

### Osimertinib in untreated *EGFR*-mutated advanced non-small-cell lung cancer

Soria JC, Ohe Y, Vansteenkiste J i wsp.

*N Engl J Med* 2018; 378: 113–125

Ozymertynib jest doustnym nieodwracalnym inhibitorem kinazy tyrozynowej receptora naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR-TKI) trzeciej generacji, który wybiórczo blokuje zarówno mutacje związane z wrażliwością na EGFR-TKI, jak i mutację oporności *EGFR* T790M. Porównano ozymertynib ze standardowymi EGFR-TKIs u wcześniej nieleczonych chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca (NSCLC) z mutacją *EGFR*.

**Metody.** W podwójnie zaślepionym badaniu III fazy 556 wcześniej nieleczonych chorych na zaawansowanego NSCLC z mutacją *EGFR* (delecja w eksonie 19. lub mutacja L858R) przydzielono losowo (w stosunku 1:1) do leczenia ozymertynibem (w dawce 80 mg raz dziennie) lub do standardowych EGFR-TKI (gefitynib w dawce 250 mg raz dziennie lub erlotynib w dawce 150 mg raz dziennie). Głównym punktem końcowej oceny był oceniany przez badacza czas do progresji.

**Wyniki.** Mediana czasu do progresji była znamienne dłuższa wśród leczonych ozymertynibem w porównaniu do standardowych EGFR-TKIs (18,9 vs 10,2 miesiąca; współczynnik ryzyka progresji lub zgonu 0,46; 95% przedział ufności [CI] 0,37 do 0,57;  $p < 0,001$ ). Udział obiektywnych odpowiedzi był podobny w obu grupach: 80% w grupie leczonej ozymertynibem i 76% wśród leczonych standardowymi EGFR-TKIs (iloraz szans 1,27; 95% CI 0,85 do 1,90;  $p = 0,24$ ). Mediana czasu utrzymywania się odpowiedzi wyniosła odpowiednio 17,2 (95% CI 13,8 do 22,0) i 8,5 miesiąca (95% CI 7,3 do 9,8) wśród leczonych ozymertynibem i standardowymi EGFR-TKIs. Dane dotyczące czasu całkowitego przeżycia były niedojrzałe podczas analizy przeprowadzonej w trakcie badania (25% dojrzałości). Udział 18-miesięcznych przeżyć wyniósł odpowiednio 83% (95% CI 78 do 87) i 71% (95% CI, 65 to 76) wśród leczonych ozymertynibem i standardowymi EGFR-TKIs (współczynnik ryzyka zgonu 0,63; 95% CI 0,45 do 0,88;  $p = 0,007$  [nieznamienne w analizie przeprowadzonej w trakcie badania]). Niepożądane działania 3. lub wyższego stopnia występowały rzadziej wśród leczonych ozymertynibem w porównaniu do standardowych EGFR-TKIs (34% vs 45%).

**Wnioski.** Ozymertynib był skuteczniejszy w leczeniu 1. linii chorych na zaawansowanego NSCLC z mutacją *EGFR* w po-

równaniu do standardowych EGFR-TKIs, przy podobnym profilu bezpieczeństwa i niższym udziałem poważnych działań niepożądanych.

### Brentuximab vedotin with chemotherapy for stage III or IV Hodgkin's lymphoma

Connors JM, Jurczak W, Straus DJ i wsp.

*N Engl J Med* 2018; 378: 331–344

Brentuksymab vedotin, połączenie leku z przeciwciałem przeciw CD30, zostało zarejestrowane do leczenia nawrotowego lub opornego chłoniaka Hodgkina.

**Metody.** W otwartym wielośrodkowym badaniu III fazy 664 chorych na wcześniej nieleczoną klasyczną postacią chłoniaka Hodgkina w III lub IV stopniu zaawansowania przydzielono losowo do leczenia brentuksymabem vedotin, doksorubicyną, winblastyną i dakarbazyną (A+AVD), a 670 — do leczenia doksorubicyną, bleomycyną, winblastyną i dakarbazyną (ABVD). Głównym punktem końcowej oceny były zdarzenia związane z progresją (czas do progresji, zgonu, udział niecałkowitych odpowiedzi i zastosowanie kolejnych metod leczenia onkologicznego) oceniany przez niezależną komisję. Głównym dodatkowym punktem końcowej oceny był czas całkowitego przeżycia.

