

Ipilimumab 10 mg/kg versus ipilimumab 3 mg/kg in patients with unresectable or metastatic melanoma: a randomised, double-blind, multicentre, phase 3 trial

Ascierto PA, Del Vecchio M, Robert C i wsp.
Lancet Oncol 2017; 18: 611–622

Wyniki badania II fazy sugerowały poprawę całkowitego przeżycia oraz wyższy udział związanych z leczeniem działań niepożądanych w 3–4 stopniu nasilenia u chorych na zaawansowanego czerniaka leczonych ipilimumabem w dawce 10 mg/kg w porównaniu do dawki 3 mg/kg. Przedstawiono wyniki badania III fazy porównującego skuteczność i bezpieczeństwo stosowania ipilimumabu w dawce 10 i 3 mg/kg.

Metody. W 87 ośrodkach w 21 krajach przeprowadzono podwójnie zaślepienie badanie III fazy z losowym doбором chorych. Chorych na wcześniej leczonego lub nieleżonego nieresekcyjnego czerniaka w stopniu III lub IV, niepoddanych leczeniu inhibitorami *BRAF* lub inhibitorami punktów kontrolnych układu immunologicznego, przydzielono losowo (1:1) do 4 cykli ipilimumabu w dawce 10 mg/kg lub 3 mg/kg podawanego co 3 tygodnie w dożylnym 90-minutowym wlewie. Chorych stratyfikowano względem obecności przerzutów, rodzaju uprzedniego leczenia w stadium uogólnienia i stanu sprawności wg ECOG. Pierwotnym punktem końcowym był czas całkowitego przeżycia w populacji zgodnej z intencją leczenia i bezpieczeństwo leczenia u wszystkich chorych, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę ipilimumabu.

Wyniki. Od 29 lutego do 9 lipca 2012 roku 727 chorych włączono do badania i przydzielono losowo do ipilimumabu podawanego w dawce 10 mg/kg (365 chorych, spośród których 364 poddano leczeniu) lub 3 mg/kg (362 chorych). Mediana czasu obserwacji wyniosła 14,5 miesiąca (IQR 4,6–42,3) dla dawki 10 mg/kg i 11,2 miesiąca (4,9–29,4) dla dawki 3 mg/kg. Mediana czasu całkowitego przeżycia wyniosła 15,7 miesiąca (95% CI 11,6–17,8) dla dawki 10 mg/kg w porównaniu do 11,5 miesiąca (9,9–13,3) dla dawki 3 mg/kg (współczynnik ryzyka 0,84, 95% CI 0,70–0,99; $p = 0,04$). Najczęstszymi działaniami niepożądanymi w 3–4 stopniu nasilenia były: biegunka (37 spośród 364 chorych [10%] w grupie otrzymującej ipilimumab w dawce 10 mg/kg vs 21 spośród 362 chorych [6%] w grupie otrzymującej ipilimumab w dawce 3 mg/kg), zapalenie jelita grubego (19 [5%] vs 9 [2%]), podwyższone stężenie aminotransferazy

alaninowej (12 [3%] vs 2 [1%]) i zapalenie przysadki (10 [3%] vs 7 [2%]). Zależne od ipilimumabu poważne działania niepożądane odnotowano u 133 chorych (37%) w grupie otrzymującej ipilimumab w dawce 10 mg/kg oraz u 66 chorych (18%) w grupie otrzymującej ipilimumab w dawce 3 mg/kg. Odnotowano 4 zgony (1%) związane z działaniami niepożądanymi w grupie otrzymującej ipilimumab w dawce 10 mg/kg oraz 2 (< 1%) w grupie otrzymującej ipilimumab w dawce 3 mg/kg.

Wnioski. Zastosowanie ipilimumabu w dawce 10 mg/kg u chorych na zaawansowanego czerniaka wiązało się ze znamienne dłuższym czasem całkowitego przeżycia oraz wyższym odsetkiem działań niepożądanych związanych z leczeniem w porównaniu do dawki 3 mg/kg. Pomimo że strategia leczenia czerniaka zmieniła się istotnie od czasu rozpoczęcia tego badania, zastosowanie ipilimumabu u chorych z lekoopornością pozbawionych innych możliwości terapeutycznych wymaga dalszej oceny.

Prophylactic cranial irradiation versus observation in patients with extensive-disease small-cell lung cancer: a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial

Takahashi T, Yamanaka T, Seto T i wsp.
Lancet Oncol 2017; 18: 663–671

Wyniki wcześniejszego badania III fazy dowodziły, że zastosowanie profilaktycznego napromieniania mózgowia u chorych na drobnokomórkowego raka płuca w postaci rozległej zmniejsza ryzyko objawowych przerzutów do mózgu i wydłuża czas całkowitego przeżycia. Ze względu na brak obrazowania mózgowia przed włączeniem do badania i różnorodność zastosowanych schematów chemioterapii oraz frakcjonowania radioterapii poddano w wątpliwość wyniki wspomnianej analizy. Przeprowadzono badanie III fazy celem ponownej oceny skuteczności profilaktycznego napromieniania mózgowia u chorych na drobnokomórkowego raka płuca w postaci rozległej.

