności), a 567 rozpoczęło leczenie (374 otrzymało regorafenib i 193 placebo; grupa do analizy bezpieczeństwa). Regorafenib pozwalał uzyskać dłuższy czas całkowitego przeżycia, współczynnik ryzyka 0,63 (95% CI 0,50–0,79; jednostronne $p < 0,0001$), medianę czasu przeżycia 10,6 mie-

siąca (95% CI 9,1–12,1) w porównaniu do 7,8 miesiąca (6,3–8,8) w grupie placebo. Działania niepożądane wystąpiły u wszystkich 374 chorych leczonych regorafenibem i u 179 spośród otrzymujących placebo (93%). Najczęstszymi klinicznie znamionymi działaniami niepożądanymi 3 lub 4 stopnia były: nadciśnienie tętnicze (57 chorych [15%] wśród leczonych regorafenibem vs 9 chorych [5%] w grupie placebo), zespół ręka-stopa (47 chorych [13%] vs jeden [1%]), zmęczenie (34 chorych [9%] vs 9 chorych [5%]) i biegunka (12 chorych [3%] vs nikt). Spośród 88 zgonów (50 chorych [13%] przydzielonych do leczenia regorafenibem i [20%] z grupy placebo), 7 (2%) było określone przez badacza jako związane z leczeniem w grupie leczonej regorafenibem i 2 (1%) w grupie placebo, oba w wyniku niewydolności wątroby.

Wnioski. Regorafenib jest jedynym leczeniem systemowym, które wydłuża czas przeżycia chorych na HCC z progresją po leczeniu sorafenibem. Przyszłe badania powinny ocenić połączenie regorafenibu z innymi lekami oraz 3. linię leczenia u chorych z progresją lub złą tolerancją sekwencyjnego leczenia sorafenibem i regorafenibem.

Atezolizumab as first-line treatment in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma: a single-arm, multicentre, phase 2 trial

Balar AV, Galsky MD, Rosenberg JE i wsp.
Lancet 2017; 389: 67–76

Chemioterapia 1. linii chorych na zaawansowanego lub rozlanego raka urotelialnego, niekwalifikujących się do leczenia cisplatyną, wiąże się z krótkim czasem odpowiedzi i przeżycia oraz wysoką toksycznością. W badaniu oceniano atezolizumab (przeciwciało przeciw ligandowi receptora programowanej śmierci komórki [PD-L1]) u chorych na rozlanego raka urotelialnego, niekwalifikujących się do leczenia cisplatyną.

Metody. Do jednoramiennego wieloośrodkowego badania klinicznego II fazy przeprowadzonego w 47 akademickich ośrodkach medycznych i placówkach onkologicznych w 7 krajach Ameryki Północnej i Europy włączano wcześniej nieleczonych chorych na zaawansowanego lub rozlanego raka urotelialnego, niekwalifikujących się do leczenia cisplatyną. Chorym podawano dożylnie 1200 mg atezolizumabu co 21 dni do progresji. Głównym punktem końcowej oceny był niezależnie potwierdzony udział obiektywnych odpowiedzi wg Response Evaluation Criteria in Solid Tumors version 1.1 (ocena centralna), oceniany w podgrupach wg ekspresji PD-L1 i u wszystkich chorych. Wszyscy chorzy, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę atezolizumabu, zostali włączeni do pierwotnej analizy i analizy bezpieczeństwa.

Wyniki. Od 9 czerwca 2014 do 30 marca 2015 roku do badania włączono 123 chorych, spośród których 119 otrzymało jedną lub więcej dawek atezolizumabu. Po medianie czasu obserwacji 17,2 miesiąca udział obiektywnych odpowiedzi wyniósł 23% (95% CI 16–31), udział całkowitych odpowiedzi — 9% (n = 11), w tym 19 spośród 27 odpowiedzi utrzymywało się nadal. Nie osiągnięto mediany czasu odpowiedzi. Odpowiedzi wystąpiły we wszystkich podgrupach niezależnie od ekspresji PD-L1 i niekorzystnych czynników rokowniczych. Mediana czasu do progresji wyniosła 2,7 miesiąca (2,1 do 4,2). Mediana całkowitego czasu przeżycia wyniosła 15,9 miesiąca (10,4 do nieokreślonej). Liczba mutacji w guzie wiązała się z odpowiedzią. Działaniami niepożądanymi związanymi z leczeniem, które wystąpiły u ≥ 10% chorych, były: zmęczenie (36 chorych [30%]), biegunka (14 chorych [12%]) i świąd (13 chorych [11%]). Wystąpił jeden zgon związany z leczeniem (posocznica). U 9 chorych (8%) działania niepożądane doprowadziły do przerwania leczenia. Immunologiczne działania niepożądane wystąpiły u 14 chorych (12%).

