

Fibulin-3 as a blood and effusion biomarker for pleural mesothelioma

Pass H, Levin S, Harbut M i wsp.

N Engl J Med 2012; 367: 1417–1427

Potrzebne są nowe biomarkery umożliwiające wykrycie międzybłoniaka opłucnej we wcześniejszym stadium zaawansowania oraz indywidualizację leczenia. Oceniono, czy stężenie fibuliny-3 w osoczu i wysięku opłucnowym spełnia kryteria czułości i swoistości wiarygodnego markera.

Metody. Mierzono stężenie fibuliny-3 w osoczu (92 chorych na międzybłoniaka opłucnej, 136 osób narażonych na azbest, 93 chorych z wysiękiem nie spowodowanym międzybłoniakiem, 43 zdrowych) oraz w płynie wysiękowym (74 chorych na międzybłoniaka opłucnej, 39 osób z nienowotworowymi wysiękami i 54 z nowotworowym wysiękiem, nie spowodowanym międzybłoniakiem). Przeprowadzono zaślepioną walidację. Wycinki z guza poddano analizie immunohistochemicznej na obecność fibuliny-3, a stężenie fibuliny-3 w osoczu i płynach wysiękowych było mierzone przy użyciu znakowanego enzymem immunosorbentu.

Wyniki. Nie wykazano zależności pomiędzy stężeniem fibuliny-3 a wiekiem, płcią, czasem trwania ekspozycji na azbest oraz nasileniem zmian radiologicznych. Stężenie fibuliny-3 w osoczu było znamienne wyższe w grupie chorych na międzybłoniaka opłucnej (105 ± 7 ng/ml w grupie z Detroit i 113 ± 8 ng/ml w grupie z Nowego Jorku) w porównaniu z osobami narażonymi na azbest bez rozpoznania międzybłoniaka (odpowiednio 14 ± 1 ng/ml i 24 ± 1 ng/ml; $p < 0,001$). Stężenie fibuliny-3 w płynie wysiękowym było znamienne wyższe w grupie chorych na międzybłoniaka opłucnej (694 ± 37 ng/ml w grupie z Detroit 636 ± 92 ng/ml w grupie z Nowego Jorku) w porównaniu z chorymi z wysiękiem nie spowodowanym międzybłoniakiem (212 ± 25 i 151 ± 23 ng/ml; $p < 0,001$). We wszystkich spośród 26 próbek zawierających komórki nowotworu uzyskano dodatni wynik barwienia na obecność fibuliny-3. W ogólnym porównaniu chorych z rozpoznaniem i bez rozpoznania międzybłoniaka opłucnej uzyskana na podstawie analizy statystycznej krzywa obrazująca stężenie fibuliny-3 wykazywała czułość 96,7% i swoistość 95,5%, z punktem odcięcia równym 52,8 ng/ml. Przy porównywaniu chorych na międzybłoniaka opłucnej we wczesnym stopniu zaawansowania z osobami narażonymi na ekspozycję na azbest czułość wyniosła 100%, a swoistość — 94,1%, z punktem odcięcia równym 46,0 ng/ml. Zaślepiona wali-

dacja wykazała AUC równe 0,87 w próbkach osocza 96 osób narażonych na ekspozycję na azbest w porównaniu z 48 chorymi na międzybłoniaka opłucnej.

Wnioski. Stężenie fibuliny-3 w osoczu pozwala potencjalnie rozróżnić zdrowe osoby ekspozowane na azbest od chorych na międzybłoniaka opłucnej. Stężenie fibuliny-3 w osoczu w połączeniu ze stężeniem oznaczanym w płynie wysiękowym może być pomocne w odróżnieniu wysięku w przebiegu międzybłoniaka opłucnej od innych złośliwych lub łagodnych wysięków.

Combined BRAF and MEK inhibition in melanoma with BRAF V600 mutations

Flaherty K, Infante J, Daud A i wsp.

