

Podziękowanie

Przez kilkanaście lat, od zeszytu 3 z 2000 roku, w piśmie *Nowotwory Journal of Oncology* cyklicznie, regularnie ukazuje się dział noszący tytuł „Journal Club”, zawierający wybór streszczeń najważniejszych doniesień naukowych pochodzących z wiodących światowych czasopism onkologicznych. Cykl tłumaczeń powstaje dzięki entuzjazmowi i wysiłkowi naszych Koleżanek i Kolegów onkologów z ośrodka gdańskiego, a został zapoczątkowany z inicjatywy Profesora Jacka Jassem, który nadal uczestniczy w jego tworzeniu.

Jubileusz 95-lecia *Nowotworów* — najstarszego polskiego pisma onkologicznego — to znakomita okazja, aby podziękować Autorom działu „Journal Club” za ich wieloletni wkład w powstawanie pisma.

Redakcja wyraża serdeczne podziękowanie Paniom i Panom:

dr n. med. **Ewie Szutowicz-Zielińskiej**

dr n. med. **Krzysztofowi Konopie**

prof. dr hab. **Rafałowi Dziadziuszcze** (do 2009 r.)

dr n. med. **Annie Kowalczyk** (od 2003 r.)

dr n. med. **Annie Wronie** (od 2009 r.)

prof. nadzw. Wojciech M. Wysocki i prof. Edward Towpik

Alectinib versus crizotinib in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer (J-ALEX): an open-label, randomised phase 3 trial

Hida T, Nokihara H, Kondo M i wsp.

Lancet 2017; 390: 29–39

Alektynib, wysoce selektywny i aktywny w ośrodkowym układzie nerwowym inhibitor kinazy chłoniaka anaplastycznego (ALK), wykazał obiecującą skuteczność oraz korzystny profil bezpieczeństwa w japońskim jednoramiennym badaniu I/II fazy AF-001JP u chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca (NSCLC) z rearanżacją ALK. W badaniu III fazy porównano alektynib z kryzotyningiem pod względem skuteczności i bezpieczeństwa.

Metody. Do otwartego badania III fazy z randomizacją J-ALEX włączano japońskich chorych na NSCLC z rearanżacją ALK, którzy nie byli uprzednio leczeni inhibitorem ALK, nie byli poddani chemioterapii lub otrzymali jedną linię chemioterapii. Chorych stratyfikowano wg stanu sprawności w skali ECOG, linii leczenia i stopnia klinicznego zaawansowania choroby i przydzielono losowo do leczenia (1:1) alektynibem (2×300 mg/d) lub kryzotyningiem (2×250 mg/d), stosowanych do progresji, nieakceptowalnej toksyczności, zgonu lub wycofania zgody chorego na udział w badaniu. Pierwotnym punktem końcowym był czas wolny od progresji, oceniony przez niezależną komisję radiologiczną. Ocenę skuteczności leczenia przeprowadzono w grupie leczonej zgodnie z intencją leczenia, a bezpieczeństwo leczenia oceniono u wszystkich chorych, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę leku.

Wyniki. Od 18 listopada 2013 do 4 sierpnia 2015 roku 207 chorych przydzielono do alektynibu ($n = 103$) lub kryzotyningu ($n = 104$). Do czasu drugiej częściowej analizy (3.12.2015) 24 chorych zakończyło leczenie alektynibem, w porównaniu do 61 chorych, którzy przerwali leczenie kryzotyningiem z powodu nieskuteczności lub działań niepożądanych. Niezależna komisja monitorująca dane wykazała, że został osiągnięty pierwotny punkt końcowy (współczynnik ryzyka 0,34 [99,7% CI 0,17–0,71], stratyfikowany *log-rank* $p < 0,0001$) i zaleciła ujawnienie wyników. Mediana czasu wolnego od progresji dla alektynibu nie została osiągnięta (95% CI 20,3–nieoszacowany), a dla kryzotyningu wyniosła 10,2 miesiąca (8,2–12,0). Działania niepożądane w stopniu 3 i 4 obserwowano częściej w grupie otrzymującej kryzotyning (54 spośród 104 [52%]) w porównaniu z chorymi przyjmującymi alektynib (27 spośród 103 [26%]). Przerwy w przyjmowaniu leku z powodu działań niepożądanych występowały częściej w grupie otrzymującej kryzotyning (77 spośród 104 [74%]) w porównaniu z alektynibem (30 spośród 103 [29%]). Z powodu działań niepożądanych leczenie zakończyła większa liczba chorych leczonych kryzotyningiem (21 [20%]) niż alektynibem (9 [9%]). W obu grupach nie odnotowano działań niepożądanych prowadzących do zgonu.

Wnioski. Prezentowane wyniki stanowią pierwsze bezpośrednio porównanie alektynibu z kryzotyningiem i potencjalnie mogą zmienić standard leczenia pierwszej linii NSCLC z rearanżacją ALK. Dawka alektynibu (2×300 mg/d) stosowana w tym badaniu jest niższa od zalecanej w innych krajach, poza Japonią (dawka alektynibu 2×600 mg/d jest oceniana w badaniu ALEX).

Alectinib versus crizotinib in untreated ALK-positive non-small-cell lung cancer

Peters S, Camidge DR, Shaw AT i wsp.

N Engl J Med 2017; 377: 829–838

Alektynib jest selektywnym inhibitorem ALK (*anaplastic lymphoma kinase*), wykazującym skuteczność w leczeniu chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca (NSCLC) z rearanżacją ALK, także w obrębie ośrodkowego układu nerwowego. Przeprowadzono badanie porównujące skuteczność alektynibu z kryzotyningiem w pierwszej linii leczenia chorych na zaawansowanego NSCLC z rearanżacją ALK; do badania włączano również chorych z bezobjawowymi przerzutami do mózgu.