Metody. W 47 japońskich ośrodkach przeprowadzono otwarte badanie III fazy z losowym doбором chorych. Chorych na drobnokomórkowego raka płuca w postaci rozległej, z odpowiedzią na chemioterapię zawierającą związki platyny, bez rozsiewu do OUN w rezonansie magnetycznym (MRI), przydzielono losowo (1:1) do profilaktycznego napromieniania mózgowia (25 Gy w 10 frakcjach) lub do obser-

wacji. U wszystkich chorych wykonywano MRI mózgowia co 3 miesiące (do 12 miesięcy od włączenia do badania), a następnie po 18 i 24 miesiącach. Przydział losowy przeprowadzono ze stratyfikacją względem wieku i minimizacją względem ośrodka, stanu sprawności wg skali ECOG oraz odpowiedzi na chemioterapię. Pierwotnym punktem końcowym był czas całkowitego przeżycia w populacji zgodnej z intencją leczenia.

Wyniki. Od 3 kwietnia 2009 do 17 lipca 2013 roku 224 chorych włączono do badania i przydzielono losowo do profilaktycznego napromieniania mózgowia (113 chorych) lub do obserwacji (111 chorych). W planowej częściowej analizie 163 włączonych chorych (przeprowadzonej 18.06.2013 r. wg modelu Bayesa) prawdopodobieństwo, że profilaktyczne napromienianie mózgowia jest skuteczniejsze od obserwacji, wyniosło 0,011%, co spowodowało wcześniejsze zakończenie badania. W ostatecznej analizie mediana czasu całkowitego przeżycia wyniosła 11,6 miesiąca (95% CI 9,5–13,3) w grupie chorych poddanych profilaktycznemu napromienianiu mózgowia w porównaniu do 13,7 miesiąca (10,2–16,4) w grupie obserwowanej (współczynnik ryzyka 1,27, 95% CI 0,96–1,68; $p = 0,094$). Najczęściej obserwowanymi działaniami niepożądanymi w ≥ 3 stopniu nasilenia po 3 miesiącach były: niechęć do jedzenia (6 spośród 106 chorych [6%] w grupie poddanej profilaktycznemu napromienianiu mózgowia w porównaniu z 2 spośród 111 chorych [2%] poddanych obserwacji, apatia (3 [3%] vs 1 [$< 1\%$]) oraz osłabienie mięśni kończyn dolnych (1 [$< 1\%$] vs 6 [5%]). W żadnej z grup nie odnotowano zgonów związanych z leczeniem.

Wnioski. Zastosowanie profilaktycznego napromieniania mózgowia u chorych na drobnokomórkowego raka płuca w postaci rozległej nie wiązało się z wydłużeniem czasu całkowitego przeżycia w porównaniu z obserwacją. Zastosowanie profilaktycznego napromieniania mózgowia u chorych na drobnokomórkowego raka płuca z jakąkolwiek odpowiedzią na chemioterapię, bez przerzutów do mózgu w okresowo wykonywanym MRI, nie jest niezbędne.

Completion dissection or observation for sentinel-node metastasis in melanoma

Faries MB, Thompson JF, Cochran AJ i wsp.

N Engl J Med 2017; 376: 2211–2222

W grupie chorych na czerniaka pośredniej grubości (1,2 mm do 3,5 mm) z przerzutami do węzłów chłonnych wycięcie węzła wartowniczego wiąże się z wydłużeniem czasu przeżycia zależnego od czerniaka (w tym czasie do zgonu z powodu czerniaka). Znaczenie limfadenektomii z grupie chorych z przerzutami do wartowniczego węzła chłonnego jest dotychczas nieustalone.

Metody. W międzynarodowym badaniu klinicznym chorych z przerzutami do wartowniczego węzła chłonnego, wykrytymi w badaniu histopatologicznym lub w wielomarkerowym teście molekularnym, przydzielano losowo do limfadenektomii lub do obserwacji w badaniu ultrasonograficznym (USG). Pierwotnym punktem końcowym był czas przeżycia zależny od czerniaka. Wtórnymi punktami końcowymi były czas wolny od choroby oraz skumulowany odsetek przerzutów w węzłach niewartowniczych.

Wyniki. W analizie zgodnej z intencją leczenia w grupie 1934 chorych lub w analizie zgodnej z protokołem w grupie 1755 chorych przeprowadzenie limfadenektomii nie wiązało się z wydłużeniem przeżycia zależnego od czerniaka. Po medianie czasu obserwacji równej 43 miesiące, w analizie zgodnej z protokołem, średni (\pm SE) odsetek 3-letnich przeżyć zależnych od czerniaka był zbliżony w obu grupach ($86 \pm 1,3\%$ w grupie poddanej limfadenektomii i $86 \pm 1,2\%$ w grupie obserwowanej, $p = 0,42$ w teście *log-rank*). Udział 3-letnich przeżyć wolnych od choroby był nieco wyższy w grupie poddanej limfadenektomii w porównaniu do grupy obserwowanej ($68 \pm 1,7\%$ i $63 \pm 1,7$; $p = 0,05$ w teście *log-rank*) ze względu na wyższy udział 3-letniej kontroli nowotworu w regionalnych węzłach chłonnych ($92 \pm 1,0\%$ vs $77 \pm 1,5\%$; $p < 0,001$ w teście *log-rank*). Dane te należy interpretować z ostrożnością. Przerzuty w węzłach chłonnych niewartowniczych, obecne u 11,5% chorych poddanych limfadenektomii, były silnym, niezależnym czynnikiem ryzyka nawrotu (współczynnik ryzyka 1,78; $p = 0,005$). Obrzęk limfatyczny obserwowano u 24,1% chorych poddanych limfadenektomii i u 6,3% chorych obserwowanych.

