

Association of aspirin with hepatocellular carcinoma and liver-related mortality

Simon T.G., Duberg A.S., Aleman S. i wsp.

N Engl J Med. 2020; 382: 1018–1028

W przypadku leczenia chorych na przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu B lub C potrzebne są dodatkowe informacje dotyczące długotrwałego wpływu małej dawki kwasu acetylosalicylowego (≤ 160 mg) na występowanie raka wątrobowokomórkowego, umieralność związaną z chorobami wątroby i krwawienie z przewodu pokarmowego.

Metody. W szwedzkich krajowych rejestrach znaleziono wszystkich dorosłych, u których od 2005 do 2015 roku rozpoznano przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu B lub C, niestosujących w przeszłości kwasu acetylosalicylowego (50 275 chorych). Chorzy, którzy zaczęli przyjmować kwas acetylosalicylowy w małej dawce (14 205 chorych), zostali znalezieni na podstawie pierwszych wypełnionych recept na 90 lub więcej kolejnych dawek kwasu acetylosalicylowego. Skonstruowano wskaźnik skłonności i zastosowano odwrotne prawdopodobieństwo ważenia leczenia, aby zrównoważyć podstawowe parametry pomiędzy grupami. Korzystając z modelu regresji Coxa, oszacowano ryzyko zachorowania na raka wątrobowokomórkowego i umieralności związanej z chorobami wątroby, uwzględniając występowanie innych zdarzeń.

Wyniki. Po obserwacji, której mediana wyniosła 7,9 roku, oszacowano skumulowaną zachorowalność na raka wątrobowokomórkowego na 4,0% wśród osób przyjmujących kwas acetylosalicylowy i 8,3% wśród osób, które go nie stosowały (różnica $-4,3$ punktów procentowych; 95% przedział ufności [confidence interval – CI] $-5,0$ do $-3,6$; skorygowany współczynnik ryzyka 0,69; 95% CI 0,62–0,76). Wydawało się, że ta odwrotna zależność ma związek z czasem trwania leczenia kwasem acetylosalicylowym. Skorygowane współczynniki ryzyka wyniosły odpowiednio: 0,90 (95% CI 0,76–1,06) wśród przyjmujących kwas acetylosalicylowy od roku do <3 lat, 0,66 (95% CI 0,56–0,78) wśród leczonych przez 3 do <5 lat i 0,57 (95% CI 0,42 do 0,70) wśród leczonych ≥ 5 lat w porównaniu z krótkotrwałym stosowaniem tego leku (od 3 miesięcy do <1 roku). Dziesięcioletnia umieralność związana z chorobami wątroby wyniosła 11,0% wśród przyjmujących kwas acetylosalicylowy i 17,9% wśród nieprzyjmujących tego leku (różnica 6,9 punktów procentowych [95% CI $-8,1$ – $5,7$]; skorygowany współczynnik ryzyka 0,73 [95% CI 0,67–0,81]), natomiast 10-letnie ryzyko krwawienia z przewodu pokarmowego nie różniło

się znacząco pomiędzy grupami i wyniosło odpowiednio 7,8% i 6,9% (różnica 0,9 punktu procentowego; 95% CI 0,6–2,4).

Wnioski. W ogólnokrajowym badaniu przeprowadzonym w Szwecji wśród chorych na przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby, przyjmowanie małej dawki kwasu acetylosalicylowego wiązało się ze znacznie mniejszym ryzykiem wystąpienia raka wątrobowokomórkowego i mniejszą umieralnością związaną z chorobami wątroby w porównaniu z jego nieprzyjmowaniem, bez znamiennej większego ryzyka krwawienia z przewodu pokarmowego.

MRI-targeted, systematic, and combined biopsy for prostate cancer diagnosis

Ahdoot M., Wilbur A.R., Reese S.E. i wsp.

N Engl J Med. 2020; 382: 917–928

Zastosowanie systematycznej biopsji gruczołu krokowego obejmującej 12 wycinków wiąże się z niedokładnością diagnostyczną, która przyczynia się zarówno do „nadrozpoznowania”, jak i „niedorozpoznowania” raka gruczołu krokowego. Biopsja wykonywana z wykorzystaniem rezonansu magnetycznego (MRI) może zmniejszać udział błędnych rozpoznań raka gruczołu krokowego u mężczyzn ze zmianami widocznymi w MRI.