N Engl J Med 2012; 367: 1694–1703

Oporność na leczenie inhibitorami kinazy BRAF jest związana z przekazywaniem sygnału szlakiem kinazy aktywowanej mitogenem (MAPK). Zaprojektowano badanie I i II fazy oceniające wyniki skojarzonego leczenia dabrafenibem, selektywnym inhibitorem BRAF, i trametynibem, selektywnym inhibitorem kinazy MAPK.

Metody. Do otwartego badania włączono 247 chorych na rozsiały czerniak z potwierdzoną mutacją BRAF V600. Badano farmakokinetyczną aktywność i bezpieczeństwo stosowanego doustnie dabrafenibu (75 lub 150 mg dwa razy dziennie) i trametynibu (1, 1,5 lub 2 mg dziennie) w grupie 85 chorych, a następnie przydzielono losowo 162 chorych do skojarzonego leczenia dabrafenibem (150 mg) w połączeniu z trametynibem (1 lub 2 mg) lub wyłącznego leczenia dabrafenibem. Pierwotnymi punktami końcowej oceny były wystąpienie płaskonabłonkowego raka skóry, czas do progresji i udział odpowiedzi. Wtórnymi punktami końcowej oceny były: czas całkowitego przeżycia oraz aktywność farmakokinetyczna.

Wyniki. Działania niepożądane ograniczające eskalację dawki występowały rzadko w grupie chorych otrzymujących dabrafenib w dawce 150 mg w skojarzeniu z trametynibem w dawce 2 mg (połączenie 150/2). Płaskonabłonkowy rak skóry wystąpił u 7% chorych otrzymujących połączenie 150/2 i u 19% chorych otrzymujących wyłącznie dabrafenib ($p = 0,09$). Gorączka występowała częściej u chorych otrzymujących oba leki (71% w porównaniu z 26%). Mediana czasu do progresji wyniosła 9,4 miesiąca w grupie otrzymującej połączenie 150/2 w porównaniu z 5,8 miesiąca

w grupie chorych poddanych wyłącznie leczeniu dabrafenibem (współczynnik ryzyka progresji lub zgonu 0,39; 95% przedział ufności 0,25 do 0,62; $p < 0,001$). Udział całkowitych i częściowych odpowiedzi wyniósł 76% w grupie chorych otrzymujących leczenie skojarzone (150/2) w porównaniu z 54% w grupie chorych poddanych monoterapii ($p = 0,03$).

Wnioski. Kojarzenie dabrafenibu z trametynibem okazało się bezpieczne przy podawaniu pełnych dawek stosowanych w monoterapii. Skojarzone leczenie wiązało się z wyższym udziałem gorączek, zaś udział proliferacyjnych zmian skórnych po zastosowaniu obu leków był niezamiennie niższy. Zaobserwowano znamienne wydłużenie czasu do progresji.

Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy

Scher H, Fizazi K, Saad F i wsp.

N Engl J Med 2012; 367: 1187–1197

Enzalutamid (MDV3100) oddziałuje na wielu poziomach szlaku sygnałowego zależnego od receptora androgenowego, który odgrywa główną rolę w pobudzaniu wzrostu raka gruczołu krokowego. Zbadano, czy zastosowanie enzalutamidu przedłuża czas przeżycia chorych na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego, poddanych uprzednio chemioterapii.

Metody. W podwójnie zaślepionym kontrolowanym placebo badaniu III fazy 1199 chorych na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego po chemioterapii poddano stratyfikacji według stanu sprawności (skala ECOG) oraz nasilenia dolegliwości bólowych. Chorych przydzielano losowo w stosunku 2:1 do podawanego doustnie enzalutamidu w dawce 160 mg/d (800 chorych) lub placebo (399 chorych). Pierwotnym punktem końcowej oceny był czas całkowitego przeżycia (OS).