**Wyniki.** Po medianie czasu obserwacji 24,9 miesiąca udział 2-letnich zdarzeń związanych z progresją w grupie A+AVD i ABVD wyniósł odpowiednio 82,1% (95% przedział ufności [CI] 78,7 do 85,0) i 77,2% (95% CI 73,7 do 80,4), z różnicą 4,9% (współczynnik ryzyka progresji, zgonu lub zdarzeń związanych z progresją 0,77; 95% CI 0,60 do 0,98;  $p = 0,03$ ). Stwierdzono 28 zgonów w grupie A+AVD i 39 w grupie ABVD (współczynnik ryzyka 0,72 [95% CI 0,44 do 1,17];  $p = 0,19$ ). Wszystkie dodatkowe punkty końcowej oceny były lepsze w grupie A+AVD. Neutropenia wystąpiła u 58% chorych leczonych A+AVD i u 45% leczonych ABVD; wśród leczonych A+AVD udział gorączek neutropenicznych był niższy u 83 chorych, którzy otrzymali pierwotną profilaktykę czynnikami wzrostu granulocytów w porównaniu do tych, którzy jej nie otrzymali (11% vs 21%). Obwodowa neuropatia wystąpiła u 67% chorych w grupie A+AVD i u 43% chorych leczonych ABVD; u 67% chorych leczonych A+AVD z obwodową neuropatią objawy ustąpiły lub poprawiły się podczas ostatniej wizyty obserwacyjnej. Toksyczność płucna 3. lub wyższego stopnia wystąpiła u < 1% chorych otrzymujących A+AVD i u 3% leczonych ABVD. 7 spośród 9 zgonów, które wystąpiły

w trakcie leczenia A+AVD, było związanych z neutropenią, a 11 spośród 13 w grupie ABVD — ze zdarzeniami płucnymi. **Wnioski.** A+AVD był skuteczniejszy w leczeniu chorych na zaawansowanego chłoniaka Hodgkina niż ABVD, z niższym o 4,9% łącznym ryzykiem progresji, zgonu, niecałkowitej odpowiedzi i zastosowania kolejnej linii leczenia onkologicznego w ciągu 2 lat.

### **Gefitinib versus vinorelbine plus cisplatin as adjuvant treatment for stage II–IIIA (N1–N2) EGFR-mutant NSCLC (ADJUVANT/CTONG1104): a randomised, open-label, phase 3 study**

Zhong WZ, Wang Q, Wei-Min Mao WM i wsp.

*Lancet Oncol* 2018; 19: 139–148

Chemioterapia z udziałem cisplatyny, uzupełniająca zabieg operacyjny, stanowi standard leczenia chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca (NSCLC) w stopniu zaawansowania II–IIIA. Wyniki badań RADIANT i SELECT wskazują na korzyść z zastosowania uzupełniającego leczenia inhibitorem kinazy tyrozynowej chorych na NSCLC w stadium zaawansowania IB–IIIA, z mutacją *EGFR* po zabiegu operacyjnym. Celem badania było porównanie skuteczności uzupełniającego leczenia gefitynibem i winorelbina z cisplatyną u chorych na NSCLC z mutacją *EGFR* w stopniu zaawansowania II–IIIA (N1–N2) po doszczętnym zabiegu operacyjnym.

**Metody.** Przeprowadzono otwarte badanie III fazy z losowym doborem chorych w 27 ośrodkach w Chinach. Do badania włączano chorych na NSCLC (w wieku 18–75 lat) w stopniu zaawansowania II–IIIA (N1–N2), z mutacją *EGFR* (delecja w eksonie 19. lub mutacją Leu858Arg w eksonie 21.) po doszczętnym zabiegu (R0). Chorych stratyfikowano wg stopnia N i mutacji *EGFR* i przydzielano losowo (1:1) do leczenia gefitynibem (250 mg raz dziennie) przez 24 miesiące lub do dożylnego leczenia winorelbina (25 mg/m<sup>2</sup> w dniu 1. i 8.) w połączeniu z cisplatyną (75 mg/m<sup>2</sup> w dniu 1.) podawanymi co 3 tygodnie przez 4 cykle. Głównym punktem końcowej oceny był czas wolny od choroby w grupie zgodnej z intencją leczenia, która obejmowała wszystkich chorych poddanych randomizacji; bezpieczeństwo oceniano u chorych, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę leku. Nabór do badania został zakończony, obserwacja nadal trwa.