Wnioski. Atezolizumab powodował trwałe odpowiedzi, wydłużenie czasu przeżycia i efektywność, potwierdzającego jego skuteczność u wcześniej nieleczonych chorych na rozlanego raka urotelialnego.

Osimertynib or platinum-pemetrexed in EGFR T790M-positive lung cancer

Mok TS, Wu YL, Ahn MJ i wsp.
N Engl J Med 2017; 376: 629–640

Ozymertynib jest inhibitorem kinazy tyrozynowej receptora naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR-TKI), selektywnym zarówno wobec aktywujących mutacji EGFR-TKI, jak i mutacji oporności T790M u chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca. Skuteczność ozymertynibu w porównaniu do chemioterapii zawierającej pochodne platyny i pemetreksed jest nieznana.

Metody. Do otwartego międzynarodowego badania klinicznego III fazy włączono 419 chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca z mutacją T790M, z progresją po 1. linii EGFR-TKI, których przydzielono losowo w stosunku 2:1 do doustnego ozymertynibu (80 mg raz dziennie) lub dożylnego pemetreksedu (500 mg/m²) w połączeniu z karboplatiną (AUC5) lub cisplatyną (75 mg/m²), podawanymi co 3 tygodnie do 6 cykli. Dozwolone było podtrzymujące leczenie pemetreksedem. U wszystkich chorych doszło do progresji podczas leczenia EGFR-TKI w 1. linii. Głównym punktem końcowej oceny był oceniany przez badacza czas do progresji.

Wyniki. Mediana czasu wolnego od progresji była znamienne dłuższa wśród leczonych ozymertynibem w porównaniu do leczonych pochodnymi platyny w połączeniu z peme-

treksemem (10,1 miesiąca vs 4,4 miesiąca; współczynnik ryzyka 0,30; 95% przedział ufności [CI] 0,23–0,41; $p < 0,001$). Udział obiektywnych odpowiedzi był znamienne wyższy wśród leczonych ozymertynibem (71%; 95% CI 65–76) w porównaniu do leczonych pochodnymi platyny w połączeniu z pemetreksemem (31%; 95% CI 24–40; iloraz szans obiektywnej odpowiedzi 5,39; 95% CI 3,47–8,48; $p < 0,001$). Wśród 144 chorych z przerzutami do ośrodkowego układu nerwowego (CNS) mediana czasu wolnego od progresji była dłuższa wśród otrzymujących ozymertynib w porównaniu do leczonych pochodnymi platyny w połączeniu z pemetreksemem (8,5 miesiąca vs 4,2 miesiąca; współczynnik ryzyka 0,32; 95% CI 0,21–0,49). Udział działań niepożądanych w stopniu ≥ 3 był niższy wśród leczonych ozymertynibem (23%) w porównaniu do poddanych chemioterapii (47%).

Wnioski. Ozymertynib wiązał się ze znamienne większą skutecznością w porównaniu do pochodnych platyny z pemetreksemem u chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z mutacją T790M (w tym z przerzutami do CNS) z progresją podczas leczenia EGFR-TKI w 1. linii.

Prognostic mutations in myelodysplastic syndrome after stem-cell transplantation

Lindsley RC, Saber W, Mar BG i wsp.
N Engl J Med 2017; 376: 536–547

Mutacje genetyczne mają udział w patogenezie zespołów mielodysplastycznych (MDS) i są ściśle związane z fenotypem klinicznym. Mutacje pozwalają przewidywać przebieg kliniczny po allogenicznym przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych.

Metody. Przeprowadzono celowaną analizę mutacji w próbkach pobranych przed przeszczepieniem od 1514 chorych na MDS, włączonych w latach 2005–2014 do Center for International Blood and Marrow Transplant Research Repository. Oceniono związek mutacji z wynikami leczenia, w tym z czasem całkowitego przeżycia, udziałem nawrotów oraz zgonów bez nawrotu.