Metody. W ramach otwartego badania III fazy z randomizacją 303 uprzednio nieleczonych chorych na zaawansowanego NSCLC z rearanżacją ALK leczono alektynibem (600 mg dwa razy dziennie) lub kryzotyningiem (250 mg dwa razy dziennie). Pierwotnym punktem końcowym był czas wolny od progresji oceniany przez badacza. Drugorzędowym punktem końcowym był czas wolny od progresji oceniany przez niezależną komisję, czas do wystąpienia progresji w OUN, udział odpowiedzi na leczenie oraz czas całkowitego przeżycia.

Wyniki. Mediana czasu obserwacji wyniosła 17,6 miesiąca (kryzotyning) oraz 18,6 miesiąca (alektynib), progresję choroby lub zgon stwierdzono u 62 spośród 152 chorych (41%) leczonych alektynibem oraz u 102 spośród 151 chorych (68%) otrzymujących kryzotyning. Czas wolny od progresji w ocenie badacza był znacząco dłuższy w grupie otrzymującej alektynib w porównaniu do leczonych kryzotyningiem (udział 12-miesięcznych przeżyć wolnych od progresji: alektynib 68,4% [95% przedział ufności 61,0 do 75,9]; kryzotyning 48,7% [95% przedział ufności 40,4 do 56,9]; $p < 0,001$); współczynnik ryzyka progresji lub zgonu 0,47 [95% przedział ufności 0,34 do 0,65]. W grupie leczonej alektynibem nie osiągnięto mediany czasu przeżycia wolnego od progresji (PFS). Wyniki oceny PFS przez niezależną komisję były spójne z powyższymi. Progresję w OUN zaobserwowano u 18 chorych (12%) leczonych alektynibem oraz u 68 (45%) otrzymujących kryzotyning (współczynnik ryzyka 0,16; 95% przedział ufności 0,10 do 0,28; $p < 0,001$). Odpowiedź na leczenie wystąpiła u 126 chorych otrzymujących alektynib (udział odpowiedzi 82,9%; 95% przedział ufności 76,0 do

88,5) oraz u 114 chorych leczonych kryzotynibem (udział odpowiedzi 75,5%; 95% przedział ufności 67,8 do 82,1) ($p = 0,09$). Zdarzenia niepożądane w stopniach 3. do 5. występowały rzadziej wśród leczonych alektynibem (41% vs 50% wśród leczonych kryzotynibem).

Wnioski. Alektynib w porównaniu z kryzotynibem charakteryzował się wyższą skutecznością i mniejszą toksycznością w leczeniu pierwszej linii chorych na NSCLC z rearanżacją *ALK*.

Ceritinib versus chemotherapy in patients with *ALK*-rearranged non-small-cell lung cancer previously given chemotherapy and crizotinib (ASCEND-5): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial

Shaw AT, Kim TM, Crino L i wsp.

Lancet Oncol 2017; 18: 874–886

Cerytynib jest inhibitorem kinazy anaplastycznego chłonia-ka (*ALK*) nowej generacji, który wykazał dużą skuteczność przeciwnowotworową, w tym aktywność wewnątrzczaszkową u chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca (NSCLC) z rearanżacją *ALK*. W badaniach I i II fazy cerytynib wykazał wysoką aktywność zarówno u chorych wcześniej nieleczonych inhibitorem *ALK*, jak i u chorych leczonych inhibitorem *ALK* z progresją po chemioterapii (zazwyczaj wielu linii). W niniejszym badaniu porównano skuteczność i bezpieczeństwo cerytynibu w porównaniu do jednolekowej chemioterapii u chorych na zaawansowanego NSCLC z rearanżacją *ALK*, z progresją po wcześniejszym leczeniu kryzotynibem i po chemioterapii zawierającej pochodne platyny.

Metody. Do kontrolowanego otwartego badania III fazy z randomizacją przeprowadzonego w 99 ośrodkach w 20 krajach włączano chorych (od 18. roku życia) na NSCLC z rearanżacją *ALK* w stopniu zaawansowania IIIB lub IV (z przynajmniej jedną zmianą mierzalną), z progresją po chemioterapii (jedna lub dwie linie, w tym jeden schemat dwulekowy zawierający pochodne platyny) i leczeniu kryzotynibem. Inne kryteria włączenia: stan sprawności 0–2 wg WHO, prawidłowa funkcja narządów i wyniki badań laboratoryjnych, przewidywany czas przeżycia przynajmniej 12 tygodni, brak przetrwałych działań niepożądanych wcześniejszego leczenia przeciwnowotworowego. Chorych przydzielano losowo (1:1; stratyfikacja wg stanu sprawności w skali WHO [0 vs 1–2] i obecności lub nieobecności przerzutów do mózgu) do doustnego cerytynibu 750 mg dziennie na czczo (w 21-dniowym cyklu) lub do chemioterapii (pemetreksed 500 mg/m² lub docetaksel 75 mg/m² [wybór badacza] dożylnie co 21 dni). Chorzy, którzy zakończyli chemioterapię z powodu progresji, mogli otrzymywać cerytynib (*cross over*). Głównym punktem końcowej oceny był czas do progresji, oceniany w sposób zaślepiony przez niezależną komisję wg *Response*

Evaluation Criteria in Solid Tumors 1.1 w grupie zgodnej z intensją leczenia, co 6 tygodni przez 18 miesięcy, a następnie co 9 tygodni.