**Wyniki.** Od 19 września 2011 do 24 kwietnia 2014 roku 483 chorych poddano badaniom przesiewowym, a 222 — randomizacji, w tym 111 przydzielono do leczenia gefitynibem i 111 do leczenia winorelbina z cisplatyną. Mediana czasu obserwacji wyniosła 36,5 miesiąca (IQR 23,8–44,8). Mediana czasu wolnego od choroby była znamienne dłuższa wśród leczonych gefitynibem (28,7 miesiąca [95% CI 24,9–32,5]) w porównaniu do leczonych winorelbina z cisplatyną (18,0

miesiący [13,6–22,3]; współczynnik ryzyka [HR] 0,60, 95% CI 0,42–0,87; p = 0,0054). Najczęstszym działaniem niepożądanym w stopniu 3. lub wyższym w grupie leczonej gefitynibem (n = 106) było podwyższone stężenie aminotransferazy alaninowej i asparaginowej (2 chorych [2%] dla każdego zdarzenia w porównaniu do żadnego w grupie leczonej winorelbina z cisplatyną). W grupie leczonej winorelbina z cisplatyną (n = 87) najczęstszym działaniem niepożądanym 3. lub wyższego stopnia była neutropenia (30 chorych [34%] vs 0 w grupie leczonej gefitynibem), leukopenia (14 [16%] vs 0), wymioty (8 [9%] vs 0). Poważne działania niepożądane wystąpiły u 7 chorych (7%) w grupie leczonej gefitynibem i u 20 chorych (23%) leczonych winorelbina z cisplatyną. Wśród leczonych gefitynibem nie stwierdzono śródmiąższowej choroby płuc. Nie wystąpiły zgony związane z leczeniem. **Wnioski.** Uzupełniające leczenie gefitynibem wiązało się ze znamienym wydłużeniem czasu wolnego od choroby u chorych na NSCLC z mutacją *EGFR* w stopniu zaawansowania II–IIIA (N1–N2) po doszczętnym zabiegu operacyjnym w porównaniu do winorelbiny z cisplatyną. Ze względu na dłuższy czas bez nawrotu choroby, mniejszą toksyczność, lepszą jakość życia w porównaniu do chemioterapii uzupełniającej, leczenie gefitynibem może stanowić opcję leczenia w tej grupie chorych. Czas trwania korzyści z leczenia gefitynibem po 24 miesiącach może jednak być ograniczony, a dane dotyczące czasu całkowitego przeżycia nie są jeszcze ostateczne.

### **Edoxaban for the treatment of cancer-associated venous thromboembolism**

Raskob GE, van Es N, Verhamme P i wsp.

*N Engl J Med* 2018; 378: 615–624

W chorobie zakrzepowo-zatorowej związanej z nowotworami stosuje się drobnocząsteczkową heparynę. Dotychczas nie określono w tym wskazaniu roli doustnych, bezpośrednich inhibitorów czynników krzepnięcia.

**Metody.** W otwartym badaniu typu *non-inferiority* chorych na raka z ostrą, objawową lub bezobjawową chorobą zakrzepową przydzielano losowo do leczenia z zastosowaniem heparyn drobnocząsteczkowych przez przynajmniej 5 dni, a następnie edoksabanem w dawce 60 mg raz dziennie lub do leczenia podskórną dalteparyną w dawce 200 IU/kg raz dziennie przez miesiąc, z kontynuacją leczenia dalteparyną w dawce 150 IU/kg raz dziennie. Leczenie prowadzono przez 6–12 miesięcy. Pierwotny punkt oceny obejmował nawrót choroby zakrzepowo-zatorowej oraz wystąpienie krwawienia w ciągu 12 miesięcy od randomizacji, niezależnie od czasu trwania leczenia.

**Wyniki.** Do analizy zgodnej z intencją leczenia włączono 1046 spośród 1050 chorych poddanych randomizacji. Nawrót choroby zakrzepowo-zatorowej lub krwawienie

stwierdzono u 67 spośród 522 chorych (12,8%) otrzymujących edoksaban w porównaniu do 71 spośród 524 chorych (13,5%) leczonych dalteparyną (współczynnik ryzyka 0,97; 95% przedział ufności 0,70 do 1,36;  $p = 0,006$  dla analizy typu *non-inferiority*;  $p = 0,87$  dla oceny wyższości leczenia badanego). Nawrót choroby zakrzepowo-zatorowej wystąpił u 41 chorych (7,9%) otrzymujących edoksaban oraz u 59 (11,3%) otrzymujących dalteparynę (różnica w ryzyku zdarzenia — 3,4 punkty procentowe; 95% przedział ufności — 7,0 do 0,2). Duże krwawienie wystąpiło u 36 chorych (6,9%) leczonych edoksabanem oraz u 21 (4,0%) leczonych dalteparyną (różnica w ryzyku zdarzenia 2,9 punktów procentowych; 95% przedział ufności 0,1 do 5,6).