Wyniki. Mutacje *TP53* występowały u 19% chorych i wiązały się z krótszym czasem przeżycia i krótszym czasem do nawrotu w porównaniu do chorych bez mutacji *TP53* po uwzględnieniu cech klinicznych ($p < 0,001$ dla obu porównań). Wśród chorych w wieku powyżej 40 lat bez mutacji *TP53* obecność mutacji szlaku *RAS* wiązała się z krótszym czasem przeżycia w porównaniu do braku mutacji ($p = 0,004$) i wyższym ryzykiem nawrotu. Obecność mutacji *JAK2* wiązała się z krótszym czasem przeżycia w porównaniu do braku mutacji *JAK2* ($p = 0,001$) i wyższym ryzykiem zgonu bez nawrotu. Niekorzystny wpływ rokowniczy mutacji *TP53* był podobny u chorych, którzy otrzymali schematy o zmniejszonej intensywności i u tych, którzy otrzymali kondycjonowanie mieloablacyjne. Niekorzystny wpływ mutacji ścieżki *RAS*

na ryzyko nawrotu w porównaniu do braku mutacji ścieżki *RAS* był znamienne jedynie w grupie poddanej kondycjonowaniu o zmniejszonej intensywności ($p < 0,001$). Wśród młodych dorosłych u 4% chorych występowały złożone heterozygotyczne mutacje w genie związanym z zespołem Shwachmana-Diamonda — *SBDS* wraz z *TP53* i wiązały się ze złym rokowaniem. Mutacje regulatora p53 *PPM1D* występowały częściej wśród chorych na wtórne MDS w porównaniu do pierwotnych MDS (15% vs 3%, $p < 0,001$).

Wnioski. Genetyczne profilowanie wykazało, że wyłonienie molekularnych podgrup chorych na MDS poddawanych allogenicznemu przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych pozwala na rokowniczą stratyfikację i dobór schematu kondycjonowania.

Radiation with or without antiandrogen therapy in recurrent prostate cancer

Shipley WU, Seiferheld W, Lukka HR i wsp.
N Engl J Med 2017; 376: 417–428

U chorych z biochemicznym nawrotem po doszczętnym usunięciu gruczołu krokowego często konieczne jest zastosowanie uzupełniającej radioterapii. Dotychczas nie ustalono, czy leczenie antyandrogenowe dodane do radioterapii poprawia kontrolę miejscową i wydłuża przeżycie.

Metody. W prowadzonym w latach 1998–2003 podwójnie zaślepionym, kontrolowanym placebo badaniu, 760 chorych poddanych prostatektomii z limfadenektomią z powodu raka gruczołu krokowego z cechą pT2 (naciek nowotworowy ograniczony do gruczołu, ale z dodatnim marginesem chirurgicznym) lub pT3 (naciekanie pozatorebkowe), bez przerzutów do węzłów chłonnych i stężeniem PSA 0,2–4,0 ng/ml przydzielono do radioterapii w skojarzeniu z leczeniem antyandrogenowym (bikalutamid w dawce 150 mg/d. przez 24 miesiące) lub placebo, podawanym podczas radioterapii i po jej zakończeniu. Pierwotnym punktem końcowym był udział całkowitych przeżyć.

Wyniki. Mediana czasu obserwacji żyjących chorych wyniosła 13 lat. Udział 12-letnich przeżyć wyniósł 76,3% w grupie chorych otrzymujących bikalutamid i 71,3% — w grupie placebo (współczynnik ryzyka zgonu 0,77; 95% przedział ufności 0,59–0,99; $p = 0,04$). Udział zgonów z powodu raka gruczołu krokowego w okresie 12 lat obserwacji (ocena centralna) wyniósł 5,8% w grupie otrzymującej bikalutamid w porównaniu z 13,4% w grupie placebo ($p < 0,001$). Skumulowane ryzyko rozszewu choroby w ciągu 12 lat wyniosło 14,5% w grupie otrzymującej bikalutamid w porównaniu do 23,0% w grupie placebo ($p = 0,005$). Częstość późnych działań niepożądanych radioterapii była zbliżona w obu grupach. Ginekomastię odnotowano u 69,7% chorych w grupie otrzymującej bikalutamid w porównaniu do 10,9% chorych otrzymujących placebo ($p < 0,001$).

