

Radical prostatectomy versus observation for localized prostate cancer

Wilt T, Brawer M, Jones K i wsp.

N Engl J Med 2012; 367: 203–213

Skuteczność zabiegu operacyjnego w porównaniu do obserwacji u chorych na raka gruczołu krokowego ograniczonego do narządu, rozpoznanego na podstawie oznaczenia PSA, nie jest ustalona.

Metody. Od listopada 1994 r. do stycznia 2002 r. 731 mężczyzn chorych na raka gruczołu krokowego (średnia wieku 67 lat, mediana stężenia PSA 7,8 ng/ml) przydzielono losowo do radykalnej prostatektomii lub obserwacji. Chorych obserwowano do stycznia 2010 roku. Pierwotnym wskaźnikiem końcowej oceny była ogólna umieralność, wtórnym — umieralność z powodu raka gruczołu krokowego.

Wyniki. Podczas 10-letniej obserwacji zmarło 171 spośród 364 chorych (47,0%) poddanych radykalnej prostatektomii w porównaniu do 183 spośród 367 chorych (49,9%) w grupie obserwowanej (współczynnik ryzyka 0,88; 95% przedział ufności [CI] 0,71 do 1,08; $p = 0,22$; obniżenie bezwzględnego ryzyka o 2,9 punktów procentowych). W grupie chorych poddanych radykalnej prostatektomii 21 chorych (5,8%) zmarło z powodu raka gruczołu krokowego lub zastosowanego leczenia w porównaniu do 31 chorych (8,4%) z grupy poddanej obserwacji (współczynnik ryzyka 0,63; 95% CI 0,36 do 1,09; $p = 0,09$; obniżenie bezwzględnego ryzyka o 2,6 punktów procentowych). Wpływ leczenia na całkowitą oraz zależną od raka gruczołu krokowego umieralność nie różnił się w zależności od wieku, rasy, dodatkowych obciążeń, stanu sprawności ocenianego przez chorych ani histologicznej charakterystyki guza. Przeprowadzenie radykalnej prostatektomii wiązało się ze zmniejszeniem ogólnej śmiertelności w grupie chorych ze stężeniem PSA > 10 ng/ml ($p = 0,04$ dla interakcji) oraz, być może, także w grupie chorych średniego i wysokiego ryzyka ($p = 0,07$ dla interakcji). Działania niepożądane w okresie 30 dni od zabiegu operacyjnego wystąpiły u 21,4% chorych, w tym doszło do 1 zgonu.

Wnioski. W grupie chorych na raka gruczołu krokowego ograniczonego do narządu, wykrytego na podstawie oznaczenia PSA, radykalna prostatektomia nie obniżyła znamiennej ogólnej i związanej z rakiem gruczołu krokowego umieralności w porównaniu do obserwacji obejmującej 12 lat. Bezwzględne różnice były poniżej 3 punktów procentowych.

Nomogram to predict the benefit of radiation for older patients with breast cancer treated with conservative surgery

Albert J, Liu D, Pan I i wsp.

J Clin Oncol 2012; 23: 2837–2843

Rola uzupełniającej radioterapii stosowanej po oszczędzającym zabiegu operacyjnym u chorych na raka piersi w podeszłym wieku jest kontrowersyjna. Wytyczne oparte na wynikach ostatnich badań klinicznych sugerują możliwość odstąpienia od uzupełniającej radioterapii w wyselekcjonowanej grupie chorych o korzystnym rokowaniu. Nie ustalono dotychczas, czy zalecenia te powinny znaleźć zastosowanie w populacji chorych w podeszłym wieku. Opracowano nomogram określający prawdopodobieństwo wieloletniego zachowania piersi w zależności od zastosowania uzupełniającej radioterapii.

Metody. W bazie *Surveillance, Epidemiology and End Results–Medicare* wzięto pod uwagę 16 092 kobiet w wieku od 66 do 79 lat poddanych oszczędzającemu zabiegowi w latach 1992–2002, z uwzględnieniem danych o zastosowaniu radioterapii i ewentualnej późniejszej mastektomii. Czas do mastektomii oszacowano metodą Kaplana-Meiera. Wpływ dodatkowych zmiennych na czas do mastektomii uwzględniono w modelach proporcjonalnego ryzyka Coxa. Nomogram opracowano dla oszacowania 5- i 10-letniego przeżycia wolnego od mastektomii (MFS), przy uwzględnieniu czynników ryzyka. Przeprowadzono walidację metodą *bootstrap*.