Wyniki. Od 28 czerwca 2013 do 2 listopada 2015 roku 231 chorych przydzielono losowo do leczenia; 115 (50%) do leczenia cerytynibem i 116 (50%) do chemioterapii (40 [34%] do pemetreksedu, 73 [63%] do docetakselu, 3 chorych [3%] wyłączono przed rozpoczęciem leczenia). Mediana czasu obserwacji wyniosła 16,5 miesiąca (IQR 11,5–21,4). Cerytynib wykazał znamienne wydłużenie mediany czasu do progresji w porównaniu do chemioterapii (5,4 miesiąca [95% CI 4,1–6,9] wśród leczonych cerytynibem vs 1,6 miesiąca [1,4–2,8] wśród poddanych chemioterapii; współczynnik ryzyka 0,49 [0,36–0,67]; $p < 0,0001$). Poważne działania niepożądane wystąpiły u 49 spośród 115 chorych (43%) w grupie leczonej cerytynibem i u 36 spośród 113 (32%) poddanych chemioterapii. Poważne działania niepożądane związane z leczeniem były podobne w obu grupach (13 [11%] wśród leczonych cerytynibem vs 12 [11%] wśród poddanych chemioterapii). Najczęstszymi działaniami niepożądanymi 3–4 stopnia wśród leczonych cerytynibem było zwiększenie stężenia aminotransferazy alaninowej (24 spośród 115 [21%] vs 2 spośród 113 [2%] wśród poddanych chemioterapii), γ -glutamylotransferazy (24 [21%] vs 1 [1%]) i aminotransferazy asparaginowej (16 [14%] vs 1 [1%] wśród poddanych chemioterapii). 6 spośród 115 chorych (5%) leczonych cerytynibem zakończyło leczenie z powodu działań niepożądanych w porównaniu do 8 spośród 116 (7%) poddanych chemioterapii. 15 spośród 115 chorych (13%) leczonych cerytynibem i 5 spośród 113 (4%) poddanych chemioterapii zmarło podczas leczenia (od dnia 1. dawki do 30 dni po zakończeniu leczenia). 13 spośród 15 (87%) zgonów w grupie leczonej cerytynibem było spowodowanych progresją choroby, a 2 (13%) działaniami niepożądanymi (1 [7%] zdarzenie mózgowo-naczyniowe i 1 [7%] niewydolność oddechowa); żaden ze zgonów nie był oceniony przez badacza jako związany z leczeniem. Wszystkie 5 zgonów (4%) w grupie poddanej chemioterapii było spowodowane progresją choroby.

Wnioski. Chorzy z progresją po leczeniu kryzotynibem uzyskują znamienne kliniczne korzyści z leczenia bardziej skutecznym inhibitorem *ALK*. Cerytynib jest bardziej skuteczny w tej grupie chorych niż chemioterapia.

Adjuvant pertuzumab and trastuzumab in early HER2-positive breast cancer

von Minckwitz G, Procter M, de Azambuja E i wsp.

N Engl J Med 2017; 377: 122–131

Zastosowanie pertuzumabu w połączeniu z trastuzumabem i chemioterapią w przedoperacyjnym leczeniu zwiększa udział całkowitych odpowiedzi patologicznych oraz wydłuża

czas całkowitego przeżycia chorych na rozlanego HER2-dodatniego raka piersi. Oceniono wpływ zastosowania pertuzumabu z trastuzumabem i chemioterapią na wyniki leczenia wczesnego HER2-dodatniego raka piersi.

Metody. Chore na wczesnego, operacyjnego HER2-dodatniego raka piersi z zajęciem lub bez zajęcia przerzutem węzłów chłonnych, z wysokimi czynnikami ryzyka, przydzielano losowo do leczenia pertuzumabem lub placebo w połączeniu ze standardową chemioterapią i trastuzumabem podawanym przez rok. Założono udział 3-letnich przeżyć wolnych od inwazyjnego raka 91,8% dla pertuzumabu i 89,2% dla placebo.

Wyniki. 2400 chorych przydzielono do leczenia pertuzumabem, a 2405 do placebo. U 63% chorych włączonych do badania stwierdzono zajęcie regionalnych węzłów chłonnych, u 36% nie stwierdzono ekspresji receptorów steroidowych. Nawrót choroby wystąpił u 171 chorych (7,1%) leczonych pertuzumabem oraz u 210 (8,7%) otrzymujących placebo (współczynnik ryzyka 0,81; 95% przedział ufności 0,66 do 1,00; $p = 0,045$). Oszacowany udział 3-letnich przeżyć wolnych od choroby inwazyjnej wyniósł 94,1% dla pertuzumabu oraz 93,2% dla placebo. W grupie chorych z przerzutami do węzłów chłonnych udział 3-letnich przeżyć wolnych od inwazyjnej choroby wyniósł 92,0% dla pertuzumabu oraz 90,2% dla placebo (współczynnik ryzyka choroby inwazyjnej 0,77; 95% przedział ufności 0,62 do 0,96; $p = 0,02$). W grupie chorych bez przerzutów do węzłów chłonnych udział 3-letnich przeżyć wolnych od inwazyjnej choroby wyniósł 97,5% dla pertuzumabu oraz 98,4% dla placebo (współczynnik ryzyka inwazyjnej choroby 1,13; 95% przedział ufności 0,68 do 1,86; $p = 0,64$). Niewydolność serca, śmierć sercowa oraz zaburzenia pracy serca występowały rzadko w obu grupach. Biegunka w stopniu 3. lub wyższym występowała wyłącznie w trakcie chemioterapii i była częstsza wśród otrzymujących pertuzumab w porównaniu do otrzymujących placebo (9,8% vs 3,7%).

Wnioski. Pertuzumab w skojarzeniu z trastuzumabem i chemioterapią zniżył udział 3-letnich przeżyć wolnych od inwazyjnej choroby wśród chorych na HER2-dodatniego operacyjnego raka piersi. Biegunka występowała częściej wśród chorych otrzymujących pertuzumab w porównaniu do otrzymujących placebo.

Olaparib for metastatic breast cancer in patients with a germline BRCA mutation

Robson M, Im SA, Senkus E i wsp.
N Engl J Med 2017; 377: 523–533

Olaparyb jest doustnym inhibitorem polimerazy poliadenozyno dwufosforanu rybozy o obiecującej aktywności przeciwnowotworowej w leczeniu chorych na rozlanego raka piersi z germlinalną mutacją *BRCA*.