**Wnioski.** Pod względem częstości nawrotów choroby zakrzepowo-zatorowej oraz występowania istotnych klinicznie krwawień leczenie doustnym edoksabanem było równie skutecznie jak leczenie podskórną dalteparyną. W grupie leczonej edoksabanem w porównaniu z grupą leczoną dalteparyną udział nawrotów choroby zakrzepowo-zatorowej był niższy, natomiast krwawień — wyższy.

### Efficacy of larotrectinib in TRK fusion-positive cancers in adults and children

Drilon A, Laetsch TW, Kummar S i wsp.  
*N Engl J Med* 2018; 378: 731–739

Fuzje jednej z trzech kinaz receptora tropomiozyny (TRK — *tropomyosin receptor kinase*) występują w różnych nowotworach u dorosłych i dzieci. Oceniono skuteczność i bezpieczeństwo larotrekty nibu, wysoce selektywnego inhibitora TRK, u dorosłych i dzieci z guzami zawierającymi te fuzje.

**Metody.** Włączano chorych, u których kolejno i prospektywnie znaleziono nowotwory z fuzjami TRK wykrytymi w molekularnym profilowaniu wykonywanym rutynowo w ośrodku w ramach jednego z 3 protokołów: badanie I fazy u dorosłych, badanie I-II fazy u dzieci i badanie II fazy u młodzieży i dorosłych. Głównym punktem końcowej oceny łącznej analizy był udział odpowiedzi ocenianych przez niezależną komisję. Dodatkowymi punktami był czas trwania odpowiedzi, czas do progresji i bezpieczeństwo leczenia.

**Wyniki.** Do badania włączono i leczono 55 chorych w wieku od 4 miesięcy do 76 lat. Stwierdzono 17 unikalnych rodzajów fuzji TRK w guzach. Udział odpowiedzi ocenianych przez niezależną komisję wyniósł 75% (95% przedział ufności [CI] 61 do 85) i 80% (95% CI, 67 to 90) wg oceny badaczy. Po roku 71% odpowiedzi trwało i 55% chorych pozostawało wolnych od progresji. Nie osiągnięto mediany czasu trwania odpowiedzi i przeżycia wolnego od progresji. Po medianie czasu obserwacji 9,4 miesiąca 86% chorych z odpowiedzią na leczenie (38 spośród 44 chorych) kontynuowało leczenie lub zostało poddanych zabiegowi operacyjnemu z radykalną intencją. Występowały głównie działania niepożądane

w stopniu 1. Działania niepożądane w stopniu 3. lub 4., oceniane przez badaczy jako związane z larotrekty nibem, nie przekraczały 5%. Żaden z chorych nie przerwał leczenia larotrekty nibem z powodu działań niepożądanych związanych z lekiem.

**Wnioski.** U chorych na nowotwory z fuzjami TRK leczenie larotrekty nibem wiązało się ze znaczącymi i długotrwałymi odpowiedziami, niezależnie od wieku i rodzaju nowotworu.

### Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in ovarian cancer

van Driel WJ, Koole SN, Sikorska K i wsp.  
*N Engl J Med* 2018; 378: 230–240

Standardem leczenia zaawansowanego raka jajnika jest zabieg operacyjny oraz uzupełniająca chemioterapia. Oceniono, czy dodanie dootrzewnowej chemioterapii w hipertermii (HIPEC) do cytoredukcyjnego zabiegu operacyjnego poprawi wyniki leczenia chorych na raka jajnika w III stopniu zaawansowania poddanych indukcyjnej chemioterapii.

**Metody.** W wieloośrodkowym otwartym badaniu III fazy 245 chorych z częściową odpowiedzią lub stabilizacją choroby po 3 cyklach karboplatyny (AUC = 5–6 mg/ml/min) i paklitakselu (175 mg/m<sup>2</sup>) przydzielono losowo do wyłącznego cytoredukcyjnego zabiegu operacyjnego lub zabiegu operacyjnego skojarzonego z dootrzewnową chemioterapią cisplatyną (100 mg/m<sup>2</sup>) w hipertermii. Losowy przydział przeprowadzono podczas operacji w przypadku całkowitej remisji lub obecności zmian resztkowych o średnicy  $\leq 10$  mm. Podawano 3 cykle pooperacyjnej chemioterapii zawierającej skojarzenie karboplatyny z paklitaksemem. Pierwotnym punktem końcowym był czas wolny od nawrotu. Wtórnymi punktami końcowej oceny były całkowity czas przeżycia oraz toksyczność leczenia.