Wyniki. Po medianie czasu obserwacji wynoszącej 7,2 lat udziały całkowitych 5- i 10-letnich przeżyć wolnych od mastektomii wyniosły odpowiednio 98,1% (95% CI 97,8% do 98,3%) i 95,4% (95% CI 94,9% do 95,8%). W analizie wieloczynnikowej wiek, rasa, wielkość guza, stan receptora estrogenowego oraz zastosowanie radioterapii okazały się czynnikami związanymi z rokowaniem i czasem do mastektomii oraz zostały uwzględnione w nomogramie. Do analizy włączono także stan zajęcia węzłów chłonnych, wpływający na decyzję o zastosowaniu radioterapii. Opracowany nomogram wykazał dużą dokładność w oszacowywaniu czasu wolnego od mastektomii, z indeksem konkordancji (skorygowanym o *bootstrap*) równym 0,66.

Wnioski. Omawiany nomogram stanowi użyteczne klinicznie narzędzie do oszacowania 5- i 10-letniego przeżycia wolnego od mastektomii w grupie chorych na wczesnego raka piersi w podeszłym wieku. Nomogram uwzględniający

dostępne kliniczno-patologiczne czynniki może się okazać pomocny w podejmowaniu zindywidualizowanych decyzji klinicznych na podstawie szacowanej potencjalnej korzyści z zastosowania radioterapii.

Combination anastrozole and fulvestrant in metastatic breast cancer

Mehta R, Barlow W, Albain K i wsp.
N Engl J Med 2012; 367: 435–444

Anastrozol, inhibitor aromatazy, hamuje syntezę estrogenów. Fulwestrant wiąże i przyspiesza degradację receptorów estrogenowych. Założono, że skojarzenie obu leków może być skuteczniejsze od anastrozolu stosowanego w monoterapii u chorych na rozlanego raka piersi z dodatnimi receptorami steroidowymi.

Metody. Chore na uprzednio nieleczonego rozlanego raka piersi, po menopauzie, przydzielono losowo, w stosunku 1:1 do stosowanego codziennie doustnie w dawce 1 mg anastrozolu (grupa 1.) z zaleceniem *crossover* do fulwestrantu po progresji lub anastrozolu w skojarzeniu z fulwestrantem (grupa 2.). Chore stratyfikowano w zależności od uprzedniego otrzymywania tamoksyfenu. Fulwestrant był podawany domięśniowo w dawce 500 mg 1. dnia, następnie w dawce 250 mg dnia 14. i 28., a potem co miesiąc. Pierwotnym punktem końcowej oceny był czas wolny od progresji, a wtórnym — czas całkowitego przeżycia.

Wyniki. Mediana czasu wolnego od progresji wyniosła 13,5 miesiąca w grupie 1. oraz 15,0 miesięcy w grupie 2. (współczynnik ryzyka progresji lub zgonu dla skojarzonej hormonoterapii wyniósł 0,80; 95% przedział ufności [CI] 0,68 do 0,94; $p = 0,007$ w teście log-rank). Skojarzone leczenie było skuteczniejsze od stosowanego w monoterapii anastrozolu we wszystkich podgrupach chorych. Czas całkowitego przeżycia był także dłuższy w grupie chorych otrzymujących skojarzoną hormonoterapię (mediana 41,3 miesiąca w grupie 1. i 47,7 miesiąca w grupie 2.; współczynnik ryzyka zgonu wyniósł 0,81; 95% CI 0,65 do 1,00; $p = 0,05$ w teście log-rank) pomimo *crossover* 41% chorych z grupy 1. do fulwestrantu po potwierdzeniu progresji. W grupie 2. odnotowano 3 zgony, które potencjalnie mogły się wiązać z zastosowanym leczeniem. Udział niepożądanych działań w stopniu nasilenia ≥ 3 nie różnił się zmiennie pomiędzy grupami.