Wnioski. Przeprowadzenie limfadenektomii zwiększyło udział kontroli regionalnej i dostarczyło informacji rokowniczych, ale nie poprawiło przeżycia zależnego od czerniaka w grupie chorych z przerzutem do wartowniczego węzła chłonnego.

Adjuvant capecitabine for breast cancer after preoperative chemotherapy

Masuda N, Lee SJ, Ohtani S i wsp.

N Engl J Med 2017; 376: 2147–2159

Rokowanie chorych na HER2-ujemnego raka piersi z przetrwałym rakiem inwazyjnym po indukcyjnej chemioterapii jest złe. Korzyść z uzupełniającej chemioterapii w tej grupie chorych jest nieustalona.

Metody. 910 chorych na HER2-ujemnego raka piersi, z przetrwałym naciekającym nowotworem po indukcyjnej chemioterapii (z zastosowaniem antracyklin i/lub taksoidów), przydzielano losowo do standardowego leczenia pooperacyjnego, dodatkowo z podaniem lub bez podania kapecytabiny. Pierwotnym punktem końcowym był czas wolny

od nawrotu nowotworu. Wtórny punktem końcowym był czas całkowitego przeżycia.

Wyniki. Badanie zakończono wcześniej, ponieważ wyniki zaplanowanej analizy częściowej osiągnęły pierwotny punkt końcowy. Wyniki ostatecznej analizy wykazały, że czas wolny od choroby był dłuższy w grupie chorych otrzymujących kapecytabinę w porównaniu z grupą kontrolną (74,1% vs 67,6% chorych żyło bez nawrotu lub drugiego nowotworu po 5 latach; współczynnik ryzyka nawrotu, drugiego nowotworu lub zgonu 0,70; 95% przedział ufności [CI] 0,53–0,92; $p = 0,01$). Udział całkowitych przeżyć był wyższy w grupie otrzymującej kapecytabinę w porównaniu z grupą kontrolną (89,2% vs 83,6% chorych żyjących po 5 latach, współczynnik ryzyka zgonu 0,59; 95% CI 0,39–0,90; $p = 0,01$). W grupie chorych na potrójnie ujemnego raka piersi udział przeżyć wolnych od choroby wyniósł 69,8% wśród otrzymujących kapecytabinę w porównaniu do 56,1% wśród poddanych kontroli (współczynnik ryzyka nawrotu, drugiego nowotworu lub zgonu 0,58; 95% CI 0,39–0,87), a udział całkowitych przeżyć wyniósł odpowiednio 78,8% w porównaniu do 70,3% (współczynnik ryzyka zgonu 0,52; 95% CI 0,30–0,90). Najczęstszym działaniem niepożądanym kapecytabiny, obserwowanym u 73,4% chorych, był zespół ręka-stopa.

Wnioski. Zastosowanie uzupełniającej chemioterapii kapecytabiną u chorych na HER2-ujemnego raka piersi z przetrwałą chorobą inwazyjną po standardowej chemioterapii indukcyjnej z udziałem antracyklin i/lub taksanów było skuteczne i bezpieczne oraz wiązało się z wydłużeniem czasu wolnego od choroby i czasu całkowitego przeżycia.

First-line nivolumab in stage IV or recurrent non-small-cell lung cancer

Carbone DP, Reck M, Paz-Ares L i wsp.
N Engl J Med 2017; 376: 2415–2426

Zastosowanie niwolumabu wiązało się z wydłużeniem czasu całkowitego przeżycia w porównaniu do docetakselu u chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca (NSCLC) po wcześniejszej chemioterapii. W otwartym badaniu III fazy porównano niwolumab z chemioterapią w 1. linii leczenia chorych na NSCLC z ekspresją PD-L1 (*programmed death ligand 1*).

Metody. Chorych na wcześniej nieleczonego lub nawrotowego NSCLC z ekspresją PD-L1 w $\geq 1\%$ komórek guza w IV stopniu zaawansowania przydzielono losowo w stosunku 1:1 do leczenia niwolumabem (podawanym dożylnie w dawce 3 mg/kg co 2 tygodnie) lub do chemioterapii zawierającej pochodną platyny (podawanej co 3 tygodnie do 6 cykli). Chorzy poddani chemioterapii mogli otrzymywać niwolumab do progresji. Pierwotnym punktem końcowej oceny był czas do progresji oceniany przez niezależną zaślepioną centralną komisję wśród chorych z ekspresją PD-L1 w $\geq 5\%$ komórek guza.