**Wyniki.** W analizie zgodnej z intencją leczenia nawrót choroby lub zgon stwierdzono u 110 spośród 123 chorych (89%) poddanych wyłącznie operacji oraz u 99 spośród 122 chorych (81%) poddanych operacji z HIPEC (współczynnik ryzyka nawrotu choroby lub zgonu 0,66; 95% przedział ufności [CI] 0,50–0,87;  $p = 0,003$ ). Mediana czasu wolnego od nawrotu wyniosła 10,7 miesiąca w grupie poddanej operacji oraz 14,2 miesiąca w grupie poddanej operacji z HIPEC. Po medianie czasu obserwacji 4,7 roku zmarło 76 chorych (62%) w grupie poddanej operacji oraz 61 chorych (50%) w grupie poddanej operacji z HIPEC (współczynnik ryzyka 0,67; 95% CI 0,48–0,94;  $p = 0,02$ ). Mediana czasu całkowitego przeżycia wyniosła 33,9 miesiąca w grupie poddanej operacji oraz 45,7 miesiąca w grupie poddanej operacji z HIPEC. Odsetek chorych, u których odnotowano działania niepożądane w 3. i 4. stopniu nasilenia, był zbliżony w obu grupach (25% w grupie poddanej operacji i 27% w grupie poddanej operacji z HIPEC,  $p = 0,76$ ).

**Wnioski.** Zastosowanie dodatkowo HIPEC u chorych na raka jajnika w III stopniu zaawansowania poddanych cytoredukcyjnej operacji prowadzi do wydłużenia czasu wolnego od nawrotu oraz czasu całkowitego przeżycia, bez zwiększenia toksyczności leczenia.

### Long-term follow-up of monoclonal gammopathy of undetermined significance

Kyle RA, Larson DR, Therneau TM i wsp.

*N Engl J Med* 2018; 378: 241–249

Monoklonalna gammopatia o nieustalonym znaczeniu klinicznym (MGUS) występuje u ok. 3% chorych po 50. roku życia.

**Metody.** Oceniano dane 1384 mieszkańców stanu Minnesota, u których rozpoznano MGUS w latach 1960–1994. Mediana czasu obserwacji wyniosła 34,1 roku (0,0 do 43,6). Pierwotnym punktem końcowym była progresja do szpiczaka mnogiego, dyskrazji plazmocytovej lub innej choroby układu limfatycznego.

**Wyniki.** Podczas 14 130 osobołat obserwacji do progresji MGUS doszło u 147 chorych (11%), a odsetek ten był 6,5-krotnie wyższy (95% przedział ufności [CI] 5,5 do 7,7) w porównaniu do grupy kontrolnej. Ryzyko progresji bez uwzględnienia ryzyka zgonu z powodu chorób towarzyszących wyniosło 10% w ciągu 10 lat, 18% w ciągu 20 lat, 28% w ciągu 30 lat, 36% w ciągu 35 lat i 36% w ciągu 40 lat. W grupie chorych z gammopatią IgM MGUS wystąpienie 2 czynników ryzyka — nieprawidłowy stosunek wolnych łańcuchów lekkich w surowicy (stosunek wolnych lekkich łańcuchów kappa do lambda) i wysokie stężenie monoklonalnego białka M w surowicy ( $\geq 1,5$  g/dl) wiązało się z 55-procentowym ryzykiem progresji w ciągu 20 lat w porównaniu do 41-procentowego ryzyka u chorych z jednym czynnikiem ryzyka i 19-procentowego ryzyka u chorych bez czynników ryzyka. W grupie chorych z gammopatią MGUS nie-IgM ryzyko progresji w ciągu 20 lat wyniosło 30% u chorych z dwoma czynnikami ryzyka, 20% w grupie chorych z jednym czynnikiem ryzyka oraz 7% w grupie chorych bez czynników ryzyka. Czas przeżycia chorych z rozpoznaniem MGUS był krótszy w porównaniu do ogółu mieszkańców Minnesoty (mediana 8,1 vs 12,4 roku;  $p < 0,001$ ).

**Wnioski.** Wykazano znamienne różnicę w ryzyku progresji pomiędzy gammopatią MGUS IgM i gammopatią MGUS nie-IgM. Czas przeżycia w grupie chorych z rozpoznaniem gammopatii MGUS był krótszy w porównaniu do grupy kontrolnej.