Wnioski. Skojarzenie uzupełniającej radioterapii z leczeniem antyandrogenowym (150 mg bikalutamidu dziennie przez 24 miesiące) prowadzi do znamienego wydłużenia całkowitego czasu przeżycia oraz zmniejszenia ryzyka rozsiaśnięcia choroby i zgonu z powodu raka gruczołu krokowego w porównaniu do radioterapii skojarzonej z placebo.

Diagnostic accuracy of multi-parametric MRI and TRUS biopsy in prostate cancer (PROMIS): a paired validating confirmatory study

Ahmed HU, El-Shater Bosaily A, Brown LC i wsp.

Lancet 2017; 389: 815–822

U mężczyzn z podwyższonym stężeniem PSA zwykle wykonuje się biopsję pod kontrolą przezodbytniczej ultrasonografii (TRUS). Biopsja pod kontrolą TRUS może powodować działania niepożądane, m.in. krwawienie, ból i zakażenia. Zastosowanie wieloparametrowego rezonansu magnetycznego (MP-MRI) jako wstępnego badania może pozwolić uniknąć zbędnej biopsji pod kontrolą TRUS i poprawić skuteczność diagnostyczną.

Metody. Przeprowadzono wielośrodkowe badanie metodą sparowanych grup w celu oceny skuteczności diagnostycznej MP-MRI i biopsji pod kontrolą TRUS w stosunku do testu referencyjnego (biopsja mapująca [TPM]). U mężczyzn ze stężeniem PSA do 15 ng/ml, których nie poddano uprzednio biopsji, wykonano rezonans magnetyczny MP-MRI (1,5T), a następnie biopsję pod kontrolą TRUS oraz biopsję mapującą. Wyniki testów zaślepiono. Wykrycie klinicznie istotnego raka gruczołu krokowego określano wartością wskaźnika Gleasona $\geq 4+3$ lub wycinkiem nowotworu długości ≥ 6 mm.

Wyniki. Od 17 maja 2012 roku do 9 listopada 2015 roku włączono do badania 740 mężczyzn, spośród których u 576 wykonano MP-MRI, a następnie biopsję pod kontrolą TRUS i biopsję mapującą. W biopsji TPM u 408 spośród 576 mężczyzn (71%) wykryto raka gruczołu krokowego, w tym u 230 (40%) — raka klinicznie istotnego. MP-MRI wykazał wyższą czułość (93%, 95% CI 88–96%) w porównaniu do biopsji pod kontrolą TRUS (48%, 42–55%; $p < 0,0001$) i niższą swoistość (41%, 36–46% dla MP-MRI vs 96%, 94–98% dla biopsji pod kontrolą TRUS; $p < 0,0001$) w wykrywaniu istotnych klinicznie raków gruczołu krokowego. U 44 spośród 740 chorych (5,9%) wystąpiły poważne zdarzenia niepożądane, w tym 8 przypadków posocznicy.

Wnioski. Zastosowanie MP-MRI w badaniu przesiewowym mężczyzn umożliwia uniknięcie biopsji u 27% chorych i zmniejszenie o 5% rozpoznawania nieistotnych klinicznie raków gruczołu krokowego. Jeśli biopsje pod kontrolą TRUS uwzględniały lokalizację zmian w uprzednio wykonanym MP-MRI, wykrywano do ok. 18% więcej przypadków istotnego klinicznie raka gruczołu krokowego w porównaniu ze standardem przeprowadzania biopsji pod kontrolą TRUS

u wszystkich ocenianych mężczyzn. Zastosowanie MP-MRI jako testu przesiewowego poprzedzającego pierwszą biopsję gruczołu krokowego może potencjalnie o 25% obniżyć liczbę niepotrzebnych biopsji, zmniejszyć nadrozpoznowalność klinicznie nieistotnego raka gruczołu krokowego oraz poprawić wykrywalność klinicznie istotnego nowotworu.

Effectiveness of personalised risk information and taster sessions to increase the uptake of smoking cessation services (Start2quit): a randomised controlled trial

Gilbert H, Sutton S, Morris R i wsp.

Lancet 2017; 389: 823–833

National Health Service Stop Smoking Services (SSSs) oferuje wsparcie palaczom zmotywowanym do porzucenia nałogu tytoniowego. Liczba użytkowników portalu jest niewielka, a zainteresowanie nim stopniowo maleje. Oceniono skuteczność dwuskładnikowej spersonalizowanej interwencji wspomagającej uczestnictwo w tym serwisie.