Metody. Przeprowadzono otwarte badanie III fazy z randomizacją, porównujące leczenie olaparybem ze standardowym leczeniem chorych na HER2-ujemnego rozlanego raka piersi z mutacją germlinalną *BRCA* po nie więcej niż dwóch liniach chemioterapii z powodu rozlanej choroby. Chore przydzielano losowo w stosunku 2:1 do leczenia olaparybem w tabletkach (300 mg dwa razy dziennie) lub do leczenia standardowego wg wyboru lekarza (kapecytabina, erybulina lub winorelbina w 21-dniowych cyklach). Pierwotnym punktem końcowym był czas wolny od progresji, oceniany przez niezależną komisję centralną i analizowany zgodnie z intencją leczenia.

Wyniki. 205 spośród 302 chorych przydzielono losowo do leczenia olaparybem, a 97 do leczenia standardowego. Mediana czasu wolnego od progresji była dłuższa w grupie leczonej olaparybem i wyniosła 7,0 miesięcy w porównaniu do 4,2 miesiąca w grupie leczonej standardowo (współczynnik ryzyka progresji choroby lub zgonu 0,58; 95% przedział ufności 0,43 do 0,80; $p < 0,001$). Udział odpowiedzi na leczenie wyniósł 59,9% wśród chorych otrzymujących olaparyb i 28,8% wśród leczonych standardowo. Udział zdarzeń niepożądanych w stopniu 3. lub wyższym wyniósł 36,6% w grupie otrzymującej olaparyb i 50,5% w grupie leczonej standardowo; udział chorych przerywających leczenie z powodu toksyczności wyniósł odpowiednio 4,9% i 7,7%.

Wnioski. Zastosowanie olaparybu poprawiało wyniki leczenia chorych na HER2-ujemnego rozlanego raka piersi z mutacją *BRCA* w porównaniu do standardowej chemioterapii. Stwierdzono wydłużenie mediany czasu wolnego od progresji o 2,8 miesiąca oraz obniżenie ryzyka zgonu o 42%.

Abiraterone for prostate cancer not previously treated with hormone therapy

James ND, de Bono JS, Spears MR i wsp.
N Engl J Med 2017; 377: 338–351

Octan abirateronu w połączeniu z prednizolonem wydłuża czas przeżycia chorych na nawrotowego raka gruczoła krokowego. Oceniono skuteczność tego połączenia leków u chorych rozpoczynających długie leczenie antyandrogenowe.

Metody. Chorych przydzielano losowo do wyłącznego leczenia antyandrogenowego (ADT) lub ADT w połączeniu z octanem abirateronu (1000 mg/d) i prednizolonem (5 mg/d; leczenie skojarzone). Miejscowe leczenie stosowano u chorych bez przerzutów odległych i bez zajęcia przerzutami węzłów chłonnych oraz zalecano u chorych z zajęciem przerzutami węzłów chłonnych. U chorych bez rozsiewu choroby, u których nie planowano radioterapii, oraz u chorych z rozsiewem choroby leczenie kontynuowano do progresji radiologicznej, klinicznej lub biochemicznej (PSA); u pozostałych chorych leczenie zaplanowano na

2 lata lub do progresji, jeśli wystąpiła wcześniej. Pierwotnym punktem oceny był czas całkowitego przeżycia. Oceniano również czas wolny od niepowodzenia leczenia (niepowodzenie leczenia definiowano jako progresję radiologiczną, kliniczną, biochemiczną lub zgon z powodu raka gruczołu krokowego).

Wyniki. Od listopada 2011 do stycznia 2014 do badania włączono 1917 chorych. Mediana wieku wyniosła 67 lat, mediana PSA 53 ng/ml. U 52% chorych rozpoznano rozsiałą chorobę, 20% chorych miało przerzuty w węzłach chłonnych lub nieocenione węzły chłonne, bez cech przerzutów odległych, u 28% chorych nie stwierdzono zajęcia przerzutami węzłów chłonnych i uogólnienia choroby; 95% stanowili chorzy z nowo rozpoznany rakiem gruczołu krokowego. Mediana czasu obserwacji wyniosła 40 miesięcy. W grupie leczonej w sposób skojarzony stwierdzono 184 zgony, natomiast w grupie otrzymującej wyłącznie ADT — 262 (współczynnik ryzyka 0,63; 95% przedział ufności 0,52 do 0,76; $p < 0,001$); współczynnik ryzyka wyniósł 0,75 dla chorych bez rozsiewu oraz 0,61 u chorych z rozsiewem. W grupie leczonej w sposób skojarzony stwierdzono 248 zdarzeń będących niepowodzeniem leczenia w porównaniu do 535 w grupie otrzymującej wyłącznie ADT (współczynnik ryzyka 0,29; 95% przedział ufności 0,25 do 0,34; $p < 0,001$); współczynnik ryzyka wyniósł 0,21 u chorych bez rozsiewu choroby i 0,31 u chorych z rozsiewem. Zdarzenia niepożądane w stopniu 3–5 wystąpiły u 47% chorych leczonych w sposób skojarzony (w tym 9 zdarzeń w stopniu 5) oraz u 33% chorych leczonych wyłącznie ADT (3 zdarzenia stopnia 5).

Wnioski. Skojarzenie ADT z abirateronem i prednizonem u chorych na miejscowo zaawansowanego i rozsianego raka gruczołu krokowego wiązało się ze znaczącą poprawą czasu całkowitego przeżycia oraz czasu wolnego od niepowodzenia leczenia w porównaniu do wyłącznego ADT.

Abiraterone plus prednisone in metastatic, castration-sensitive prostate cancer

Fizazi K, Tran NP, Fein L i wsp.