### Long-term outcomes for neoadjuvant versus adjuvant chemotherapy in early breast cancer: meta-analysis of individual patient data from ten randomised trials

Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG)

*Lancet Oncol* 2018; 19: 27–39

Zastosowanie indukcyjnej chemioterapii u chorych na wczesnego raka piersi może ułatwić przeprowadzenie zabiegu oszczędzającego pierś i zapewnić skuteczniejsze zniszczenie mikroprzerzutów w porównaniu do pooperacyjnej chemioterapii. W metaanalizie badań klinicznych oceniono długotrwałą korzyść i ryzyko związane ze stosowaniem indukcyjnej chemioterapii oraz rokowniczy wpływ poszczególnych cech guza.

**Metody.** Zebrano dane dotyczące cech guza, odpowiedzi na leczenie, zabiegów operacyjnych, nawrotów oraz umieralności dla 4756 chorych na wczesnego raka piersi, uczestniczących w 10 badaniach klinicznych z randomizacją, które rozpoczęły się przed 2005 rokiem i porównywały przedoperacyjną chemioterapię z chemioterapią pooperacyjną (w tym samym schemacie). Pierwotnymi punktami końcowymi były odpowiedź na leczenie, zasięg zabiegu operacyjnego, ryzyko miejscowego nawrotu, ryzyko odległego rozsiewu, zgon z powodu raka piersi i ogólna umieralność. W analizie zgodnej z intencją leczenia wykorzystano standardową metodę regresji (w ocenie odpowiedzi i częstości wykonywania zabiegu oszczędzającego pierś) oraz metody *log-rank* (w ocenie ryzyka nawrotu i umieralności).

**Wyniki.** Oceniano dane chorych włączonych do badań w latach 1983–2002. Mediana czasu obserwacji wyniosła 9 lat (IQR 5–14) z ostatnią obserwacją odnotowaną w 2013 roku. Większość chorych otrzymała schematy chemioterapii zawierające antracykliny (3838 spośród 4756 chorych [81%]). U ponad 2/3 chorych (1349 spośród 1947 [69%]) przydzielonych do indukcyjnej chemioterapii uzyskano całkowitą lub częściową odpowiedź kliniczną. Chore poddane indukcyjnej chemioterapii częściej kwalifikowano do zabiegu oszczędzającego pierś (1504 spośród 2320 chorych [65%] otrzymujących indukcyjną chemioterapię vs 1135 spośród 2318 chorych [49%] otrzymujących uzupełniającą chemioterapię). Zastosowanie indukcyjnej chemioterapii było związane z wyższym udziałem miejscowych wznów w porównaniu do uzupełniającej chemioterapii. Udział miejscowych wznów po 15 latach wyniósł odpowiednio 21,4% i 15,9% wśród chorych poddanych indukcyjnej i uzupełniającej chemioterapii (5,5-procentowa różnica [95% CI 2,4–8,6]; wskaźnik ryzyka 1,37 [95% CI 1,17–1,61];  $p = 0,0001$ ). Nie zaobserwowano znamienych różnic w udziale odległych nawrotów (udział 15-letnich wznów miejscowych wyniósł odpowiednio 38,2% i 38,0% po indukcyjnej i uzupełniającej chemioterapii; wskaźnik ryzyka 1,02 [95% CI 0,92–1,14];  $p = 0,66$ ), umieralności z powodu raka piersi (34,4% vs 33,7%;

1,06 [0,95–1,18];  $p = 0,31$ ) ani w ogólnym ryzyku zgonu (40,9% vs 41,2%; 1,04 [0,94–1,15];  $p = 0,45$ ) pomiędzy poddanymi indukcyjnej i uzupełniającej chemioterapii.

**Wnioski.** U chorych z regresją guza po indukcyjnej chemioterapii stwierdzono wyższy udział miejscowych nawrotów po zabiegach oszczędzających pierś w porównaniu do chorych niepoddanych indukcyjnej chemioterapii i z guzami o tych samych wymiarach. Należy rozważyć zastosowanie np. znakowania guza przed rozpoczęciem chemioterapii, szczegółową ocenę patologiczną i napromienianie w celu obniżenia ryzyka wznów miejscowych po leczeniu oszczędzającym pierś u chorych poddanych indukcyjnej chemioterapii.