Wnioski. W leczeniu rozlanego raka piersi z dodatnimi receptorami steroidowymi skojarzenie anastrozolu z fulwestrantem okazało się skuteczniejsze od zastosowania anastrozolu w monoterapii lub sekwencyjnego leczenia anastrozolem i fulwestrantem pomimo stosowania dawki fulwestrantu niższej od standardowo zalecanej.

First-line erlotinib followed by second-line cisplatin-gemcitabine chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer: the TORCH randomized trial

Gridelli C, Ciardiello F, Gallo C i wsp.
J Clin Oncol 2012; 24: 3002–3011

Erlotynib wydłuża czas przeżycia w niewyselekcjonowanej grupie chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca, którzy nie kwalifikują się do dalszej chemioterapii, a 2 badania II fazy sugerowały, że lek ten mógłby być alternatywą dla chemioterapii w pierwszej linii leczenia. W badaniu III fazy z losowym doбором chorych oceniono skuteczność erlotynibu w pierwszej linii ze stosowaną po progresji chemioterapią z użyciem cisplatyny i gemcytabiny w porównaniu do standardowej, odwrotnej sekwencji leczenia.

Metody. Do udziału w badaniu kwalifikowano chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca w stopniu zaawansowania klinicznego IIIB (z wysiękiem opłucnowym lub przerzutami do węzłów nadobojczykowych) lub IV, w dobrym stanie ogólnym (PS 0–1). Zaplanowano włączenie 900 chorych dla osiągnięcia górnej granicy 95% przedziału ufności (CI) dla współczynnika ryzyka zgonu (HR) równej 1,25, 80% mocy jednostronnego testu ($\alpha = 0,025$) i przeprowadzenia 2 pośrednich analiz.

Wyniki. W pierwszej planowej analizie, przeprowadzonej w trakcie badania po wystąpieniu połowy zdarzeń, granica *inferiority* została przekroczona i niezależna komisja monitorująca dane zaleciła wcześniejsze zakończenie badania. Do leczenia przydzielono losowo 760 chorych (mediana wieku 62 lata, zakres 27–81 lat). Do 1 czerwca 2011 roku mediana czasu obserwacji wyniosła 24,3 miesiąca. W tym czasie stwierdzono 536 zgonów (263 w ramieniu standardowym i 273 w ramieniu badanym). Mediana czasu całkowitego przeżycia wyniosła 11,6 miesiąca (95% przedział ufności [CI] 10,2 do 13,3 miesiąca) w ramieniu ze standardowym leczeniem i 8,7 miesiąca (95% CI, 7,4 do 10,5 miesiąca) w ramieniu badanym. Skorygowany współczynnik ryzyka zgonu w ramieniu badanym wyniósł 1,24 (95% CI 1,04 do 1,47). Obie grupy były homogenne pod względem płci, palenia papierosów, typu histologicznego i występowania mutacji *EGFR*.

Wnioski. Zastosowanie erlotynibu w pierwszej linii leczenia, a następnie, po progresji — cisplatyny z gemcytabiną w niewyselekcjonowanej populacji chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca wiązało się z krótszym czasem całkowitego przeżycia w porównaniu do standardowej sekwencji leczenia, tj. chemioterapii w pierwszej linii i erlotynibu w drugiej linii.

International, randomized, placebo-controlled, double-blind phase III study of motesanib plus carboplatin/paclitaxel in patients with advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer: MONET1

Scagliotti G, Vynnychenko I, Park K i wsp.
J Clin Oncol 2012; 30: 2829–2836

Oceniono wpływ motesanibu (doustnego selektywnego inhibitora 1., 2. i 3. receptora śródbłonkowego czynnika wzrostu, receptora płytkopochodnego czynnika wzrostu i Kit) w skojarzeniu z karboplatiną/paklitakselem na czas całkowitego przeżycia (OS) w porównaniu do wyłącznej chemioterapii w grupie chorych na niedrobnokomórkowego niepłaskonabłonkowego raka płuca (NSCLC) i w podgrupie chorych na gruczolakoraka.