Wyniki. Wśród 423 chorych z ekspresją PD-L1 w $\geq 5\%$ komórek guza mediana czasu do progresji wyniosła 4,2 miesiąca wśród leczonych niwolumabem w porównaniu do 5,9 miesiąca wśród poddanych chemioterapii (współczynnik ryzyka progresji lub zgonu 1,15; 95% przedział ufności [CI] 0,91–1,45; $p = 0,25$), a mediana czasu całkowitego przeżycia odpowiednio 14,4 miesiąca w porównaniu do 13,2 miesiąca (współczynnik ryzyka zgonu 1,02; 95% CI 0,80–1,30). 128 spośród 212 chorych (60%) poddanych chemioterapii, otrzymało następnie niwolumab. Związane z leczeniem działania niepożądane jakiegokolwiek stopnia wystąpiły u 71% chorych leczonych niwolumabem i u 92% poddanych chemioterapii. Związane z leczeniem działania niepożądane 3 lub 4 stopnia wystąpiły u 18% chorych leczonych niwolumabem i u 51% poddanych chemioterapii.

Wnioski. Nivolumab nie wiązał się ze zmiennym wydłużeniem czasu do progresji u chorych na wcześniej nieleczonego lub nawrotowego NSCLC z ekspresją PD-L1 w $\geq 5\%$ komórek guza w IV stopniu zaawansowania w porównaniu do chemioterapii. Czas całkowitego przeżycia był podobny w obu grupach. Nivolumab miał korzystny profil toksyczności w porównaniu do chemioterapii, bez nowych lub niespodziewanych działań niepożądanych.

Nivolumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma (CheckMate 040): an open-label, non-comparative, phase 1/2 dose escalation and expansion trial

El-Khoueiry AB, Sangro B, Yau T i wsp.
Lancet 2017; 389: 2492–2502

Sorafenib jest jedynym zaaprobowanym na świecie lekiem u chorych na zaawansowanego raka wątrobowokomórkowego, ale wyniki leczenia są nadal złe. Celem badania była ocena skuteczności i bezpieczeństwa leczenia niwolumabem, inhibitorem punktów kontrolnych układu immunologicznego PD-1 (*programmed cell death protein-1*) u chorych na zaawansowanego raka wątrobowokomórkowego z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby lub bez niego.

Metody. Przeprowadzono otwarte badanie I/II fazy z eskalacją dawki i z podtrzymaniem dawki (CheckMate 040) z niwolumabem u dorosłych (≥ 18 lat) chorych na histologicznie potwierdzonego zaawansowanego raka wątrobowokomórkowego z zapaleniem lub bez zapalenia wątroby typu C lub B (HCV lub HBV). Dozwolone było wcześniejsze leczenie sorafenibem. Fazę z eskalacją dawki przeprowadzono w 7 szpitalach lub ośrodkach akademickich w 4 krajach lub terytoriach (Stany Zjednoczone, Hiszpania, Hong Kong i Singapur), a fazę z podtrzymaniem dawki — w 39 dodatkowych ośrodkach w 11 krajach (Kanada, Wielka Brytania, Niemcy, Włochy, Japonia, Korea Południowa, Tajwan). Do badania włączano chorych z ≤ 7 punktami w skali Childa-

-Pugha (Child-Pugh A lub B7), a do fazy z eskalacją dawki $z \leq 6$ (Child-Pugh A), w stopniu sprawności 0–1 wg Eastern Cooperative Oncology Group. Chorzy z zakażeniem HBV musieli otrzymywać skuteczne leczenie przeciwwirusowe (wiramia < 100 IU/ml); leczenie przeciwwirusowe nie było wymagane u chorych z zakażeniem HCV. Wyłączono chorych, którzy wcześniej otrzymali leczenie stymulujące limfocyty T lub wpływające na punkty kontrolne układu immunologicznego. Chorzy otrzymywali niwolumab dożylnie w dawce 0,1–10 mg/kg co 2 tygodnie w fazie z eskalacją dawki (3+3 design). W fazie podtrzymania dawki niwolumab w dawce 3 mg/kg podawano co 2 tygodnie chorym w 4 grupach: nieleczonych sorafenibem lub z nietolerancją sorafenibu bez zakażenia wirusem zapalenia wątroby, z progresją po sorafenibie bez zakażenia wirusem zapalenia wątroby, z zakażeniem HCV i zakażeniem HBV. Głównymi punktami końcowej oceny były bezpieczeństwo i tolerancja w fazie eskalacji dawki oraz udział obiektywnych odpowiedzi (wg *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors* wersja 1.1) w fazie podtrzymania dawki.

Wyniki. Od 26 listopada 2012 do 8 sierpnia 2016 roku do badania włączono 262 chorych (48 chorych do fazy z eskalacją dawki i 214 do fazy podtrzymania dawki). 202 spośród 262 chorych (77%) zakończyło leczenie i jest w fazie obserwacji. W fazie eskalacji dawki niwolumab wykazała łatwy do leczenia profil działań niepożądanych, w tym akceptowalną tolerancję. W tej fazie 46 spośród 48 chorych (96%) przerwało leczenie, w tym 42 (88%) z powodu progresji. Występowanie niepożądanych działań związanych z leczeniem nie wydawało się zależeć od dawki i nie osiągnięto najwyższej tolerowanej dawki. U 12 spośród 48 chorych (25%) wystąpiły związane z leczeniem niepożądane działania 3 lub 4 stopnia. U 3 chorych (6%) wystąpiły poważne działania niepożądane związane z leczeniem (pęcherzyca, niewydolność nadnerczy, uszkodzenie wątroby). 30 spośród 48 chorych (63%) zmarło w fazie eskalacji dawki (zgony niezwiązane z leczeniem niwolumabem). Niwolumab w dawce 3 mg/kg został wybrany do fazy z podtrzymaniem dawki. Udział obiektywnych odpowiedzi wyniósł 20% (95% CI 15–26) wśród leczonych niwolumabem w dawce 3 mg/kg w fazie podtrzymania dawki i 15% (95% CI 6–28) w fazie eskalacji.