Metody. Chorych z widocznymi w MRI zmianami w gruczole krokowym poddano zarówno biopsji z wykorzystaniem MRI, jak i systematycznej. Pierwszorzędownym punktem końcowym oceny było wykrycie raka w określonej grupie ryzyka (tj. wg stopni Gleasona): 1. stopnia – choroba klinicznie nieistotna; stopnia ≥ 2 – rak o korzystnym pośrednim ryzyku lub gorszym oraz stopnia ≥ 3 – rak o niekorzystnym pośrednim ryzyku lub gorszym. U chorych poddanych radykalnej prostatektomii porównywano wyniki biopsji z wynikiem badania histopatologicznego po zabiegu i odnotowywano podwyższenie lub obniżenie stopnia ryzyka. Drugorzędownymi punktami końcowymi oceny były: wykrycie nowotworów w grupie ryzyka ≥ 2 i grupie ryzyka ≥ 3 oraz zmiana grupy ryzyka po wykonaniu badania histopatologicznego po zabiegu operacyjnym.

Wyniki. Dwa tysiące stu trzech mężczyzn poddano biopsji przy użyciu obu metod (biopsja łączona). Wśród nich raka rozpoznano u 1312 (62,4%), a 404 (19,2%) poddano radykalnej prostatektomii. Udział raków wykrytych w biopsji z użyciem MRI był znacznie mniejszy w porównaniu z wykrytymi za pomocą systematycznej biopsji wśród chorych na nowotwory z 1. grupy ryzyka i znacznie większy w grupach 3.–5. ($p < 0,01$ dla wszystkich porównań). Połączona biopsja doprowadzi-

ła do rozpoznania raka dodatkowo u 208 mężczyzn (9,9%) niż w przypadku każdej z tych metod stosowanych osobno i wiązała się z przejściem do grupy wyższego ryzyka przez 458 mężczyzn (21,8%). Gdyby wykonano tylko biopsję z wykorzystaniem MRI, 8,8% klinicznie istotnych nowotworów (grupa stopnia ≥ 3) zostałoby błędnie zaklasyfikowanych. Wśród 404 mężczyzn, którzy zostali poddani radykalnej prostatektomii, połączona biopsja wiązała się z najmniejszym udziałem podwyższenia grupy ryzyka do 3. lub wyższego stopnia w badaniu histopatologicznym próbek pobranych podczas zabiegu operacyjnego (3,5%) w porównaniu z biopsją z wykorzystaniem MRI (8,7%) i biopsją systematyczną (16,8%).

Wnioski. Wśród chorych ze zmianami widocznymi w MRI połączona biopsja wiązała się z wykryciem większej liczby nowotworów gruczołu krokowego, jednak wykonanie wyłącznie biopsji celowanej przy użyciu MRI skutkowało niedoszacowaniem stopnia histologicznego niektórych nowotworów. Wśród chorych poddanych połączonej biopsji podwyższenie ryzyka do stopnia ≥ 3 w pooperacyjnej ocenie histopatologicznej zdarzało się znacznie rzadziej.

Systemic chemotherapy with or without cetuximab in patients with resectable colorectal liver metastasis (New EPOC): long-term results of a multicentre, randomised, controlled, phase 3 trial

Bridgewater J.A., Pugh S.A., Maishman T. i wsp.
Lancet Oncol. 2020;21: 398–411

Analiza przeprowadzona w trakcie wieloośrodkowego badania New EPOC wykazała znaczne skrócenie czasu wolnego od progresji u chorych z resekcyjnym przerzutem raka jelita grubego w obrębie wątroby, leczonych przy użyciu cetuksymabu w połączeniu z chemioterapią w porównaniu z chorymi poddawany wyłącznie chemioterapii. Celem niniejszej analizy była ocena czasu całkowitego przeżycia.