Metody. Chorych na niedrobnokomórkowego niepłaskonabłonkowego raka płuca (w stopniu zaawansowania klinicznego IIIB/IV lub z nawrotem choroby, nie leczonych uprzednio systemowo) przydzielono losowo w stosunku 1:1 do 6 cykli karboplatyny (AUC 6) z paklitakselem (200 mg/m²) podawanych dożylnie co 3 tygodnie w skojarzeniu z motesanibem w dawce 125 mg (ramię A) lub placebo (ramię B) przyjmowanymi raz dziennie doustnie. Pierwotnym punktem końcowej oceny był OS. Wtórnymi punktami końcowej oceny były: czas wolny od progresji (PFS), udział obiektywnych odpowiedzi (ORR), działania niepożądane (AE) oraz zależność pomiędzy zmianami stężenia łozyskowego czynnika wzrostu (PLGF) a OS.

Wyniki. 1090 chorych na niepłaskonabłonkowego NSCLC przydzielono losowo do leczenia (ramiona A/B, n = 541/549), w tym 890 chorych na gruczolakoraka (n = 448/442). Mediana OS wyniosła 13,0 miesięcy w ramieniu A i 11,0 w ramieniu B (współczynnik ryzyka [HR] 0,90; 95% CI 0,78 do 1,04; p = 0,14). Mediana OS dla podgrupy chorych na gruczolakoraka wyniosła odpowiednio 13,5 i 11,0 miesięcy (HR 0,88; 95% CI 0,75 do 1,03; p = 0,11). W analizie opisowej (ramię A vs B), mediana PFS wyniosła 5,6 miesiąca w porównaniu do 5,4 miesiąca (p < 0,001); ORR wyniósł 40% w porównaniu do 26% (p < 0,001). Nie obserwowano związku pomiędzy zmianą stężenia PLGF i OS. Częstość występowania działań niepożądanych w stopniu \geq 3 (ramię A i B odpowiednio 73% i 59%) i działań niepożądanych 5. stopnia nasilenia (odpowiednio 14% i 9%) była wyższa w grupie chorych otrzymujących motesanib.

Wnioski. Motesanib dodany do schematu karboplatyna/paklitaxel nie wydłużył znacząco czasu całkowitego przeżycia w porównaniu do wyłącznej chemioterapii w grupie chorych na zaawansowanego niepłaskonabłonkowego niedrobnokomórkowego raka płuca ani w wyselekcjonowanej podgrupie chorych na raka gruczołowego.

Intermittent androgen suppression for rising PSA level after radiotherapy

Crook JM, O’Callaghan CJ, Duncan G i wsp.
N Engl J Med 2012; 367: 895–903

Przerywana blokada androgenowa u chorych ze wzrostem stężenia PSA po radioterapii może poprawiać jakość życia oraz opóźniać powstawanie hormonooporności. W badaniu z losowym doбором chorych typu *noninferiority* porównano czas całkowitego przeżycia chorych poddanych przerywanej i ciągłej blokady androgenowej.

Metody. Do badania włączono chorych na raka gruczołu krokowego ograniczonego do narządu ze stężeniem PSA > 3 ng/ml po ponad roku od radykalnej lub ratunkowej radioterapii. Przerywane leczenie prowadzono w 8-miesięcznych cyklach; okresy bez leczenia zależały od stężenia PSA. Pierwotnym punktem końcowej oceny był czas całkowitego przeżycia, a wtórnymi — jakość życia, czas do rozwoju hormonooporności oraz długość przerw w leczeniu.

Wyniki. Spośród 1386 chorych włączonych do badania 690 przydzielono losowo do przerywanego, a 696 do ciągłego leczenia. Mediana czasu obserwacji wyniosła 6,9 lat. Nie stwierdzono znamienych różnic pomiędzy grupami w występowaniu niepożądanych działań leczenia. Wśród osób poddanych przerywanej hormonoterapii stężenie testosteronu powróciło do wartości sprzed leczenia u 35% chorych, a do wartości sprzed włączenia do badania — u 79%. Przerywana hormonoterapia związana była z potencjalną korzyścią w zakresie ogólnego funkcjonowania: ustąpieniem zmęczenia, problemów z oddawaniem moczu, uderzeń gorąca, wzmocnieniem libido oraz erekcji. Stwierdzono 268 zgonów wśród poddanych przerywanej hormonoterapii oraz 256 wśród leczonych w sposób ciągły. Mediana całkowitego czasu przeżycia wyniosła 8,8 lat wśród leczonych z przerwami oraz 9,1 lat wśród leczonych w sposób ciągły (współczynnik ryzyka zgonu 1,02; 95% przedział ufności 0,86 do 1,21). Szacowany 7-letni skumulowany udział zgonów z przyczyn związanych z rakiem gruczołu krokowego wyniósł odpowiednio 18% i 15% (p = 0,24).