Metody. W 18 angielskich serwisach SSS przeprowadzono kontrolowane badanie kliniczne z losowym doborem uczestników. Aktywni palacze (≥ 16 r.ż.) byli identyfikowani na podstawie dokumentacji medycznej w 99 przychodniach podstawowej opieki zdrowotnej i zapraszani do udziału przez lekarza rodzinnego. Uczestników, którzy wyrazili zgodę, wykazywali motywację do rzucenia nałogu tytoniowego i nie uczestniczyli w serwisie SSS w ciągu ostatnich 12 miesięcy, przydzielono losowo (3:2), w komputerowym procesie randomizacji metodą permutowanych bloków (liczebność bloku $n = 5$), do otrzymania listu z indywidualną oceną ryzyka i zaproszenia do udziału we wstępnej sesji (grupa interwencyjna) lub do standardowego listu zalecającego lokalny serwis SSS (grupa kontrolna). Przydział losowy był stratyfikowany względem płci. „Zaślepienie” uczestników nie było możliwe. Lekarze rodzinni i doradcy w kwestii SSS nie znali przydziału. Pierwotnym punktem końcowym było uczestnictwo w pierwszej sesji kursu SSS w okresie 6 miesięcy od randomizacji. Przeprowadzono analizę zgodną z intencją leczenia.

Wyniki. Od 31 stycznia 2011 roku do 12 lipca 2014 roku przeprowadzono rekrutację do badania, zebrano wyjściowe dane oraz przeprowadzono interwencję i obserwację uczestników. 4384 palaczy tytoniu przydzielono losowo do grupy interwencyjnej ($n = 2636$) lub kontrolnej ($n = 1748$); 4383 uczestników zaliczono do populacji zgodnej z intencją postępowania. Odsetek udziału w pierwszym spotkaniu kursu SSS był znamienne wyższy w grupie z interwencją w porównaniu do kontrolnej (458 [17,4%] vs 158 [9,0%] uczestników; 2,12 [95% CI 1,75–2,57]; $p < 0,0001$).

Wnioski. Dostarczenie informacji o indywidualnym ryzyku wraz z zaproszeniem na wstępną sesję ponad dwukrotnie

zwiększyło uczestnictwo w serwisie SSS w porównaniu do standardowego, ogólnego zaproszenia do skorzystania z serwisu. Wyniki te sugerują, że proaktywne podejście, w połączeniu z możliwością korzystania z lokalnych usług, może zmniejszyć opór chorych przed otrzymaniem pomocy i ma duży wpływ na zwiększenie udziału w interwencji antynikotynowej.

Bortezomib with lenalidomide and dexamethasone versus lenalidomide and dexamethasone alone in patients with newly diagnosed myeloma without intent for immediate autologous stem-cell transplant (SWOG S0777): a randomised, open-label, phase 3 trial

Durie BG, Hoering A, Abidi MH i wsp.

Lancet 2017; 389: 519–527

Lenalidomid z deksametazonem jest standardowym leczeniem chorych na nowo rozpoznanego szpiczaka plazmocytowego. Skojarzenie inhibitora proteasomu bortezomibu z lenalidomidem i deksametazonem wykazało w tej grupie chorych znamienne skuteczość. Oceniono, czy dodanie bortezomibu do lenalidomidu i deksametazonu wydłuży czas wolny od progresji i zwiększa udział odpowiedzi w grupie chorych na uprzednio nieleczzonego szpiczaka mnogiego, którzy nie są kwalifikowani do natychmiastowego autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych.