Wyniki. Badanie przerwano po przeprowadzeniu planowej analizy po wystąpieniu 520 zgonów. Mediana OS wyniosła 18,4 miesiąca (95% przedział ufności [CI] 17,3 do granicy nieosiągniętej) w grupie otrzymującej enzalutamid w porównaniu z 13,6 miesiąca (95% CI 11,3 do 15,8) w grupie placebo (współczynnik ryzyka zgonu w grupie otrzymującej enzalutamid 0,63; 95% CI 0,53 do 0,75; $p < 0,001$). Większą skuteczność enzalutamidu wykazano we wszystkich wtórnych punktach końcowej oceny: udziału chorych z obniżeniem stężenia PSA o $\geq 50\%$ (54% w porównaniu z 2%, $p < 0,001$), udziału odpowiedzi w tkankach miękkich (29% w porównaniu z 4%, $p < 0,001$), udziału odpowiedzi wpływającego na jakość życia (43% w porównaniu z 18%, $p < 0,001$), czasu do biochemicznej progresji (8,3 w porównaniu z 3,0 miesięcy; współczynnik ryzyka 0,25; $p < 0,001$), czasu do radiologicznej progresji (8,3 w porównaniu z 2,9 miesiąca, współczynnik ryzyka 0,40, $p < 0,001$) i czasu do pierwszego zdarzenia kostnego (16,7 w porównaniu z 13,3 miesiąca, współczynnik

ryzyka 0,69, $p < 0,001$). Zmęczenie, biegunka i uderzenia gorąca występowały częściej w grupie chorych leczonych enzalutamidem. Drgawki wystąpiły u 5 chorych otrzymujących enzalutamid (0,6%).

Wnioski. Enzalutamid znamienne wydłuża czas przeżycia chorych na rozsianego, opornego na kastrację raka gruczołu krokowego, poddanych uprzednio chemioterapii.

Badanie zarejestrowano pod numerem NCT00974311.

Abiraterone acetate for treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer: final overall survival analysis of the COU-AA-301 randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study

Fizazi K, Scher H, Molina A i wsp.

Lancet Oncol 2012; 10: 983–992

W planowej analizie przeprowadzonej podczas podwójnie zaślepionego kontrolowanego placebo badania III fazy z randomizacją (COU-AA-301) octan abirateronu wydłużył czas całkowitego przeżycia chorych na rozsianego, opornego na kastrację raka gruczołu krokowego. Opublikowano wyniki ostatecznej analizy sprzed crossover z ramienia placebo do ramienia z octanem abirateronu (po wystąpieniu 775 spośród założonych wstępnie 797 zgonów).

Metody. Od 8 maja 2008 do 28 lipca 2009 roku do badania włączono 1195 chorych z 147 ośrodków w 13 krajach. Kryteria włączenia spełniali chorzy na rozsianego, opornego na kastrację raka gruczołu krokowego, z potwierdzoną progresją po zastosowaniu docetakselu. Chorych stratyfikowano według stanu sprawności (ECOG), najsilniejszego bólu w ciągu ostatnich 24 godzin (na podstawie formularza *Brief Pain Inventory-Short Form*), liczby uprzednio stosowanych schematów chemioterapii oraz rodzaju progresji. Chorych przydzielano losowo (w stosunku 2:1) z wykorzystaniem metody randomizacji blokowej poprzez interaktywny system odpowiedzi do octanu abirateronu (1000 mg raz dziennie doustnie) w skojarzeniu z prednizonem (5 mg dwa razy dziennie doustnie) lub placebo w skojarzeniu z prednizonem. Pierwotnym punktem końcowej oceny był czas całkowitego przeżycia, analizowany w populacji *intention-to-treat*. Badanie zarejestrowano na stronie *ClinicalTrials.gov* pod numerem NCT00091442.