Wnioski. Przerywana blokada androgenowa nie wiązała się z krótszym czasem całkowitego przeżycia w porównaniu do ciągłej hormonoterapii, natomiast miała korzystny wpływ na niektóre wskaźniki jakości życia.

Quality-of-life effects of prostate-specific antigen screening

Heijnsdijk EAM, Wever EM, Auvinen A i wsp.
N Engl J Med 2012; 367: 595–605

Po 11 latach obserwacji w *European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer* (ERSPC) stwierdzono obniżenie umieralności z powodu raka gruczołu krokowego o 29%

wśród chorych poddanych badaniom przesiewowym przy użyciu PSA. Zakres niekorzystnego wpływu „overdiagnosis” oraz leczenia na jakość życia pozostaje jednak nieznany.

Na podstawie danych z ERSPC przeprowadzono *Microsimulation Screening Analysis* (MISCAN), aby przewidzieć liczbę rozpoznanych raków gruczołu krokowego, leczonych chorych, zgonów, uzyskanych dodatkowych lat życia uwzględniających jego jakość (*quality-adjusted life-years* QALYs) po wprowadzeniu badań przesiewowych PSA. Stworzono modele różnych strategii badań przesiewowych, oceny skuteczności oraz jakości życia.

Wyniki. Przewidziano, że w grupie 1000 mężczyzn w każdym wieku, obserwowanych przez całe życie, coroczne badania przesiewowe pomiędzy 55. a 69. rokiem życia pozwolą na uniknięcie 9 zgonów z powodu raka gruczołu krokowego (obniżenie o 28%), o 14 mniej chorych zostanie poddanych leczeniu paliatywnemu (obniżenie o 35%), a ogólny zysk wyniesie 73 lat życia (średnio 8,4 lat uniknięcia zgonu z powodu raka gruczołu krokowego). Liczba zyskanych QALYs wyniosła 56 (zakres — 21 do 97); obniżenie o 23% zyskanych dodatkowych lat, nie uwzględniających jakości życia. Aby zapobiec jednemu zgonowi z powodu raka gruczołu krokowego, badaniom przesiewowym powinno zostać poddanych 98 mężczyzn oraz powinno zostać wykrytych 5 raków. Poddanie badaniom przesiewowym wszystkich mężczyzn w wieku od 55 do 74 lat wiązałoby się ze zwiększeniem liczby zyskanych lat życia (82), ale z tą samą liczbą QALYs (56).

Wnioski. Korzyść z badań przesiewowych PSA została obniżona przez utratę QALYs w wyniku zdarzeń związanych z rozpoznaniem raka gruczołu krokowego. Konieczny jest dłuższy okres obserwacji danych z ERSPC oraz analiza jakości życia przed wprowadzeniem ewentualnych zaleceń dotyczących badań przesiewowych w kierunku raka gruczołu krokowego.

Treatment of older patients with mantle-cell lymphoma

Kluin-Nelemans HC, Hoster E, Hermine O i wsp.
N Engl J Med 2012; 367: 520–531

Rokowanie u starszych chorych na chłoniaka płaszczka jest złe. Chemoimmunoterapia pozwala na uzyskanie niewielkiego odsetka całkowitych remisji, a u większości chorych dochodzi do nawrotu choroby. Oceniono skuteczność schematów zawierających fludarabinę w uzyskiwaniu całkowitych remisji oraz podtrzymującego leczenia rytuksymabem w wydłużeniu remisji.

Metody. Chorych na chłoniaka płaszczka w wieku ≥ 60 lat w stopniu zaawansowania II-IV, którzy nie kwalifikowali się do wysokodawkowej chemioterapii, przydzielono losowo do 6 cykli rytuksymabu z fludarabiną i cyklofosfamidem (R-FC), podawanymi co 28 dni, lub do 8 cykli rytuksymabu z cyklofosfamidem, doksrubicyną, winkrystyną i prednizo-

nem (R-CHOP), podawanymi co 21 dni. Chorych z remisją poddawano kolejnej randomizacji i przydzielano do podtrzymującego leczenia rytuksymabem lub interferonem alfa, podawanymi do progresji.