### Tisagenlecleucel in children and young adults with B-cell lymphoblastic leukemia

Maude SL, Laetsch TW, Buechner J i wsp.  
*N Engl J Med* 2018; 378: 439–448

W jednoośrodkowym badaniu fazy I–IIa zastosowanie tisa-genlecleucelu (leczenie z użyciem limfocytów T z modyfikowanym receptorem chimerycznym anty-CD19 [CAR-T]) u dzieci i młodych dorosłych chorych na nawrotową lub oporną B-komórkową ostrą białaczkę limfoblastyczną (ALL) wiązało się z wysokim udziałem całkowitych remisji i poważnymi, głównie odwracalnymi działaniami niepożądanymi.

**Metody.** W 25 ośrodkach przeprowadzono jednogrupowe międzynarodowe badanie oceniające skuteczność tisa-genlecleucelu u dzieci i młodych dorosłych chorych na B-komórkową ALL CD19+. Pierwotnym punktem końcowym był udział remisji całkowitych lub całkowitych z niepełną odnową hematologiczną w ciągu 3 miesięcy.

**Wyniki.** Zaplanowaną analizę skuteczności przeprowadzono u 75 chorych, którzy otrzymali wlew tisa-genlecleucelu. Udział remisji w ciągu 3 miesięcy wyniósł 81%. U żadnego z chorych, u których potwierdzono odpowiedź na leczenie, nie wykazano minimalnej choroby resztkowej w cytometrii przepływowej. Udziały 6-miesięcznego przeżycia wolnego od zdarzeń oraz całkowitego przeżycia wyniosły odpowiednio 73% (95% przedział ufności [CI] 60 do 82) i 90% (95% CI 81 do 95), a 12-miesięcznego 50% (95% CI, 35 do 64) i 76% (95% CI, 63 do 86). Mediana czasu trwania odpowiedzi nie została osiągnięta. Tisa-genlecleucel utrzymywał się we krwi przez 20 miesięcy. Działania niepożądane w stopniu 3. lub 4., ocenione jako podejrzane o związek z tisa-genlecleulem, wystąpiły u 73% chorych. Zespół uwalniania cytokin odnotowano u 77% chorych, spośród których 48% otrzymało tocylizumab. Zdarzenia neurologiczne obserwowano u 40% chorych i leczono je objawowo. Nie odnotowano obrzęku mózgu.

**Wnioski.** W międzynarodowym badaniu wykazano, że podanie pojedynczego wlewu tisa-genlecleucelu prowa-

dziło do długotrwałych remisji u dzieci i młodych dorosłych chorych na nawrotową lub oporną B-komórkową ALL — za cenę przejściowych, poważnych działań niepożądanych.

### Daratumumab plus bortezomib, melphalan, and prednisone for untreated myeloma

Mateos M-V, Dimopoulos MA, Cavo M i wsp.  
*N Engl J Med* 2018; 378: 518–528

Skojarzone leczenie bortezomibem, melfalanem i prednizonem jest standardem leczenia chorych na nowo rozpoznanego szpiczaka mnogiego, którzy nie kwalifikują się do autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych. Wykazano skuteczność daratumumabu w skojarzeniu ze standardowymi schematami chemioterapii u chorych na nawrotowego i opornego szpiczaka mnogiego.

**Metody.** W badaniu III fazy 706 chorych na nowo rozpoznanego szpiczaka mnogiego niekwalifikujących się do przeszczepienia komórek macierzystych przydzielono losowo do 9 cykli bortezomibu, melfalanu i prednizonu (grupa kontrolna) lub do 9 cykli bortezomibu, melfalanu i prednizonu z daratumumabem (grupa daratumumabu), stosowanymi do progresji. Pierwotnym punktem końcowym był czas wolny od progresji.