Metody. W wieloośrodkowym otwartym badaniu III fazy z grupą kontrolną dorosłych chorych (w wieku ≥ 18 lat) bez mutacji *KRAS* (kodony 12, 13 i 61) z resekcyjnymi lub granicznie resekcyjnymi przerzutami raka jelita grubego w wątrobie, w stanie sprawności 0–2 według WHO, przydzielano losowo (1:1) do leczenia przy użyciu chemioterapii z zastosowaniem cetuksymabu lub bez cetuksymabu, stosowanego przed i po usunięciu przerzutu z wątroby. Randomizację przeprowadzono centralnie i stratyfikowano według ośrodka, rokowania oraz wcześniejszego uzupełniającego leczenia z użyciem oksaliplatyny. Chemioterapia składała się z oksaliplatyny 85 mg/m² podawanej dożylnie przez 2 godziny, kwasu l-folinowego (stała dawka 175 mg podawana dożylnie przez 2 godziny) lub kwasu d, l-folinowego (stała dawka 350 mg podawana dożylnie przez 2 godziny) i fluorouracylu 400 mg/m² podawanego dożylnie w ciągu 5 minut, a następnie 46-godzinnego wlewu fluoro-

uracylu 2400 mg/m² powtarzanych co 2 tygodnie (schemat 1. – FOLFOX) lub z oksaliplatyny 130 mg/m² podawanej dożylnie w ciągu 2 godzin i doustnej kapecytyny 1000 mg/m² dwa razy dziennie w dniach 1.–14. powtarzanych co 3 tygodnie (schemat 2. – CAPOX). Chorzy, którzy otrzymali oksaliplatynę w leczeniu uzupełniającym, stosowali zamiast oksaliplatyny irynotekan w dawce 180 mg/m² podawany dożylnie przez 30 minut w połączeniu z fluorouracylem (schemat 3. – FOLFIRI). Cetuksymab podawano dożylnie w dawce 500 mg/m² co 2 tygodnie w schemacie 1. i 3. lub w dawce nasycającej 400 mg/m², a następnie co tydzień wlew 250 mg/m² w schemacie 2. Pierwotnym punktem końcowym był czas do progresji, a analizę tego parametru opublikowano wcześniej. Drugorzędowymi punktami końcowymi były: czas całkowitego przeżycia, odpowiedź przedoperacyjna, ocena doszczętności resekcji dokonana przez patmorfologa i bezpieczeństwo. Badanie przerwano na podstawie opinii Komitetu Sterującego. Badania, w dniu 1 listopada 2012 roku. Wszystkie analizy (z wyjątkiem bezpieczeństwa) przeprowadzono w grupie zgodnej z intencją leczenia. Analizy bezpieczeństwa obejmowały wszystkich chorych przydzielonych losowo do leczenia.

Wyniki. Od 26 lutego 2007 roku do 12 października 2012 roku 257 chorych przydzielono losowo do chemioterapii z cetuksymabem (n = 129) lub do wyłącznej chemioterapii (n = 128). Analiza została przeprowadzona zgodnie z protokołem, 5 lat po włączeniu ostatniego chorego, po obserwacji o medianie wynoszącej 66,7 miesiąca (IQR 58,0–77,5). Mediana czasu wolnego od progresji wyniosła 22,2 miesiąca (95% CI 18,3–26,8) w grupie poddanej wyłącznie chemioterapii i 15,5 miesiąca (13,8–19–0,0) w grupie poddanej chemioterapii w połączeniu z cetuksymabem (współczynnik ryzyka [HR] 1,17, 95% CI 0,87–1,56; p = 0,304). Mediana czasu całkowitego przeżycia wyniosła 81,0 miesiący (59 ± 6 do nieosiągnięcia) w grupie poddanej wyłącznie chemioterapii i 55,4 miesiąca (43,5–71,5) w grupie stosującej chemioterapię w połączeniu z cetuksymabem (HR 1,45, 1,02–2,55; p = 0,036). Nie stwierdzono znamiennych różnic pomiędzy grupami w uzyskanych odpowiedziach na leczenie przedoperacyjne ani w doszczętności resekcji. Pięć zgonów mogło być związanych z leczeniem (jeden w grupie poddanej wyłącznie chemioterapii i cztery w grupie poddanej chemioterapii w połączeniu z cetuksymabem). Najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami niepożądanymi 3.–4. stopnia były: zmniejszenie liczby neutrofilów (26 spośród 134 [19%] w grupie poddanej wyłącznie chemioterapii w porównaniu z 21 spośród 137 [15%] w grupie otrzymującej chemioterapię w połączeniu z cetuksymabem), biegunka (13 [10%] vs 14 [10%]), wysypka skórna (1 [1%] vs 22 [16%]), zdarzenia zakrzepowo-zatorowe (10 [7%] vs 11 [8%]), letarg (10 [7%] vs 9 [7%]), zapalenie błon śluzowych jamy ustnej (3 [2%] vs 14 [10%]), wymioty (7 [5%] vs 7 [5%]), neuropatia obwodowa (8 [6%] vs 5 [4%]) i ból (6 [4%] vs 6 [4%]).