Wyniki. Spośród 560 chorych włączonych do badania 532 włączono do analizy odpowiedzi przeprowadzonej zgodnie z intencją leczenia, a 485 do pierwotnej analizy odpowiedzi. Mediana wieku wyniosła 70 lat. Udziały całkowitych remisji były podobne dla R-FC i R-CHOP (odpowiednio 40% i 34%; $p = 0,10$), progresję stwierdzano częściej wśród leczonych R-FC (14% w porównaniu z 5% wśród leczonych R-CHOP). Czas całkowitego przeżycia był znacznie krótszy po leczeniu R-FC w porównaniu do R-CHOP (udział 4-letnich przeżyć 47% w porównaniu z 62%; $p = 0,005$); więcej chorych leczonych R-FC zmarło podczas pierwszej remisji (10% w porównaniu z 4%). Hematologiczne działania niepożądane były częstsze wśród leczonych R-FC oraz R-CHOP, ale częstość zakażeń 3. lub 4. stopnia była podobna (odpowiednio 17% i 14%). U 274 spośród 316 chorych przydzielonych do leczenia podtrzymującego rytuksymab obniżał ryzyko progresji lub zgonu o 45% (remisja po 4 latach 58% w porównaniu z 29% wśród leczonych interferonem alfa; współczynnik ryzyka progresji lub zgonu 0,55; 95%, przedział ufności 0,36 do 0,87; $p = 0,01$). Podtrzymujące leczenie rytuksymabem znacznie wydłużało czas całkowitego przeżycia chorych z remisją po R-CHOP (udział 4-letnich przeżyć 87% w porównaniu z 63% wśród leczonych interferonem alfa; $p = 0,005$).

Wnioski. Indukcyjne leczenie R-CHOP z podtrzymującym leczeniem rytuksymabem jest skuteczne u starszych chorych na chłoniaka płaszczka.

Temozolomide versus standard 6-week radiotherapy versus hypofractionated radiotherapy in patients older than 60 years with glioblastoma: the Nordic randomised, phase 3 trial

Malmström A, Grønberg BH, Marosi C i wsp.
Lancet Oncol 2012; 13: 916–926

Większość chorych na glejaka wielopostaciowego jest w wieku > 60 lat, a wytyczne leczenia są oparte na wynikach badań chorych w wieku do 70 lat. Przeprowadzono badanie z losowym doborem chorych oceniające optymalną metodę paliatywnego leczenia na glejaka w wieku powyżej 60 lat.

Metody. Do badania włączano chorych na nowo rozpoznanego glejaka mózgu w Austrii, Danii, Francji, Norwegii, Szwecji, Szwajcarii i Turcji. Stosowano komputerową randomizację i stratyfikację wg ośrodków. Chorych przydzielano losowo do leczenia temozolomidem (200 mg/m² w dniach 1–5 co 28 dni, do 6 cykli), do hipofrakcjonowanej radioterapii (34,0 Gy po 3,4 Gy przez 2 tygodnie) lub do standardowej

radioterapii (60,0 Gy w dawkach frakcyjnych po 2,0 Gy przez 6 tygodni). Chorzy oraz personel byli świadomi przydziału do jednego z ramion badania. Głównym wskaźnikiem końcowej oceny był czas całkowitego przeżycia. Analizy przeprowadzono zgodnie z intencją leczenia. Badanie zarejestrowano pod numerem ISRCTN81470623.