N Engl J Med 2017; 377: 352–360

Octan abirateronu, lek blokujący endogenną syntezę androgenów w połączeniu z prednizonem, jest zalecany u chorych na rozsianego raka gruczołu krokowego opornego na kastrację. Oceniono skuteczność octanu abirateronu w połączeniu z prednizonem i leczeniem antyandrogenowym u chorych na nowo rozpoznanego hormonowrażliwego raka gruczołu krokowego.

Metody. Do podwójnie zaślepionego, kontrolowanego placebo badania III fazy włączono 1199 chorych, których przydzielono losowo do leczenia antyandrogenowego w połączeniu z octanem abirateronu w dawce 1000 mg/d (raz dziennie 4 tabletki po 250 mg) i prednizonem (5 mg dziennie) lub do wyłącznego leczenia antyandrogenowego

z podwójnym placebo. Oceniano czas całkowitego przeżycia oraz czas wolny od progresji radiologicznej.

Wyniki. Po czasie obserwacji o medianie 30,4 miesiąca przeprowadzono zaplanowaną analizę w trakcie trwania badania (po zgonie 406 chorych). W grupie leczonej abirateronem nie osiągnięto mediany czasu całkowitego przeżycia, natomiast w grupie otrzymującej placebo wyniosła 34,7 miesiąca (współczynnik ryzyka zgonu 0,62; 95% przedział ufności [CI] 0,51 do 0,76; $p < 0,001$). Mediana czasu wolnego od radiologicznej progresji choroby wyniosła 33,0 miesiące w grupie leczonej abirateronem i 14,8 miesiąca w grupie otrzymującej placebo (współczynnik ryzyka progresji lub zgonu 0,62; 95% przedział ufności 0,39 do 0,55; $p < 0,001$). Znacząco lepsze wyniki w grupie chorych otrzymujących octan abirateronu obserwowano również w odniesieniu do wszystkich pierwszo- i drugorzędowych punktów końcowych, takich jak czas do progresji dolegliwości bólowych, rozpoczęcia kolejnej linii leczenia, rozpoczęcia chemioterapii oraz progresji biochemicznej ($p < 0,001$ dla wszystkich porównań), jak również kolejnych objawowych zdarzeń kostnych ($p = 0,009$). Wyniki te skłoniły niezależną komisję monitorującą badanie do zalecenia odświeżenia badania i umożliwienia wszystkim chorym otrzymującym placebo leczenia octanem abirateronu. Udział nadciśnienia tętniczego i hipokaliemii był wyższy w grupie otrzymującej octan abirateronu.

Wnioski. Dodanie octanu abirateronu do prednizonu i leczenia antyandrogenowego u chorych na nowo rozpoznanego hormonowrażliwego, rozsianego raka gruczołu krokowego znacząco wydłuża czas całkowitego przeżycia, czas wolny od radiologicznej progresji.

Follow-up of prostatectomy versus observation for early prostate cancer

Wilt TJ, Jones KM, Barry MJ i wsp.

N Engl J Med 2017; 377: 132–142

Wcześniej opisano brak znaczącej różnicy w umieralności pomiędzy chorymi na wczesnego raka gruczołu krokowego, którzy zostali poddani zabiegowi operacyjnemu, w porównaniu do obserwacji. Niejasny jest wpływ wyżej wymienionych sposobów postępowania na ogólny stan zdrowia i odległą umieralność.

Metody. Od listopada 1994 do stycznia 2002 roku 731 chorych na wczesnego raka gruczołu krokowego przydzielono losowo do doszczętnego usunięcia gruczołu krokowego lub do obserwacji. Dla głównego punktu końcowej oceny — umieralności ze wszystkich przyczyn — oraz dodatkowego — umieralności z powodu raka gruczołu krokowego — wydłużono obserwację do sierpnia 2014 roku. Przedstawiono rodzaje progresji, zastosowane leczenie i stan zdrowia oceniany przez chorych do założonego wstępnie czasu obserwacji — stycznia 2010.

Wyniki. Podczas 19,5 roku obserwacji (mediana 12,7 roku) zmarło 223 spośród 364 chorych (61,3%) przydzielonych do leczenia chirurgicznego i 245 spośród 367 (66,8%) przydzielonych do obserwacji (bezwzględna różnica ryzyka 5,5 punktu procentowego; 95% przedział ufności [CI] -1,5 do 12,4; współczynnik ryzyka 0,84; 95% CI, 0,70 do 1,01; $p = 0,06$). Zgony z powodu raka gruczołu krokowego lub leczenia wystąpiły u 27 mężczyzn (7,4%) przydzielonych do zabiegu operacyjnego i u 42 (11,4%) przydzielonych do obserwacji (bezwzględna różnica ryzyka 4,0 punkty procentowe; 95% CI -0,2 do 8,3; współczynnik ryzyka 0,63; 95% CI 0,39 do 1,02; $p = 0,06$). Zabieg operacyjny mógł się wiązać z niższą umieralnością ze wszystkich przyczyn w porównaniu do obserwacji wśród chorych na raka średniego ryzyka (bezwzględna różnica 14,5 punktów procentowych; 95% CI 2,8 do 25,6), ale nie wśród chorych niskiego ryzyka (bezwzględna różnica 0,7 punktów procentowych; 95% CI, -10,5 do 11,8) lub wysokiego ryzyka (bezwzględna różnica 2,3 punkty procentowe; 95% CI -11,5 do 16,1; $p = 0,08$ dla interakcji). Leczenie z powodu progresji było rzadsze w grupie poddanej zabiegowi operacyjnemu w porównaniu do obserwacji (bezwzględna różnica 26,2 punktów procentowych; 95% CI 19,0 do 32,9); leczenie dotyczyło głównie bezobjawowej, miejscowej lub biochemicznej (PSA) progresji. Podczas 10 lat nietrzymanie moczu oraz zaburzenia erekcji i funkcji seksualnych były bardziej nasilone wśród poddanych zabiegowi operacyjnemu w porównaniu do obserwacji. Ograniczenia w dziennej aktywności związane z chorobą lub leczeniem były bardziej nasilone wśród poddanych zabiegowi operacyjnemu niż obserwacji podczas 2 lat.