Wnioski. Chociaż w niektórych badaniach łączne zastosowanie cetuksymabu i chemioterapii wydłużyło czas całkowitego prze-

życia chorych na nieoperacyjne rozlane nowotwory, to jego zastosowanie w okresie okołoperacyjnym u chorych zakwalifikowanych do zabiegu operacyjnego wiąże się ze znamienym skróceniem czasu całkowitego przeżycia. Nie należy stosować cetuksymabu w tej grupie chorych.

KTE-X19 CAR T-cell therapy in relapsed or refractory mantle-cell lymphoma

Wang M., Munoz J., Goy A. i wsp.

N Engl J Med. 2020; 382: 1331–1342

Chorzy na nawrotowego lub opornego na leczenie chłoniaka z komórek płaszczka, z progresją podczas lub po leczeniu inhibitorem kinazy tyrozynowej Brutona (BTK), mają złe rokowanie. KTE-X19, leczenie komórkami T chimerycznego receptora antygenowego CD19 (CAR), może być korzystne w tej grupie chorych.

Metody. W wieloośrodkowym badaniu II fazy oceniono skuteczność KTE-X19 u chorych na nawrotowego lub opornego na leczenie chłoniaka z komórek płaszczka, po otrzymaniu do pięciu wcześniejszych linii leczenia. Wszyscy chorzy musieli przejść wcześniej leczenie inhibitorem BTK. Chorych poddawano leukoferezie i opcjonalnemu leczeniu pomostowemu, a następnie kondycjonowaniu i pojedynczemu wlewowi KTE-X19 w dawce 2×10^6 komórek TCAR na kilogram masy ciała. Pierwszorzędownym punktem końcowym był udział chorych z obiektywną odpowiedzią (odpowiedź całkowita lub częściowa) ocenianą przez niezależny komitet ds. oceny radiologicznej zgodnie z klasyfikacją Lugano. Zgodnie z protokołem pierwotną analizę skuteczności należało przeprowadzić po leczeniu 60 chorych i 7-miesięcznej obserwacji.

Wyniki. Do badania włączono ogółem 74 chorych. KTE-X19 został wyprodukowany dla 71 chorych i podano go 68. W pierwotnej analizie skuteczności udział obiektywnych odpowiedzi wśród 60 chorych wyniósł 93% (95% przedział ufności [CI] 84–98), a całkowitych odpowiedzi – 67% (95% CI 53–78), a w analizie przeprowadzonej w grupie leczonej zgodnie z intencją leczenia (obejmującej wszystkich 74 chorych), odpowiednio 85% i 59%. Po obserwacji o medianie wynoszącej 12,3 miesiąca (zakres 7,0–32,3) 57% spośród 60 chorych w pierwotnej analizie skuteczności było w stanie remisji. Po 12 miesiącach szacowane przeżycie wolne od progresji i przeżycie całkowite wynosiły odpowiednio 61% i 83%. Częstymi zdarzeniami niepożądanymi stopnia 3. lub wyższego były cytopenie (u 94% chorych) i zakażenia (u 32%). Zespół uwalniania cytokin stopnia 3. lub wyższego oraz zdarzenia neurologiczne wystąpiły odpowiednio u 15% i 31% chorych; żaden nie był śmiertelny. Wystąpiły dwa zakażne zdarzenia niepożądane stopnia 5.

Wnioski. KTE-X19 indukował trwałe remisje u większości chorych z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem z komórek płaszczka. Leczenie doprowadziło do poważnych i zagrażających życiu działań toksycznych, które były zgodne ze zgłaszanymi podczas leczenia limfocytami T CAR.

Apixaban for the Treatment of Venous Thromboembolism Associated with Cancer

Agnelli G., Becattini C., Meyer G. i wsp.