Wyniki. Spośród 342 chorych włączonych do badania 291 przydzielono losowo do 3 grup leczenia (temozolomid $n = 93$, hipofrakcjonowana radioterapia $n = 98$, standardowa radioterapia $n = 100$), 51 natomiast przydzielono do 2 grup leczenia (temozolomid $n = 26$, hipofrakcjonowana radioterapia $n = 25$). W grupie poddanej randomizacji do 3 grup mediana całkowitego czasu przeżycia była znamienne dłuższa wśród leczonych temozolomidem w porównaniu do standardowej radioterapii (8,3 miesiąca [95% CI 7,1–9,5; $n = 93$] w porównaniu do 6,0 miesiąca [95% CI 5,1–6,8; $n = 100$], współczynnik ryzyka [HR] 0,70; 95% CI 0,52–0,93, $p = 0,01$), ale nie w porównaniu do radioterapii hipofrakcjonowanej (7,5 miesiąca [6,5–8,6; $n = 98$], HR 0,85 [0,64–1,12], $p = 0,24$). Wśród chorych otrzymujących temozolomid lub hipofrakcjonowaną radioterapię ($n = 242$) czas całkowitego przeżycia był podobny (8,4 miesiąca [7,3–9,4; $n = 119$] w porównaniu z 7,4 miesiąca [6,4–8,4; $n = 123$]; HR 0,82, 95% CI 0,63–1,06; $p = 0,12$). Wśród chorych powyżej 70. roku życia czas przeżycia był dłuższy wśród poddanych leczeniu temozolomidem lub hipofrakcjonowanej radioterapii w porównaniu z poddanymi standardowej radioterapii (HR dla temozolomidu w porównaniu ze standardową radioterapią 0,35 [0,21–0,56], $p < 0,0001$; HR dla hipofrakcjonowanej w porównaniu ze standardową radioterapią 0,59 [95% CI 0,37–0,93], $p = 0,02$). Czas przeżycia chorych z metylacją promotora *MGMT* leczonych temozolomidem był znamienne dłuższy w porównaniu z chorymi bez metylacji promotora *MGMT* (9,7 miesiąca [95% CI 8,0–11,4] w porównaniu z 6,8 miesiąca [5,9–7,7]; HR 0,56 [95% CI 0,34–0,93], $p = 0,02$); nie stwierdzono takiej różnicy pomiędzy chorymi z metylacją i bez metylacji promotora *MGMT* poddanych radioterapii (HR 0,97 [95% CI 0,69–1,38]; $p = 0,81$). Zgodnie z oczekiwaniami najczęstszymi niepożądanymi działaniami 3. lub 4. stopnia w grupie leczonej temozolomidem były neutropenia ($n = 12$) i małopłytkowość ($n = 18$). Zakażenia 3–5 stopnia wśród wszystkich chorych przydzielonych losowo do leczenia wystąpiły u 18 chorych, 2 chorych zmarło z tego powodu (jeden w grupie leczonej temozolomidem oraz jeden w grupie poddanej standardowej radioterapii). Jeden chory z małopłytkowością 2. stopnia z grupy leczonej temozolomidem zmarł z powodu powikłań po zabiegu operacyjnym przeprowadzonym z powodu krwawienia z przewodu pokarmowego.

Wnioski. Standardowa radioterapia wiązała się z gorszymi wynikami leczenia, szczególnie wśród chorych powyżej 70. roku życia. Zarówno temozolomid, jak i hipofrakcjonowana radioterapia mogą stanowić standardowe opcje leczenia starszych chorych na glejaka wielopostaciowego mózgu. Metylacja promotora *MGMT* może być użytecznym markerem predykcijnym korzyści z leczenia temozolomidem.

Bortezomib induction and maintenance treatment in patients with newly diagnosed multiple myeloma: results of the randomized phase III HOVON-65/GMMG-HD4 trial

Sonneveld P, Schmidt-Wolf IG, van der Holt B i wsp.
J Clin Oncol 2012; 30: 2946–2955

Cel. Ocena wpływu bortezomibu zastosowanego w leczeniu indukcyjnym i podtrzymującym na czas przeżycia chorych na szpiczaka mnogiego (MM).

Chorzy i metody. 827 chorych na nowo rozpoznanego objawowego MM przydzielono losowo do indukcyjnego leczenia winkrystyną, doksorubicyną i deksametazonem (VAD) lub bortezomibem, doksorubicyną i deksametazonem (PAD), a następnie do melfalanu w wysokiej dawce i autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych. Leczenie podtrzymujące zawierało talidomid 50 mg (VAD) raz dziennie lub bortezomib 1,3 mg/m² (PAD) co 2 tygodnie przez 2 lata. W pierwotnej analizie oceniano czas wolny od progresji (PFS) z uwzględnieniem stopnia zaawansowania wg *International Staging System* (ISS).