Wnioski. Po około 20 latach obserwacji chorych na wczesnego raka gruczołu krokowego zabieg operacyjny nie wiązał się ze znamienym obniżeniem umieralności ze wszystkich przyczyn lub umieralności z powodu raka gruczołu krokowego w porównaniu do obserwacji. Zabieg operacyjny wiązał się z częstszym występowaniem działań niepożądanych w porównaniu do obserwacji i rzadszym leczeniem z powodu progresji, głównie bezobjawowej, miejscowej lub biochemicznej.

Organ preservation for rectal cancer (GRECCAR 2): a prospective, randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial

Rullier E, Rouanet P, Tuech JJ i wsp.

Lancet 2017; 390: 469–479

Chorym na raka odbytnicy z dobrą odpowiedzią kliniczną na indukcyjną chemioradioterapię proponuje się przeprowadzenie oszczędzającego zabiegu w celu ograniczenia działań niepożądanych związanych z wycięciem odbytnicy.

Celem badania było porównanie miejscowego wycięcia z całkowitym wycięciem *mezo-rectum* u chorych na raka dolnego odcinka odbytnicy z dobrą odpowiedzią na chemioradioterapię.

Metody. W 15 francuskich ośrodkach 3 stopnia referencyjności przeprowadzono prospektywne otwarte badanie III fazy z losowym doбором chorych. Pełnoletnich chorych na raka dolnego odcinka odbytnicy z cechą T2–3, największym wymiarem guza ok. 4 cm, z dobrą kliniczną odpowiedzią na indukcyjną chemioradioterapię (guz resztkowy ≤ 2 cm) przydzielano losowo do miejscowego wycięcia lub całkowitego wycięcia *mezo-rectum*. Przydział losowy nie był stratyfikowany. W grupie miejscowego wycięcia przeprowadzenie całkowitego wycięcia *mezo-rectum* było wymagane w przypadku guza w stopniu zaawansowania ypT2–3. Pierwotnym punktem końcowym było wystąpienie zgonu, nawrotu, schorzeń i działań niepożądanych w ciągu 2 lat od zabiegu operacyjnego i wykazanie wyższości miejscowego wycięcia nad całkowitym wycięciem *mezo-rectum* w zmodyfikowanej grupie leczonej zgodnie z intencją leczenia (ITT; odsetki chorych, u których wystąpiło przynajmniej jedno spośród wymienionych zdarzeń oszacowano na 25% po miejscowym wycięciu vs 60% po całkowitym wycięciu *mezo-rectum* dla wykazania *superiority*).

Wyniki. Od 1 marca 2007 do 24 września 2012 roku 186 chorych otrzymało chemioradioterapię i zostało włączonych do badania. 148 chorych wykazujących dobrą odpowiedź kliniczną przydzielono losowo do leczenia, z czego 145 poddano analizie (3 chorych wyłączono ze względu na rozsiew choroby, odległość guza > 8 cm od brzegu odbytu lub wycofanie zgody): 74 w grupie miejscowego wycięcia i 71 w grupie całkowitego wycięcia *mezo-rectum*. W grupie przydzielonych do miejscowego wycięcia 26 chorych ostatecznie poddano całkowitemu wycięciu *mezo-rectum*. Po 2 latach w zmodyfikowanej grupie ITT ≥ 1 zdarzenia wystąpiły u 41 spośród 73 chorych (56%) w grupie miejscowego wycięcia i u 33 spośród 69 chorych (48%) w grupie całkowitego wycięcia *mezo-rectum* (iloraz szans 1,33, 95% CI 0,62–2,86; $p = 0,43$). W zmodyfikowanej analizie ITT nie wykazano różnicy pomiędzy grupami w punkcie końcowym i nie potwierdzono wyższości miejscowego wycięcia nad całkowitym wycięciem *mezo-rectum*.

Wnioski. Nie wykazano wyższości miejscowego wycięcia nad całkowitym wycięciem *mezo-rectum*, ponieważ wielu chorych przydzielonych do miejscowego wycięcia poddano ostatecznie całkowitemu wycięciu *mezo-rectum*, co prawdopodobnie zwiększyło udział działań niepożądanych. Sposobem na poprawę wyników mógłby być lepszy dobór chorych, co pozwoliłoby uniknąć nieuzasadnionych zabiegów całkowitego wycięcia *mezo-rectum*.

Concurrent once-daily versus twice-daily chemoradiotherapy in patients with limited-stage small-cell lung cancer (CONVERT): an open-label, phase 3, randomised, superiority trial

Favaire-Finn C, Snee M, Ashcroft L i wsp.
Lancet Oncol 2017; 18: 1116–1125

Skojarzona chemioradioterapia jest standardem leczenia ograniczonej postaci drobnokomórkowego raka płuca, ale optymalny schemat frakcjonowania i dawka radioterapii nie zostały nadal ustalone. Celem badania było ustalenie standardowego schematu chemioradioterapii w ograniczonej postaci drobnokomórkowego raka płuca.