Wyniki. Spośród 1195 chorych spełniających kryteria 797 przydzielono losowo do octanu abirateronu w skojarzeniu z prednizonem (grupa abirateronu), a 398 do placebo w skojarzeniu z prednizonem (grupa placebo). Po medianie czasu obserwacji wynoszącej 20,2 miesiąca (IQR 18,4–22,1), mediana czasu całkowitego przeżycia była dłuższa w grupie otrzymującej abirateron w porównaniu z placebo (15,8 miesiąca [95% CI 14,8–17,0] w porównaniu z 11,2 miesiąca [10,4–13,1]; współczynnik ryzyka [HR] 0,74, 95% CI 0,64–0,86; $p < 0,0001$). Mediana czasu do bioche-

micznej progresji (8,5 miesiąca, 95% CI 8,3–11,1 w grupie abirateronu w porównaniu z 6,6 miesiąca, 5,6–8,3 w grupie placebo, HR 0,63, 0,52–0,78, $p < 0,0001$), mediana czasu do radiologicznej progresji (5,6 miesiąca, **5,6–6,5 w porównaniu** z 3,6 miesiąca, 2,9–5,5, HR 0,66, 0,58–0,76, $p < 0,0001$), a udział chorych z odpowiedzią ocenianą na podstawie stężenia PSA (235 [29,5%] spośród 797 chorych w porównaniu z 22 [5,5%] spośród 398, $p < 0,0001$) był wyższy w grupie otrzymującej abirateron w porównaniu z placebo. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi w 3. i 4. stopniu nasilenia były: zmęczenie (72 [9%] spośród 791 chorych w grupie z abirateronem w porównaniu z 41 [10%] spośród 394 w grupie placebo), niedokrwistość (62 [8%] w porównaniu z 32 [8%]), ból pleców (56 [7%] w porównaniu z 40 [10%]) oraz ból kości (51 [6%] w porównaniu z 31 [8%]).

Wnioski. Wyniki ostatecznej analizy potwierdzają, że octan abirateronu znamienne wydłuża czas całkowitego przeżycia w grupie chorych na rozsiały, opornego na kastrację raka gruczołu krokowego, z progresją po wcześniejszym zastosowaniu docetakselu. Nie stwierdzono nowych działań niepożądanych podczas wydłużonego czasu obserwacji.

Patients' expectations about effects of chemotherapy for advanced cancer

Weeks JC, Catalano PJ, Cronin A i wsp.
N Engl J Med 2012; 367: 1616–1625

Zastosowanie chemioterapii w rozsiałym raku jelita grubego lub raku płuca może przedłużyć życie chorych o tydzień lub miesiące, natomiast uzyskanie trwałych wyleczeń jest niemożliwe.

Metody. Oceniono 1193 chorych uczestniczących w badaniu *Cancer Care Outcomes Research and Surveillance* (CANCORS), ogólnonarodowym, prospektywnym, kohortowym badaniu obserwacyjnym, którzy żyli 4 miesiące po ustaleniu rozpoznania oraz otrzymywali chemioterapię z powodu raka płuca lub jelita grubego w IV stopniu zaawansowania. Celem badania była ocena częstości oczekiwania chorych, że zostaną wyleczeni przy użyciu chemioterapii, oraz określenie czynników klinicznych, socjodemograficznych i związanych z systemem opieki zdrowotnej, wpływających na występowanie tych oczekiwań. Dane uzyskiwano z ankiet przeprowadzanych wśród chorych przez profesjonalnych ankietatorów oraz z dokumentacji medycznej.

Wyniki. Ogółem 69% chorych na raka płuca oraz 81% chorych na raka jelita grubego nie rozumiało, że chemioterapia nie wyleczy ich z raka. W analizie wieloczynnikowej częstość nieuzasadnionych przekonań o skuteczności chemioterapii była wyższa **wśród chorych na raka jelita grubego w porównaniu** z chorymi na raka płuca (iloraz szans 1,75; 95% przedział ufności 1,29 do 2,37). Wśród chorych ras innych