Wnioski. Niwolumab miał akceptowalny profil bezpieczeństwa i nie stwierdzono nowych działań niepożądanych wśród chorych na zaawansowanego raka wątrobowokomórkowego. Długotrwałe obiektywne odpowiedzi wskazują na skuteczność niwolumabu w leczeniu chorych na ten nowotwór.

Early positron emission tomography response-adapted treatment in stage I and II Hodgkin lymphoma: final results of the randomized EORTC/LYSA/FIL H10 trial

André MPE, Girinsky T, Federico M i wsp.

J Clin Oncol 2017; 35: 1786–1794

Cel. Wyniki skojarzonego leczenia chorych na chłoniaka Hodgkina (HL) w I lub II stopniu zaawansowania są bardzo dobre. Wczesna ocena odpowiedzi w badaniu pozytonowej tomografii emisyjnej (PET) może poprawić dobór chorych do mniej lub bardziej intensywnego leczenia.

Metody. Przeprowadzono badanie z randomizacją oceniające leczenie adaptacyjne na podstawie wczesnego badania PET (ePET) po 2 cyklach doksorubicyny, bleomycyny, winblastyny i dakarbazyny (ABVD) u wcześniej nieleczonych chorych na HL w I lub II stopniu zaawansowania z obecnością (U) lub bez obecności (F) czynników ryzyka wg kryteriów EORTC (European Organisation for Research and Treatment of Cancer). Standardowe ramię zawierało ABVD, a następnie napromienianie zajętych węzłów chłonnych (INRT — *involved-node radiotherapy*), niezależnie od wyniku ePET. W grupie badanej chorzy z ujemnym wynikiem ePET otrzymywali tylko ABVD (*noninferiority design*), podczas gdy chorzy z dodatnim ePET otrzymywali dodatkowo 2 cykle bleomycyny, etopozydu, doksorubicyny, cyklofosfamidu, winkrystyny, prokarbazyny i prednizonu (BEACOPPesc) oraz INRT (*superiority design*). Głównym punktem końcowej oceny był czas do progresji (PFS).

Wyniki. Spośród 1950 chorych przydzielonych do leczenia 1925 poddano ePET. 361 chorych (18,8%) miało wynik dodatni. Wśród chorych z dodatnim ePET udział 5-letnich PFS wyniósł 77,4% dla standardowego ABVD + INRT i 90,6% wśród leczonych BEACOPPesc + INRT (współczynnik ryzyka [HR] 0,42; 95% CI 0,23–0,74; $p = 0,002$). Wśród chorych z ujemnym ePET udział 5-letnich PFS w grupie F wyniósł 99,0% w porównaniu do 87,1% (HR 15,8; 95% CI 3,8–66,1) na korzyść ABVD + INRT, a w grupie U 92,1% w porównaniu do 89,6% (HR 1,45; 95% CI 0,8–2,5) na korzyść ABVD + INRT. Nie można wykazać *noninferiority* ABVD w porównaniu do leczenia skojarzonego dla żadnej z grup (U i F).

Wnioski. U chorych na HL w I lub II stopniu zaawansowania odpowiedź po 2 cyklach ABVD w badaniu PET pozwalała na wczesne dostosowanie leczenia. Zmiana leczenia na BEACOPPesc + INRT u chorych z dodatnim ePET po 2 cyklach ABVD znamienne zwiększa udział 5-letniego PFS. U chorych z ujemnym ePET *noninferiority* wyłącznego schematu ABVD nie została potwierdzona: ryzyko nawrotu wzrastało w przypadku pominięcia INRT, szczególnie w grupie F.

Randomized trial of a hypofractionated radiation regimen for the treatment of localized prostate cancer

Catton CN, Lukka H, Gu C i wsp.

J Clin Oncol 2017; 35: 1884–1890

Cel. Chorzy na wczesnego raka gruczołu krokowego często otrzymują napromienianie wiązką zewnętrzną (RT) przez 8 do 9 tygodni. Hipofrakcjonowana RT polega na podaniu większych dziennych dawek frakcyjnych w krótszym czasie w porównaniu do standardowej RT. Postawiono hipotezę, że hipofrakcjonowana RT ma podobną skuteczność bez większej toksyczności w porównaniu do frakcjonowania konwencjonalnego.