Metody. Do otwartego badania III fazy z randomizacją włączono dorosłych chorych na nowo rozpoznanego szpiczaka mnogiego z ośrodków zrzeszonych w Southwest Oncology Group (SWOG) i National Clinical Trial Network (NCTN). Główne kryteria włączenia stanowiły: obecność objawów zespołu CRAB (C — podwyższone stężenie wapnia, R — niewydolność nerek, A — niedokrwistość, B — zajęcie układu kostnego) i choroby mierzalnej (mierzonej wykrywalnością wolnych łańcuchów lekkich), stan sprawności 0–3 wg ECOG, stężenie hemoglobiny ≥ 9 g/dl, całkowita liczba neutrocytów $\geq 1 \times 10^3/\text{mm}^3$ i liczba płytek krwi $\geq 80\,000/\text{mm}^3$. Chorych przydzielono losowo (1:1) do bortezomibu z lenalidomidem i deksametazonem (grupa VRd) lub lenalidomidu z deksametazonem (grupa Rd). Przydział losowy stratyfikowano względem stopnia International Staging System (I, II, lub III) oraz planowanego przeszczepienia (tak lub nie). Schemat VRd podawano w 21-dniowych cyklach. Bortezomib podawano w dawce $1,3 \text{ mg}/\text{m}^2$ dożylnie w dniach 1, 4, 8 i 11 w skojarzeniu z podawanym doustnie lenalidomidem $25 \text{ mg}/\text{d}$. w dniach 1–14, z doustnym deksametazonem $20 \text{ mg}/\text{d}$. w dniach 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 i 12. Schemat Rd podawano w cyklach 28-dniowych. Standardowy schemat Rd składał się z dobowej dawki 25 mg doustnego lenalidomidu w dniach 1–21 i dobowej dawki 40 mg doustnego

deksametazonu w dniach 1, 8, 15 i 22. Pierwotnym punktem końcowym był czas wolny od progresji w jednostronnym, stratyfikowanym teście *log-rank*, z poziomem istotności 0,02. Przeprowadzono analizy zgodne z intencją leczenia.

Wyniki. Od kwietnia 2008 roku do lutego 2012 roku 525 chorych ze 139 ośrodków przydzielono losowo do chemioterapii wg schematu VRd (264 chorych) lub chemioterapii wg Rd (261 chorych). 21 chorych spośród przydzielonych do VRd i 31 chorych przydzielonych do Rd nie spełniło kryteriów włączenia z powodu braku lub niepełnych wyjściowych badań laboratoryjnych. Mediana czasu wolnego od progresji była znamienne dłuższa w grupie otrzymującej VRd (43 miesiące vs 30 miesiące w grupie otrzymującej Rd; stratyfikowany współczynnik ryzyka [HR] 0,712, 96% CI 0,56–0,906; jednostronna wartość $p = 0,0018$). Mediana czasu całkowitego przeżycia była także znamienne dłuższa w grupie otrzymującej VRd (75 miesiące vs 64 miesiące w grupie otrzymującej Rd, HR 0,709, 95% CI 0,524–0,959; dwustronna wartość $p = 0,025$). Udziały całkowitych odpowiedzi (przynajmniej częściowych) wyniosły odpowiednio 82% (176/216) w grupie otrzymującej VRd i 72% (153/214) w grupie otrzymującej Rd. Całkowitą odpowiedź obserwowano u 16% chorych (34/216) otrzymujących VRd i 8% chorych (18/214) otrzymujących Rd. Działania niepożądane w stopniu nasilenia ≥ 3 odnotowano u 198 spośród 241 chorych (82%) otrzymujących VRd oraz 169 spośród 226 chorych (75%) otrzymujących Rd; odpowiednio 55 (23%) i 22 (10%) chorych przerwało leczenie indukcyjne z powodu działań niepożądanych. W grupie otrzymującej Rd nie odnotowano zgonów związanych z leczeniem, natomiast w grupie otrzymującej VRd odnotowano dwa takie zgony.

Wnioski. W grupie chorych na nowo rozpoznanego szpiczaka dodanie bortezomibu do lenalidomidu i deksametazonu wiąże się ze znamienym wydłużeniem czasu wolnego od progresji i czasu całkowitego przeżycia przy akceptowalnym profilu toksyczności.

Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): a phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial

Rittmeyer A, Barlesi F, Waterkamp D i wsp.

Lancet 2017; 389: 255–265

Atezolizumab jest humanizowanym monoklonalnym przeciwciałem przeciwko PD-L1, które blokuje oddziaływanie PD-L1 z PD-1 i B7-1, reaktywując odporność przeciwnowotworową. W grupie chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca po uprzedniej chemioterapii oceniono skuteczność i bezpieczeństwo stosowania atezolizumabu w porównaniu z docetaksem.