N Engl J Med. 2020; 382: 1599–1607

Najnowsze wytyczne zalecają rozważenie zastosowania doustnego edoksabanu lub rywaroksabanu w leczeniu żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej u chorych na nowotwory. Jednak zalety tych doustnych środków są ograniczone, z uwagi na zwiększone ryzyko krwawienia związane z ich stosowaniem.

Metody. W międzynarodowym otwartym badaniu typu *non-inferiority*, z zaślepioną centralną oceną wyników, przydzielano losowo chorych na nowotwory, u których wystąpiła objawowa lub przypadkowa ostra zakrzepica żył głębokich bliższych lub zatorowość płucna, do otrzymywania doustnego apiksabanu (w dawce 10 mg 2 razy dziennie przez pierwsze 7 dni, a następnie 5 mg 2 razy dziennie) lub do otrzymywania podskórnej dalteparyny (w dawce 200 j. m. na kilogram masy ciała raz dziennie przez pierwszy miesiąc, a następnie 150 j. m. na kilogram raz dziennie). Leczenie prowadzono przez 6 miesięcy. Głównym punktem końcowym oceny był udział obiektywnie potwierdzonych nawrotów żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej w czasie badania. Głównym ocenianym działaniem niepożądanym związanym z bezpieczeństwem było poważne krwawienie.

Wyniki. Nawracająca żylna choroba zakrzepowo-zatorowa wystąpiła u 32 spośród 576 chorych (5,6%) w grupie leczonej apiksabanem oraz u 46 spośród 579 chorych (7,9%) w grupie leczonej dalteparyną (współczynnik ryzyka 0,63; 95% CI 0,37–1,07; $p < 0,001$ dla *non-inferiority*). Duże krwawienie wystąpiło u 22 chorych (3,8%) w grupie leczonej apiksabanem oraz u 23 chorych (4,0%) w grupie leczonej dalteparyną (współczynnik ryzyka 0,82; 95% CI 0,40–1,69; $p = 0,60$).

Wnioski. Doustny apiksaban nie był gorszy od podskórnej dalteparyny w leczeniu żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej związanej z nowotworem, jego zastosowanie nie wiązało się ze zwiększonym ryzykiem poważnego krwawienia.

Adjuvant chemotherapy in upper tract urothelial carcinoma (the POUT trial): a phase 3, open-label, randomised controlled trial

Birtle A., Johnson M., Chester J. i wsp.

Lancet. 2020; 395: 1268–1277

Raki z nabłonka górnych dróg moczowych (*upper tract urothelial cancer* – UTUC) są rzadkie i mają gorsze rokowanie w porównaniu z rakami pęcherza moczowego w takich samych stopniach zaawansowania. Nie istnieje międzynarodowy konsensus dotyczący korzyści z zastosowania uzupełniającej chemioterapii u chorych na UTUC po nefroureterektomii. Badanie POUT (chemioterapia okołoperacyjna w porównaniu z wyłączną obserwacją) miało na celu ocenę skuteczności chemioterapii zawierającej pochodne platyny u chorych na UTUC.

Metody. Przeprowadzono otwarte badanie III fazy z randomizacją i grupą kontrolną w 71 szpitalach w Wielkiej Brytanii. Chorych na UTUC po nefroureterektomii w stopniu zaawansowania pT2–4pN–M0 lub pT1–4N1–3M0 przydzielano losowo (1:1) do obserwacji lub czterech 21-dniowych cykli chemioterapii. Podawano dożylnie cisplatynę (70 mg/m²) lub karboplatinę (pole pod krzywą [AUC] 4,5 lub 5, tylko w przypadku filtracji kłębuszkowej <50 ml/min) w dniu 1. oraz gemcytabinę (1000 mg/m²) w dniach 1. i 8. Chemioterapię rozpoczynano w ciągu 90 dni od operacji. Obserwacja obejmowała standardowe oceny cystoskopowe, radiologiczne i kliniczne. Pierwszorzędownym punktem końcowym był czas wolny od choroby oceniany w grupie leczonej zgodnie z intencją leczenia za pomocą reguły zatrzymania Peto-Haybittle dla braku skuteczności. Zaplanowana wstępna analiza spełniła kryterium skuteczności wcześniejszego zamknięcia po włączeniu 261 chorych.