Metody. Przeprowadzono wieloośrodkowe badanie z randomizacją typu *noninferiority* u chorych na raka gruczołu krokowego średniego ryzyka (T1 do 2a, Gleason \leq 6, PSA 10,1 do 20 ng/ml; T2b do 2c, Gleason \leq 6 i PSA \leq 20 ng/ml lub T1 do 2, Gleason 7 i PSA \leq 20 ng/ml). Chorych przydzielano losowo do konwencjonalnej RT 78 Gy w 39 frakcjach przez 8 tygodni lub do hipofrakcjonowanej RT 60 Gy w 20 frakcjach przez 4 tygodnie. Blokada androgenowa nie była dozwolona. Pierwotnym punktem końcowej oceny był nawrót biochemiczny lub kliniczny (BCF), określane jako jedno z poniższych: wzrost stężenia PSA (*nadir* + 2), wdrożenie hormonoterapii, kliniczny nawrót miejscowy lub odległy lub zgon z powodu raka gruczołu krokowego. Margines *noninferiority* wyniósł 7,5% (współczynnik ryzyka $<$ 1,32).

Wyniki. Mediana czasu obserwacji wyniosła 6 lat. U 109 spośród 608 chorych w grupie poddanej hipofrakcjonowanej RT w porównaniu do 117 spośród 598 leczonych standardowo doszło do BCF. Większość zdarzeń dotyczyła wzrostu stężenia PSA. Udział 5-letnich przeżyć wolnych od BCF wyniósł 85% w obu ramionach (współczynnik ryzyka [hipofrakcjonowanie vs standard] 0,96; 90% CI 0,77–1,2). W ramieniu hipofrakcjonowanym 10 chorych zmarło z powodu raka gruczołu krokowego w porównaniu do 12 w ramieniu standardowym. Nie stwierdzono znamienych różnic pomiędzy grupami dotyczących toksyczności w stopniu \geq 3 ze strony układu moczowo-płciowego i przewodu pokarmowego.

Wnioski. Hipofrakcjonowana RT nie jest mniej skuteczna od konwencjonalnej i nie wiąże się z większą późną toksycznością. Hipofrakcjonowana RT jest wygodniejsza dla chorych i należy ją rozważyć w grupie chorych na raka gruczołu krokowego średniego ryzyka.

Trastuzumab emtansine versus treatment of physician's choice in patients with previously treated HER2-positive metastatic breast cancer (TH3RESA): final overall survival results from a randomised open-label phase 3 trial

Krop IE, Kim SB, Martin AG i wsp.

Lancet Oncol 2017; 18: 743–754

W otwartym badaniu III fazy TH3RESA z równomierną alokacją czas do progresji był znamienne dłuższy u chorych leczonych trastuzumabem emtanzyną w porównaniu do leczenia wybranego przez lekarza u wcześniej leczonych chorych na HER2-dodatniego zaawansowanego raka piersi. Przedstawiono ostateczne wyniki czasu całkowitego przeżycia w badaniu TH3RESA.

Metody. Do badania włączano mężczyzn i kobiety (w wieku \geq 18 lat) z centralnie potwierdzonym HER2-dodatnim zaawansowanym rakiem piersi, wcześniej leczonych zarówno trastuzumabem, jak i lapatynibem (w stadium zaawansowanym) oraz taksoidami (w jakimkolwiek stadium), z progresją po 2 lub więcej liniach leczenia ukierunkowanego na HER2, w stopniu sprawności 0–2 wg Eastern Cooperative Oncology Group, z frakcją wyrzutową lewej komory przynajmniej 50% i z prawidłowymi funkcjami narządowymi. Chorych przydzielano losowo (2:1) do leczenia trastuzumabem emtanzyną (3,6 mg/kg dożylnie co 21 dni) lub do leczenia wybranego przez lekarza, podawanego zgodnie z lokalnymi standardami. Chorych stratyfikowano wg regionu świata, liczby wcześniejszych linii leczenia z powodu zaawansowanego raka piersi oraz obecności przerzutów do narządów miękkich. 12 września 2012 roku wprowadzono poprawkę do protokołu, pozwalającą chorym z progresją w ramieniu standardowym na leczenie trastuzumabem emtanzyną (*crossover*). Głównymi punktami końcowej oceny był czas do progresji oceniany przez badacza i czas całkowitego przeżycia w populacji zgodnej z intencją leczenia. Podano wyniki 2. zaplanowanej częściowej analizy czasu całkowitego przeżycia po wystąpieniu około 67% ($n = 330$) spośród 492 spodziewanych zgonów.

Wyniki. Od 14 września 2011 do 10 listopada 2012 roku 602 chorych włączono do badania w 146 ośrodkach w 22 krajach i przydzielono losowo do trastuzumabu emtanzyny ($n = 404$) lub do leczenia wybranego przez lekarza ($n = 198$). W momencie zamknięcia bazy danych (13 lutego 2015) 93 spośród 198 chorych (47%) z grupy standardowej rozpoczęło leczenie trastuzumabem emtanzyną (*crossover*). Czas całkowitego przeżycia był znamienne dłuższy wśród leczonych trastuzumabem emtanzyną w porównaniu do leczenia wybranego przez lekarza (mediana 22,7 miesiąca [95% CI 19,4–27,5] vs 15,8 miesiąca [13,5–18,7]; współczynnik ryzyka 0,68 [95% CI 0,54–0,85]; $p = 0,0007$). Ponieważ granica czasu całkowitego przeżycia dla zamknięcia badania została przekroczona, niniejsza analiza czasu całkowitego przeżycia