Metody. Badanie CONVERT było otwartym badaniem III fazy typu *superiority* z losowym doбором chorych. Do badania włączono pełnoletnich chorych na potwierdzonego cytologicznie lub histologicznie drobnokomórkowego raka płuca w ograniczonej postaci, w stopniu sprawności 0–2 w skali ECOG, z prawidłową wydolnością oddechową. W badaniu uczestniczyły 73 ośrodki z 8 krajów. Chorych przydzielano losowo do 45 Gy w 30 frakcjach podawanych dwa razy dziennie (po 1,5 Gy/frakcję) przez 19 dni lub do 66 Gy w 33 frakcjach podawanych jeden raz dziennie (po 2 Gy/frakcję) przez 45 dni, zaczynając w 22. dniu chemioterapię wg schematu cisplatyna-etopozyd (podawanej w 4–6 cyklach co 3 tygodnie w obu grupach). Chorych stratyfikowano względem ośrodka, zaplanowanej liczby cykli chemioterapii i stanu sprawności. Pierwotnym punktem końcowym był czas całkowitego przeżycia, określany jako czas od randomizacji do zgonu z jakiegokolwiek przyczyny, analizowany w zmodyfikowanej populacji leczonej zgodnie z intencją leczenia. Za wyższość klasycznego schematu frakcjonowania przyjęto wyższy o 12% udział 2-letnich całkowitych przeżyć w grupie chorych leczonych wg tego schematu w porównaniu do napromieniania dwa razy dziennie.

Wyniki. Od 7 kwietnia 2008 do 29 listopada 2013 roku 547 chorych przydzielono losowo do skojarzonej chemioradioterapii frakcjonowanej dwa razy dziennie (274 chorych) lub skojarzonej chemioradioterapii frakcjonowanej jeden raz dziennie (273 chorych). 4 chorych (1 chory w grupie poddanej napromienianiu dwa razy dziennie i 3 chorych w grupie napromienianej jeden raz dziennie) nie zwróciło osobistych formularzy raportujących, i utracono ich z obserwacji; chorych tych nie uwzględniono w analizach. Po medianie czasu obserwacji wynoszącej 45 miesięcy (IQR 35–58) mediana czasu całkowitego przeżycia wyniosła 30 miesięcy (95% CI 24–34) w grupie chorych napromienianych dwa razy dziennie w porównaniu do 25 miesięcy (21–31) w grupie chorych napromienianych jeden raz dziennie (współczynnik ryzyka zgonu w grupie chorych napromienianych jeden raz dziennie wyniósł 1,18 [95% CI 0,95–1,45]; $p = 0,14$). Udział 2-letnich przeżyć całkowitych wyniósł 56% (95% CI 50–62) w grupie

chorych napromienianych dwa razy dziennie i 51% (45–57) w grupie chorych napromienianych jeden raz dziennie (bezwzględna różnica pomiędzy grupami 5,3% [95% CI –3,2% do 13,7%]). Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi chemioterapii w 3–4 stopniu nasilenia były: neutropenia (197 spośród 266 chorych [74%] napromienianych dwa razy dziennie vs 170 spośród 263 chorych [65%] napromienianych jeden raz dziennie). Udział większości działań niepożądanych był zbliżony w obu grupach, z wyjątkiem znamiennej części występującej w grupie napromienianej dwa razy dziennie neutropenii w 4 stopniu nasilenia (129 [49%] vs 101 [38%]; $p = 0,05$). U chorych ocenianych pod względem toksyczności radioterapii nie wykazano różnic pomiędzy grupami w udziałach zapalenia przełyku w 3–4 stopniu nasilenia (47 spośród 254 chorych [19%] napromienianych dwa razy dziennie vs 47 spośród 246 chorych [19%] napromienianych jeden raz dziennie; $p = 0,85$) i udziale popromiennego zapalenia płuc w 3–4 stopniu nasilenia (4 spośród 254 [3%] vs 4 spośród 246 [2%]; $p = 0,70$). Odnotowano 11 zgonów związanych z leczeniem (3 w grupie chorych napromienianych dwa razy dziennie i 8 w grupie chorych napromienianych jeden raz dziennie).

Wnioski. Udziały całkowitych przeżyć całkowitych nie różniły się pomiędzy chorymi napromienianymi dwa razy i jeden raz dziennie w ramach skojarzonej chemioradioterapii chorych na drobnokomórkowego raka płuca w postaci ograniczonej, a udziały działań niepożądanych były w obu grupach zbliżone i niższe od spodziewanych. Badanie było zaprojektowane w celu wykazania wyższości napromieniania jeden raz dziennie we wspomnianym wskazaniu. Moc testu nie jest wystarczająca do wykazania równoważności obu schematów frakcjonowania. Napromienianie dwa razy dziennie powinno pozostać standardem w postaci ograniczonej drobnokomórkowego raka płuca.

Postoperative stereotactic radiosurgery compared with whole brain radiotherapy for resected metastatic brain disease (NCCTG N107C/CEC-3): a multicentre, randomised, controlled, phase 3 trial

Brown PD, Ballman KV, Cerhan JH i wsp.
Lancet Oncol 2017; 18: 1049–1060

Napromienianie całego mózgowia (WBRT) stosowane jest standardowo w celu poprawy wewnątrzczaszkowej kontroli po usunięciu przerzutu z mózgu. Radiochirurgia (SRS) na obszar łoża pooperacyjnej jest stosowana alternatywnie w celu ograniczenia upośledzenia funkcji poznawczych, pomimo braku silnych dowodów potwierdzających jej skuteczność w tym wskazaniu. Oceniono wpływ SRS na czas przeżycia i funkcje poznawcze w porównaniu z WBRT u chorych po usunięciu przerzutu z mózgu.

Metody. W badaniu III fazy z randomizacją chorych z 48 ośrodków w USA i Kanadzie po usunięciu pojedynczego przerzutu z mózgowia i ze średnicą łoży pooperacyjnej < 5,0 cm w największym wymiarze przydzielano losowo (1 : 1) do pooperacyjnej SRS (12–20 Gy w jednej frakcji, wysokość dawki zależna od objętości łoży pooperacyjnej) lub napromieniania całego mózgowia (30 Gy w 10 frakcjach lub 37,5 Gy w 15 frakcjach podawanych jeden raz dziennie). Chorych stratyfikowano względem wieku, czasu trwania kontroli pozaczaskowej choroby, liczby przerzutów w mózgu, rozpoznania histopatologicznego, największego wymiaru łoży pooperacyjnej i łączącego ośrodka. Pierwotnymi punktami końcowymi były: czas wolny od pogorszenia funkcji poznawczych oraz czas całkowitego przeżycia, a analizę przeprowadzono zgodnie z intencją leczenia.