Wyniki. Od 19 czerwca 2012 roku do 8 listopada 2017 roku włączono do badania 261 chorych z 57 spośród 71 otwartych ośrodków badawczych. Do chemioterapii przydzielono 132 chorych, a 129 – poddano obserwacji. Jeden chory przydzielony do chemioterapii wycofał zgodę na wykorzystanie danych po randomizacji i został wyłączony z analiz. Uzupełniająca chemioterapia znacząco wydłużyła czas wolny od choroby (współczynnik ryzyka 0,45, 95% CI 0,30–0,68; p = 0,0001) przy medianie okresu obserwacji wynoszącej 30,3 miesiąca (IQR 18,3–47,5). Udziały 3-letnich przeżyć bez zdarzeń wyniosły 71% (95% CI 61–78) i 46% (36–56) odpowiednio wśród poddanych chemioterapii i obserwacji. U 55 spośród 126 chorych (44%), którzy rozpoczęli chemioterapię, wystąpiły ostre zdarzenia niepożądane związane z leczeniem stopnia 3. lub wyższego, zgodne z częstymi zdarzeniami występującymi po zastosowaniu tego schematu chemioterapii. U 5 spośród 129 chorych (4%) poddanych wyłącznie obserwacji wystąpiły ostre zdarzenia niepożądane stopnia 3. lub gorsze. Nie zgłoszono zgonów związanych z leczeniem.

Wnioski. Uzupełniająca chemioterapia z użyciem gemcytabiny i pochodnej platyny rozpoczęta w ciągu 90 dni po nefroureterektomii znamienne wydłużyła czas wolny od choroby u chorych na miejscowo zaawansowanego UTUC. Uzupełniająca chemioterapię z udziałem pochodnych platyny należy uznać za nowy standard leczenia w tej grupie chorych.

Acalabrutynib with or without obinutuzumab versus chlorambucil and obinutuzumab for treatment-naive chronic lymphocytic leukaemia (ELEVATE-TN): a randomised, controlled, phase 3 trial

Sharman J.P., Egyed M., Jurczak W. i wsp.

Lancet. 2020; 395: 1278–1291

Acalabrutynib jest wybiórczym, kowalencyjnym inhibitorem kinazy tyrozynowej Brutona, aktywnym w przewlekłej bia-

łaczce limfatycznej. Porównano skuteczność acalabrutynibu stosowanego łącznie z obinutuzumabem lub bez niego, ze skutecznością chlorambucylu z obinutuzumabem u chorych na wcześniej nieleczoną przewlekłą białaczkę limfatyczną.

Metody. Globalne wieloośrodkowe otwarte badanie kliniczne III fazy ELEVATE-TN prowadzono w 142 ośrodkach w 18 krajach. Do badania włączano chorych na wcześniej nieleczoną przewlekłą białaczkę limfatyczną, w wieku 65 lat lub starszych, albo w wieku 18–65 lat z kliresem kreatyniny 30–69 ml/min (obliczonym na podstawie równania Cockcrofta-Gaulta) lub z wynikiem >6 w geriatrycznej skali oceniającej liczbę chorób towarzyszących (Cumulative Illness Rating Scale for Geriatrics). Dodatkowe kryteria obejmowały stan sprawności według ECOG ≤2 oraz odpowiednie parametry hematologiczne, wątrobowe i nerkowe. Kryterium wyłączenia stanowiła zaawansowana choroba sercowo-naczyniowa oraz leczenie warfaryną lub równoważnymi antagonistami witaminy K. Chorych przydzielano losowo (1:1:1) do przyjmowania acalabrutynibu i obinutuzumabu, leczenia wyłącznie acalabrutynibem lub obinutuzumabem w połączeniu z doustnym chlorambucylem. Leczenia podawano w 28-dniowych cyklach. Aby zmniejszyć ryzyko reakcji związanych z wlewem, 1. cykl acalabrutynibu podawano przed podaniem obinutuzumabu. Podawano doustnie acalabrutynib (100 mg) dwa razy dziennie do progresji choroby lub do wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności. W grupie leczonej acalabrutynibem w połączeniu z obinutuzumabem ten drugi lek podawano dożylnie w dniach: 1. (100 mg), 2. (900 mg), 8. (1000 mg) i 15. (1000 mg) 2. cyklu oraz w dniu 1. (1000 mg) cykli 3.–7. W grupie leczonej obinutuzumabem z chlorambucylem obinutuzumab podawano dożylnie w dniach: 1. (100 mg), 2. (900 mg), 8. (1000 mg) i 15. (1000 mg) 1. cyklu oraz w dniu 1. (1000 mg) cykli 2.–6. Doustny chlorambucyl (0,5 mg/kg) podawano w dniach 1. i 15. każdego cyklu przez 6 cykli. Pierwszorzędownym punktem końcowym był czas przeżycia wolnego od progresji wśród chorych leczonych w sposób skojarzony. Dopuszczono leczenie acalabrutynibem u chorych, u których doszło do progresji po leczeniu obinutuzumabem z chlorambucylem. Bezpieczeństwo oceniono u wszystkich chorych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leczenia. Rejestracja do badania została zakończona.