Metody. W 194 ośrodkach onkologicznych w 31 krajach przeprowadzono otwarte badanie III fazy z losowym dobo-rem chorych (badanie OAK). Do badania włączano dorosłych chorych na płaskonabłonkowego lub niepłaskonabłonkowego niedrobnokomórkowego raka płuca z chorobą mie- rzalną wg kryteriów RECIST oraz w dobrym stanie spraw- ności (ECOG 0–1). Chorzy otrzymali jedną do dwóch linii chemioterapii (jedna lub obie zawierające związki platyny) z powodu niedrobnokomórkowego raka płuca w stopniu zaawansowania klinicznego IIIB lub IV. Z udziału w badaniu wyłączono chorych ze schorzeniami autoimmunologicz- nymi w wywiadzie, chorych leczonych uprzednio doce- takselem, agonistami CD137, przeciwciałami anti-CTLA4, anti-PD-L1 i anti-PD-1. Chorych przydzielano losowo (1:1) do podawanego dożylnie atezolizumabu w dawce 1200 mg lub docetakselu w dawce 75 mg/m² co 3 tygodnie. Pierwot- nymi punktami końcowymi były: czas całkowitego przeżycia w grupie zgodnej z intencją leczenia (ITT) i immunoe- kspressja PD-L1 oceniana na komórkach nowotworowych (TC1/2/3) lub komórkach nacieku limfocytarnego (IC1/2/3; $\geq 1\%$ PD-L1 na komórkach nowotworowych lub komórkach nacieku limfocytarnego). W pierwotnej analizie skuteczno- ści uwzględniono pierwszych 850 spośród 1225 chorych włączonych do badania.

Wyniki. Od 11 marca 2014 roku do 29 kwietnia 2015 roku włączono do badania 1225 chorych. W pierwotnej grupie 425 chorych przydzielono losowo do atezolizumabu i 425 — do docetakselu. Czas całkowitego przeżycia był znamienne- dłuższy w ramieniu z atezolizumabem w grupie ITT i u cho- rych z immunoekspresją PD-L1. W populacji ITT czas całko- witego przeżycia był znamienne dłuższy w grupie otrzymu- jącej atezolizumab w porównaniu z docetakselem (mediana czasu całkowitego przeżycia wyniosła 13,8 miesiąca [95% CI 11,8–15,7] vs 9,6 miesiąca [8,6–11,2]; współczynnik ryzyka [HR] 0,73 [95% CI 0,62–0,87], $p = 0,0003$). Czas całkowitego

przeżycia w grupie z potwierdzoną immunoekspresją PD-L1 na TC1/2/3 lub IC1/2/3 był dłuższy u chorych otrzymują- cych atezolizumab ($n = 241$) w porównaniu z docetakselem ($n = 222$; mediana czasu całkowitego przeżycia wyniosła odpowiednio 15,7 miesiąca [95% CI 12,6–18,0] i 10,3 mie- siąca [8,8–12,0]; HR 0,74 [95% CI 0,58–0,93]; $p = 0,0102$). Czas całkowitego przeżycia chorych z podgrupy o niskiej lub niewykrywalnej ekspresji PD-L1 (TC0 and IC0) także był dłuższy w ramieniu z atezolizumabem (mediana czasu całkowitego przeżycia 12,6 miesiąca vs 8,9 miesiąca; HR 0,75 [95% CI 0,59–0,96]). Wydłużenie czasu całkowitego przeżycia było podobne w grupie chorych na płaskonabłonkowego raka płuca (HR 0,73 [95% CI 0,54–0,98]; $n = 112$ w grupie z atezolizumabem i $n = 110$ w grupie z docetakselem) i nie- płaskonabłonkowego raka płuca (0,73 [0,60–0,89]; $n = 313$ i $n = 315$). Działania niepożądane w 3 lub 4 stopniu nasilenia obserwowano rzadziej w grupie otrzymującej atezolizumab (90 [15%] spośród 609 chorych) w porównaniu z przyjmują- cymi docetaksel (247 [43%] spośród 578 chorych). W grupie leczoney docetakselem odnotowano jeden zgon związany z leczeniem w przebiegu zakażenia dróg oddechowych.

Wnioski. Badanie OAK jest pierwszym badaniem III fazy z lo- sowym dobo-rem chorych oceniającym skuteczność immu- noterapii anti-PD-L1. Leczenie atezolizumabem prowadziło do klinicznie znamienego wydłużenia czasu całkowitego przeżycia w porównaniu do leczenia docetakselem w gru- pie uprzednio leczonych chorych na niedrobnokomórko- wego raka płuca, niezależnie od ekspresji PD-L1 lub typu histologicznego nowotworu przy akceptowalnym profilu toksyczności.

Opracowali:

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