jest ostateczna; badanie zostało zakończone zgodnie z protokołem. Działania niepożądane w stopniu ≥ 3 wystąpiły u 161 spośród 403 chorych (40%) leczonych trastuzumabem emtanzyną i u 87 spośród 184 chorych (47%) w ramieniu standardowym. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi w stopniu ≥ 3 (dotykającymi $\geq 2\%$ chorych w obu grupach), występującymi częściej w ramieniu standardowym w porównaniu do leczonych trastuzumabem emtanzyną (z różnicą $\geq 3\%$), były: biegunka (3 spośród 403 chorych [1%] leczonych trastuzumabem emtanzyną vs 8 spośród 184 chorych [4%] leczonych standardowo), neutropenia (10 [3%] vs 29 [16%]) i gorączka neutropeniczna (1 [$< 1\%$] vs 7 [4%]), podczas gdy w grupie leczonej trastuzumabem emtanzyną częściej były: małopłytkowość (24 spośród 403 chorych [6%] vs 5 spośród 184 chorych [3%]) i krwawienia różnego typu (17 spośród 403 [4%] vs 1 spośród 184 [$< 1\%$]). Poważne działania niepożądane wystąpiły u 102 spośród 403 chorych (25%) leczonych trastuzumabem emtanzyną i u 41 spośród 184 (22%) leczonych standardowo. Zgony z powodu działań niepożądanych wystąpiły u 3 chorych (2%) leczonych standardowo (z których jeden został oceniony jako związany z leczeniem) i 9 (2%) w grupie leczonej trastuzumabem emtanzyną (z których 3 były ocenione jako związane z leczeniem).

Wnioski. Trastuzumab emtanzyna znamienne wydłuża czas całkowitego przeżycia chorych z progresją po 2 lub więcej liniach leczenia ukierunkowanego przeciw HER2 w porównaniu do innego leczenia wybieranego przez lekarza. Niniejsze dane potwierdzają skuteczność trastuzumabu emtanzyny u chorych na wcześniej leczonego HER2-dodatniego zaawansowanego raka piersi i potwierdzają znaczenie HER2 jako celu terapeutycznego nawet po wielu liniach leczenia.

Trastuzumab emtansine versus capecitabine plus lapatinib in patients with previously treated HER2-positive advanced breast cancer (EMILIA): a descriptive analysis of final overall survival results from a randomised, open-label, phase 3 trial

Diéras V, Miles D, Verma S i wsp.

Lancet Oncol 2017; 18: 732–742

Połączenie trastuzumabu i emtanzyny jest zalecane u chorych na HER2-dodatniego rozlanego raka piersi po wcześniejszym leczeniu trastuzumabem i taksoidami. Lek został zarejestrowany na podstawie danych dotyczących czasu do progresji i częściowych danych dotyczących czasu całkowitego przeżycia w badaniu III fazy EMILIA. Przedstawiono w tym badaniu opisową ostateczną analizę czasu całkowitego przeżycia.

Metody. Do międzynarodowego otwartego badania III fazy EMILIA włączano mężczyzn i kobiety w wieku ≥ 18

lat chorych na HER2-dodatniego, nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego lub rozlanego raka piersi, którzy wcześniej otrzymywali trastuzumab i taksoidy. Chorych przydzielano losowo (1:1) do trastuzumabu emtanzyny (3,6 mg/kg dożylnie co 3 tygodnie) lub do ramienia kontrolnego (kapecytabina 1000 mg/m² doustnie 2 razy dziennie w dniach 1–14 21-dniowego cyklu w połączeniu z lapatynibem podawanym doustnie raz dziennie w dawce 1250 mg w dniach 1–21). Chorych stratyfikowano wg regionu świata (Stany Zjednoczone vs Europa Zachodnia vs pozostałe), liczby wcześniejszych linii chemioterapii z powodu nieresekcyjnego, miejscowo zaawansowanego lub rozlanego raka piersi (0 lub 1 vs > 1) i zasięgu choroby (narządy miękkosze vs inne). Głównymi punktami końcowej oceny były czas do progresji (oceniany przez niezależną komisję) i czas całkowitego przeżycia. Skuteczność oceniano w populacji zgodnej z intencją leczenia; bezpieczeństwo oceniano u wszystkich chorych, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę leku. 30 maja 2012 roku wprowadzono poprawkę do protokołu, która pozwalała na *crossover* z ramienia kontrolnego do leczenia trastuzumabem emtanzyną po 2. częściowej analizie, w której przekroczono granicę skuteczności czasu całkowitego przeżycia.