**Wyniki.** W analizie cząstkowej przeprowadzonej po medianie czasu obserwacji 16,5 miesiąca odsetek 18-miesięcznego czasu wolnego od progresji wyniósł 71,6% (95% przedział ufności [CI] 65,5 do 76,8) w grupie daratumumabu i 50,2% (95% CI 43,2 do 56,7) w grupie kontrolnej (współczynnik ryzyka progresji choroby lub zgonu 0,50; 95% CI 0,38 do 0,65;  $p < 0,001$ ). Całkowity udział odpowiedzi wyniósł 90,9% w grupie daratumumabu w porównaniu do 73,9% w grupie kontrolnej ( $p < 0,001$ ). Odsetek odpowiedzi całkowitej wyniósł 42,6% vs 24,4% ( $p < 0,001$ ). U 22,3% chorych otrzymujących daratumumab nie stwierdzono minimalnej choroby resztkowej (punkt odcięcia: 1 komórka nowotworowa/ $10^5$  leukocytów) w porównaniu do 6,2% chorych z grupy kontrolnej ( $p < 0,001$ ). Najczęściej obserwowanymi działaniami niepożądanymi w 3. lub 4. stopniu nasilenia były neutropenia (u 39,9% chorych w grupie daratumumabu i 38,7% — w grupie kontrolnej), małopłytkowość (odpowiednio u 34,4% i 37,6%) i niedokrwistość (odpowiednio u 15,9% i 19,8%). Udziały zakażeń w 3. lub 4. stopniu nasilenia wyniosły 23,1% w grupie daratumumabu i 14,7% w grupie kontrolnej; częstość przerwania leczenia z powodu zakażenia wyniosła odpowiednio 0,9% i 1,4%. Odczyny związane z wlewem daratumumabu wystąpiły u 27,7% chorych.

**Wnioski.** Zastosowanie daratumumabu w skojarzeniu z bortezomibem, melfalanem i prednizonem w grupie chorych na nowo rozpoznanego szpiczaka mnogiego, niekwalifikujących się do przeszczepienia komórek macierzystych, jest związane z niższym ryzykiem progresji lub zgonu w porów-

naniu do stosowania wspomnianego trójlekowego schematu bez dodatku daratumumabu. Po zastosowaniu schematu skojarzonego z daratumumabem częściej obserwowano zakażenia w 3. lub 4. stopniu nasilenia.

**Acalabrutynib in relapsed or refractory mantle cell lymphoma (ACE-LY-004): a single-arm, multicentre, phase 2 trial**

Wang M, Rule S, Zinzani PL i wsp.

*Lancet* 2018; 391: 659–667

Kinaza tyrozynowa Brutona stanowi klinicznie potwierdzony cel w chłoniakach z komórek płaszczka. Acalabrutynib (ACP-196) jest wysoce selektywnym, silnym inhibitorem kinazy tyrozynowej Brutona, stworzonym w celu zmniejszenia aktywności "poza celem".

**Metody.** W otwartym badaniu II fazy doustny acalabrutynib (100 mg 2 razy dziennie) stosowano u chorych na opornego lub nawrotowego chłoniaka z komórek płaszczka do progresji lub nieakceptowalnej toksyczności. Głównym punktem końcowej oceny był udział odpowiedzi oceniany wg klasyfikacji Lugano. Bezpieczeństwo oceniano u wszystkich chorych.

**Wyniki.** Od 12 marca 2015 do 5 stycznia 2016 roku do badania włączono 124 chorych na nawrotowego lub opornego na leczenie chłoniaka z komórek płaszczka. Wszyscy chorzy otrzymali leczenie. Mediana wieku wyniosła 68 lat. Chorzy

wcześniej otrzymali medianę 2 linii leczenia (IQR 1–2). Po medianie czasu obserwacji 15,2 miesiąca u 100 chorych (81%) stwierdzono odpowiedź na leczenie, w tym u 49 (40%) — odpowiedź całkowitą. Nie osiągnięto median czasu trwania odpowiedzi, czasu do progresji i czasu całkowitego przeżycia; 12-miesięczne udziały wyniosły odpowiednio 72% (95% CI 62–80), 67% (58–75) i 87% (79–92%). Najczęstszymi działaniami niepożądanymi, głównie 1. i 2. stopnia, były ból głowy (47 [38%]), biegunka (38 [31%]), zmęczenie (34 [27%]) i bóle mięśni (26 [21%]). Najczęstszymi działaniami niepożądanymi 3. lub wyższego stopnia były: neutropenia (13 [10%]), niedokrwistość (11 [9%]) i zapalenie płuc (6 [5%]). Nie stwierdzono migotania przedsionków; wystąpiło jedno krwawienie w stopniu 3. lub wyższym. Mediana czasu trwania leczenia wyniosła 13,8 miesiąca. Leczenie przerwano u 54 chorych (44%), głównie z powodu progresji (39 [31%]) i działań niepożądanych (7 [6%]).

**Wnioski.** Acalabrutynib wiązał się z wysokim udziałem trwałych odpowiedzi i korzystnym profilem bezpieczeństwa u chorych na nawrotowego lub opornego na leczenie chłoniaka z komórek płaszczka. Wyniki sugerują ważną rolę acalabrutynibu w leczeniu tej grupy chorych.

*Opracowali:*

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