Wyniki. Udział całkowitych remisji (CR), w tym prawie całkowitych, był większy po indukcji PAD (31% w porównaniu do 15%; $p < 0,001$) oraz po leczeniu podtrzymującym bortezomibem (49% w porównaniu z 34%; $p < 0,001$). Po medianie czasu obserwacji 41 miesiący PFS był dłuższy w ramieniu PAD (mediana 35 miesiący w porównaniu z 28 miesiącami; współczynnik ryzyka [HR] 0,75; 95% CI 0,62–0,90; $p = 0,002$). W wieloczynnikowej analizie czas całkowitego przeżycia (OS) był dłuższy w ramieniu PAD (HR 0,77; 95% CI 0,60–1,00; $p = 0,049$). Wśród chorych wysokiego ryzyka ze stężeniem kreatyniny > 2 mg/dl bortezomib znamienne wydłużał PFS z mediany 13 miesiący do 30 miesiący (HR 0,45; 95% CI 0,26–0,78; $p = 0,004$) oraz OS z mediany 21 miesiący do 54 miesiący (HR 0,33; 95% CI 0,16–0,65; $p < 0,001$). Korzyść obserwowano również wśród chorych z delecją 17p13 (mediana PFS 12 w porównaniu z 22 miesiącami; HR 0,47; 95% CI 0,26–0,86; $p = 0,01$; mediana OS 24 miesiący w porównaniu do nie osiągnięto po 54 miesiącach; HR 0,36; 95% CI 0,18–0,74; $p = 0,003$).

Wnioski. Bortezomib zastosowany w leczeniu indukcyjnym i podtrzymującym zwiększa udział CR oraz wydłuża PFS i OS.

Lenalidomide maintenance after stem-cell transplantation for multiple myeloma

Attal M, Lauwers-Cances W, Marit G i wsp.

N Engl J Med 2012; 366: 1782–1791

Wysokodawkowa chemioterapia z autologicznym przeszczepieniem komórek macierzystych krwi jest standardową metodą leczenia młodych chorych na szpiczaka mnogiego. Resztkowa choroba jest prawie zawsze obecna po przeszczepieniu i związana jest z nawrotem choroby. W badaniu III fazy z placebo w grupie kontrolnej oceniano skuteczność lenalidomidu w podtrzymującym leczeniu po przeszczepieniu komórek macierzystych.

Metody. 614 chorych powyżej 65. roku życia bez progresji po przeszczepieniu komórek macierzystych w pierwszej linii przydzielano losowo do leczenia lenalidomidem (10 mg dziennie przez 3 miesiące, a następnie w dawce zwiększonej do 15 mg przy dobrej tolerancji) lub placebo do nawrotu. Głównym wskaźnikiem końcowej oceny był czas do progresji.

Wyniki. Podtrzymujące leczenie lenalidomidem wydłużyło czas do progresji (41 miesięcy w porównaniu do 23 miesięcy w grupie placebo; współczynnik ryzyka 0,50; $p < 0,001$).

Korzyść obserwowano we wszystkich podgrupach chorych, niezależnie od stężenia β_2 -mikroglobuliny, profilu cytogenetycznego oraz odpowiedzi po przeszczepieniu komórek macierzystych. Po medianie czasu obserwacji 45 miesięcy $> 70\%$ chorych w obu grupach żyło nadal po 4 latach. Udziały obwodowej neuropatii 3. lub 4. stopnia były podobne w obu grupach. Inne pierwotne nowotwory wystąpiły u 3,1 na 100 pacjentolat w grupie leczonej lenalidomidem w porównaniu do 1,2 na 100 pacjentolat w grupie placebo ($p = 0,002$). Mediana przeżycia wolnego od zdarzeń (w tym wystąpienia innych pierwotnych nowotworów) była znamienne dłuższa wśród leczonych lenalidomidem (40 miesięcy w porównaniu do 23 miesięcy w grupie placebo; $p < 0,001$).

Wnioski. Podtrzymujące leczenie lenalidomidem po przeszczepieniu komórek macierzystych znamienne wydłużyło czas do progresji i czas wolny od zdarzeń wśród chorych na szpiczaka mnogiego. Cztery lata po randomizacji czas całkowitego przeżycia był podobny w obu grupach.

Opracowali:

Dr n. med. Anna Kowalczyk

Dr n. med. Ewa Szutowicz-Zielińska

Lek. Anna Wrona