Wyniki. Od 23 lutego 2009 do 13 października 2011 roku 991 chorych włączono do badania i przydzielono losowo do leczenia trastuzumabem emtanzyną ($n = 495$) lub kapecytabiną z lapatynibem ($n = 496$). W ostatecznej opisowej analizie mediana czasu całkowitego przeżycia była dłuższa wśród leczonych trastuzumabem emtanzyną w porównaniu do grupy kontrolnej (29,9 miesiąca [95% CI 26,3–34,1] vs 25,9 miesiąca [95% CI 22,7–28,3]; współczynnik ryzyka 0,75 [95% CI 0,64–0,88]). Po drugiej częściowej analizie czasu całkowitego przeżycia (mediana czasu obserwacji 24,1 miesiąca [IQR 19,5–26,1]) 136 spośród 496 chorych (27%) przeniesiono (*crossover*) z ramienia kontrolnego do leczenia trastuzumabem emtanzyną. Spośród 495 chorych przydzielonych na początku badania do leczenia trastuzumabem emtanzyną 254 (51%) otrzymało kapecytabinę i 241 [49%] lapatynib (oddzielnie lub w połączeniu) po zakończeniu leku badanego. W analizie bezpieczeństwa (488 chorych leczonych kapecytabiną w połączeniu z lapatynibem, 490 chorych leczonych trastuzumabem emtanzyną) mniej działań niepożądanych w stopniu ≥ 3 wystąpiło wśród leczonych trastuzumabem emtanzyną (233 spośród 490 [48%]) w porównaniu do leczonych kapecytabiną w połączeniu z lapatynibem (291 spośród 488 [60%]). Najczęstszymi działaniami niepożądanymi w stopniu ≥ 3 w grupie kontrolnej były: biegunka (103 spośród 488 [21%]), zespół ręka–stopa (87 [18%]) i wymioty (24 [5%]). Profil bezpieczeństwa trastuzumabu emtanzyny był podobny do wcześniej opisanego; najczęstszymi działaniami niepożądanymi w stopniu ≥ 3 były: małopłytkowość (70 spośród 490 [14%]), wzrost stężenia aminotransferazy asparaginowej (22 [5%]) i niedokrwistość (19 [4%]). Z po-

wodu działań niepożądanych zmarło 9 chorych, z czego 5 zgonów zostało ocenionych jako związane z leczeniem (2 w grupie kontrolnej [choroba niedokrwienna serca i niewydolność wielonarządowa] i 3 w grupie z trastuzumabem emtanzyną [encefalopatia metaboliczna, posocznica neutropeniczna i ostra białaczka szpikowa]).

Wnioski. Trastuzumab emtanzyna wydłużył czas całkowitego przeżycia chorych na wcześniej leczonego HER2-dodatniego rozlanego raka piersi, nawet po uwzględnieniu leczenia po crossover. Profil bezpieczeństwa był podobny do opisywanego we wcześniejszych badaniach, co potwierdza, że trastuzumab emtanzyna jest skutecznym i dobrze tolerowanym leczeniem w tej grupie chorych.

Phase III prospective randomized comparison trial of depot octreotide plus interferon alfa-2b versus depot octreotide plus bevacizumab in patients with advanced carcinoid tumors: SWOG S0518

Yao JC, Guthrie KA, Moran C i wsp.

J Clin Oncol 2017; 35: 1695–1703

Możliwości leczenia chorych na guzy neuroendokryne (NETs) pozostają ograniczone. W badaniu oceniono czas do progresji (PFS) chorych na zaawansowane NETs po dodaniu bewacyzumabu lub interferonu alfa-2b (IFN- α -2b) do oktreotydu.

Metody. Do badania III fazy Southwest Oncology Group (SWOG) S0518 włączano chorych na zaawansowane NETs G1 i G2 z progresją lub innymi niekorzystnymi czynnikami rokowniczymi. Chorych przydzielano losowo do leczenia oktreotydem LAR 20 mg co 21 dni w połączeniu z bewacy-

zumabem 15 mg/kg co 21 dni lub 5 mln j. IFN- α -2b 3 razy w tygodniu. Głównym punktem końcowej oceny był centralnie oceniany PFS.

Wyniki. Spośród 427 chorych włączonych do badania 214 przydzielono do leczenia bewacyzumabem i 213 do IFN- α -2b. Mediana PFS oceniana centralnie wyniosła 16,6 miesiąca (95% CI 12,9 do 19,6 miesiąca) w grupie leczonej bewacyzumabem i 15,4 miesiąca (95% CI 9,6–18,6 miesiąca) w grupie IFN (współczynnik ryzyka [HR] 0,93; 95% CI 0,73–1,18; $p=0,55$). Mediana PFS oceniana przez badaczy wyniosła 15,4 miesiąca (95% CI 12,6 do 17,2 miesiąca) wśród leczonych bewacyzumabem i 10,6 miesiąca (95% CI 8,5 do 14,4 miesiąca) wśród leczonych IFN (HR 0,90; 95% CI 0,72–1,12; $p=0,33$). Czas do niepowodzenia leczenia był dłuższy wśród leczonych bewacyzumabem w porównaniu do IFN (HR 0,72; 95% CI 0,58–0,89; $p=0,003$). Udział odpowiedzi potwierdzonych radiologicznie wyniósł 12% (95% CI 8–18%) wśród leczonych bewacyzumabem i 4% (95% CI 2 do 8%) wśród leczonych IFN. Częstymi działaniami niepożądanymi leczenia bewacyzumabem w połączeniu z oktreotydem były: nadciśnienie (32%), białkomocz (9%) i zmęczenie (7%), a wśród leczonych IFN z oktreotydem — zmęczenie (27%), neutropenia (12%) i nudności (6%).

Wnioski. Nie stwierdzono znamiennych różnic w PFS pomiędzy leczeniem bewacyzumabem i IFN, co sugeruje, że u chorych na zaawansowane NETs oba leki mają podobną skuteczność przeciwnowotworową.

Opracowali:

Dr n. med. Anna Kowalczyk

Dr n. med. Ewa Szutowicz-Zielińska

Dr n. med. Anna Wrona

Dr n. med. Krzysztof Konopa