Wyniki. Od 10 listopada 2011 do 16 listopada 2015 roku 194 chorych przydzielono losowo do SRS (98 chorych) lub WBRT (96 chorych). Mediana czasu obserwacji wyniosła 11,1 miesiąca (IQR 5,1–18,0). Czas wolny od pogorszenia funkcji poznawczych był dłuższy u chorych poddanych SRS (mediana 3,7 miesiąca [95% CI 3,45–5,06], 93 zdarzenia) w porównaniu z chorymi poddanymi WBRT (mediana 3,0 miesiąca [2,86–3,25], 93 zdarzenia; współczynnik ryzyka [HR] 0,47 [95% CI 0,35–0,63]; $p < 0,0001$), a pogorszenie funkcji poznawczych po 6 miesiącach obserwowano rzadziej w grupie chorych poddanych SRS w porównaniu do chorych napromienionych na całe mózgowie (28 spośród 54 ocenionych chorych [52%] przydzielonych do SRS vs 41 spośród 48 ocenionych chorych [85%] przydzielonych do WBRT; różnica –33,6% [95% CI –45,3 do –21,8], $p < 0,00031$). Mediana czasu całkowitego przeżycia wyniosła 12,2 miesiąca (95% CI 9,7–16,0, 69 zgonów) dla SRS i 11,6 miesiąca (9,9–18,0, 67 zgonów) dla WBRT (HR 1,07 [95% CI 0,76–1,50]; $p = 0,70$). Najczęstszymi działaniami niepożądanymi w 3 lub 4 stopniu nasilenia (odnotowanymi z częstością powyżej 4%) były: upośledzenie słuchu (3 spośród 93 chorych [3%] poddanych SRS vs 8 spośród 92 chorych [9%] poddanych WBRT) i zaburzenia funkcji poznawczych (3 [3%] vs 5 [5%]). Nie odnotowano zgonów związanych z leczeniem.

Wnioski. Pogorszenie funkcji poznawczych obserwowano częściej w grupie chorych poddanych WBRT w porównaniu z SRS. Nie wykazano różnic w czasie całkowitego przeżycia pomiędzy grupami. Zastosowanie radiochirurgii po usunięciu przerzutu z mózgu należy rozważyć jako standard leczenia, stanowiący mniej toksyczną alternatywę dla napromieniania całego mózgowia.

Post-operative stereotactic radiosurgery versus observation for completely resected brain metastases: a single-centre, randomised, controlled, phase 3 trial

Lancet Oncol 2017; 18: 1040–1048

Mahajan A, Ahmed S, McAleer MF i wsp.

Napromienianie całego mózgu po usunięciu przerzutów z mózgu zmniejsza częstość miejscowych nawrotów, ale może obniżyć funkcje poznawcze. Oceniono, czy stereotaktyczna radiochirurgia (SRS) na obszar łoży po zabiegu operacyjnym wydłuża czas do nawrotu miejscowego w porównaniu do wyłącznego zabiegu operacyjnego.

Metody. Do kontrolowanego badania III fazy z randomizacją włączano chorych z jednego ośrodka w USA. Włączano chorych w wieku powyżej 3 lat, w stanie sprawności > 70% w skali Karnofskiego, kwalifikujących się do wykonania MRI, po doszczętnym usunięciu 1–3 przerzutów z mózgu (największa średnica łoży ≤ 4 cm). Chorych przydzielano losowo (1:1) do SRS na obszar łoży (do 30 dni po zabiegu operacyjnym) lub do obserwacji. Chorych stratyfikowano wg histologii guza pierwotnego, wielkości i liczby przerzutów. Głównym punktem końcowej oceny był czas do nawrotu miejscowego w łoży po zabiegu operacyjnym, oceniany przez zaślepioną niezależną centralną komisję. Skany MRI mózgowia były oceniane przez neuroradiologów w zmodyfikowanej grupie zgodnej z intencją leczenia, ocenianej zgodnie z losowym przydziałem, ale z wyłączeniem chorych niekwalifikujących się do leczenia po randomizacji. Nie stosowano zaślepienia uczestników i innych członków zespołu (oprócz neuroradiologów).

Wyniki. Od 13 sierpnia 2009 do 16 lutego 2016 roku 132 chorych przydzielono losowo do obserwacji ($n = 68$) lub do grupy SRS ($n = 64$), ze 128 chorymi dostępnymi do analizy; 4 chorych nie kwalifikowało się do oceny (3 z grupy SRS i 1 spośród poddanych obserwacji). Mediana czasu obserwacji wyniosła 11,1 miesiąca (IQR 4,8–20,4). Udział 12-miesięcznych przeżyć wolnych od miejscowego nawrotu wyniósł 43% (95% CI 31–59) w grupie obserwowanej i 72% (60–87) w grupie SRS (współczynnik ryzyka 0,46 [95% CI 0,24–0,88]; $p = 0,015$). W żadnej z grup nie wystąpiły związane z leczeniem działania niepożądane ani zgon.

Wnioski. SRS w obszarze łoży po usuniętym guzie u chorych po całkowitym usunięciu jednego, dwóch lub trzech przerzutów z mózgowia znamienne obniża udział miejscowych wznów w porównaniu do obserwacji. Zastosowanie SRS po usunięciu przerzutów do mózgu może być alternatywą dla napromieniania całego mózgowia.

Opracowali:

Dr n. med. Anna Kowalczyk

Dr n. med. Ewa Szutowicz-Zielińska

Dr n. med. Anna Wrona

Dr n. med. Krzysztof Konopa