Wyniki. Od 14 września 2015 roku do 8 lutego 2017 roku włączono do badania 675 chorych, spośród których 140 chorych nie spełniało kryteriów włączenia, a 535 chorych przydzielono losowo do leczenia, w tym 179 do leczenia acalabrutynibem z obinutuzumabem, 179 do leczenia wyłącznie acalabrutynibem, a 177 chorych – do leczenia obinutuzumabem z chlorambucylem. Po obserwacji o medianie wynoszącej 28,3 miesiąca (IQR 25,6–33,1) mediana czasu wolnego od progresji była dłuższa wśród leczonych acalabrutynibem z obinutuzumabem oraz wyłącznie acalabrutynibem w porównaniu z leczonymi obinutuzumabem z chlorambucylem (mediana nie została osiągnięta wśród leczonych acalabrutynibem z obinutuzuma-

bem w porównaniu z 22,6 miesiąca wśród leczonych obinutuzumabem, współczynnik ryzyka [HR] 0,1; 95% CI 0,06–0,17, $p < 0,0001$; mediany nie osiągnięto wśród leczonych wyłącznie akalabrutynibem w porównaniu z 22,6 miesiąca wśród leczonych obinutuzumabem, 0,20; 0,13–0,3, $p < 0,0001$). Szacowany udział 24-miesięcznych przeżyć wolnych od progresji wyniósł 93% wśród leczonych akalabrutynibem z obinutuzumabem (95% CI 87–96%), 87% wśród leczonych wyłącznie akalabrutynibem (81–92%) oraz 47% wśród leczonych obinutuzumabem z chlorambucylem (39–55%). Najczęstszym zdarzeniem niepożądanym 3. lub wyższego stopnia we wszystkich grupach była neutropenia (53 spośród 178 chorych [30%] wśród leczonych akalabrutynibem z obinutuzumabem, 17 spośród 179 chorych [10%] wśród leczonych wyłącznie akalabrutynibu i 70 spośród 169 chorych [41%] wśród leczonych obinutuzumabem z chlorambucylem). Reakcje związane z wlewem we wszystkich stopniach nasilenia występowały rzadziej wśród leczonych akalabrutynibem z obinutuzumabem (24 spośród 178 chorych [14%]) w porównaniu z leczonymi obinutuzumabem z chlorambucyl (67 spośród 169 chorych [40%]). Zakażenia 3. lub wyższego stopnia wystąpiły u 37 chorych (21%)

otrzymujących akalabrutynib z obinutuzumabem, 25 chorych (14%) otrzymujących wyłącznie akalabrutynib oraz u 14 chorych (8%) otrzymujących obinutuzumab z chlorambucylem. Zgony wystąpiły u ośmiu chorych (5%) otrzymujących akalabrutynib z obinutuzumabem, 12 chorych (7%) otrzymujących akalabrutynib i 15 chorych (9%) leczonych obinutuzumabem z chlorambucylem.

Wnioski. Akalabrutynib z obinutuzumabem lub bez niego wydłużył czas do progresji w porównaniu z leczeniem obinutuzumabem z chlorambucylem, zapewniając opcję leczenia bez chemioterapii z akceptowalnym profilem działań niepożądanych, który był zgodny z opisywanym w poprzednich badaniach. Akalabrutynib w skojarzeniu z obinutuzumabem lub w monoterapii stanowi nową opcję leczenia chorych na wcześniej nieleczoną objawową przewlekłą białaczkę limfocytową.

Opracowali:

Anna Kowalczyk

Ewa Szutowicz-Zielińska

Anna Wrona

Krzysztof Konopa