niż biała oraz Latynosów w porównaniu z chorymi rasy białej nie-Latynosów (iloraz szans dla Latynosów 2,82; 95% przedział ufności 1,51 do 5,27; iloraz szans dla rasy czarnej 2,93; 95% przedział ufności 1,80 do 4,78) oraz wśród chorych, którzy szczególnie dobrze oceniali swoje relacje z lekarzem prowadzącym, w porównaniu z tymi, którzy oceniali je gorzej (iloraz szans dla najlepszego w porównaniu do najgorszego tercyla 1,90; 95% przedział ufności 1,33 do 2,72). Poziom wykształcenia, sprawność funkcjonowania oraz rola chorego w podejmowaniu decyzji nie wpływały na występowanie nieuprawnionych przekonań na temat chemioterapii.

Wnioski. Wielu chorych otrzymujących chemioterapię z powodu nieuleczalnych nowotworów nie rozumie, że chemioterapia nie jest leczeniem radykalnym i niemożliwe jest uzyskanie wyleczenia. Fakt ten może w poważny sposób ograniczać ich zdolność do podejmowania świadomych decyzji dotyczących leczenia, które odzwierciedlałyby ich rzeczywiste preferencje. Lekarze mogliby uświadomić to pacjentom, jednak mogłoby się to wiązać ze zmniejszeniem zadowolenia chorego z lekarza.

Randomized trial of short-course radiotherapy versus long-course chemoradiation comparing rates of local recurrence in patients with T3 rectal cancer: Trans-Tasman Radiation Oncology Group trial 01.04

Ngan SY, Burmeister B, Fisher RJ i wsp.
J Clin Oncol 2012; 30: 3827–3833

Celem badania była ocena udziału miejscowych wznów u chorych na raka odbytnicy poddanych przedoperacyjnej, klasycznie frakcjonowanej radiochemioterapii (*long-course* — LC) lub hipofrakcjonowanej radioterapii (*short-course* — SC).

Metody. Do badania włączano chorych na gruczolowego raka odbytnicy zlokalizowanego do 12 cm od brzegu odbytu, u których na podstawie badań obrazowych USG lub MRI stwierdzono zaawansowanie cT3N0-2M0. Chorzy leczeni w ramieniu SC byli napromieniani dawką 5×5 Gy przez tydzień i operowani bezpośrednio po zakończeniu radioterapii, a następnie otrzymywali 6 cykli uzupełniającej chemioterapii. Grupa LC otrzymywała radioterapię w dawce całkowitej 50,4 Gy, po 1,8 Gy przez 5,5 tygodni z jednoczesnym wlewem 5-FU w dawce 225 mg/m² dziennie, zabieg operacyjny 4–6 tygodni po zakończeniu radioterapii oraz 4 cykle uzupełniającej chemioterapii.

Wyniki. Do badania włączono 326 chorych, do obu ramion badania przydzielono losowo po 163 osoby. Mediana czasu obserwacji wyniosła 5,9 lat (od 3 do 7,8 lat). Udział wznów miejscowych w ciągu 3 lat wyniósł 7,5% dla SC, natomiast 4,4% dla LC (różnica 3,1%; 95% przedział ufności 2,1 do 8,3; $p = 0,24$). Wśród chorych z guzami zlokalizowanymi

dystalnie (do 5 cm), u 6 spośród 48 chorych otrzymujących SC oraz u 1 spośród 31 leczonych LC wystąpiła wznowa miejscowa ($p = 0,21$). Odległe przerzuty w ciągu 5 lat po leczeniu wystąpiły u 27% chorych po SC i u 30% po LC ($\log$ - $\text{rank } p = 0,92$; współczynnik ryzyka [HR] 1,04; 95% przedział ufności, 0,69 do 1,56). Udział 5-letnich przeżyć dla radioterapii skróconej i długiej wyniósł odpowiednio 74% i 70% ($\log$ - $\text{rank } p = 0,62$; współczynnik ryzyka, 1,12; 95% przedział ufności, 0,76 do 1,67). Nie zaobserwowano znamiennych różnic w późnych odczynach (*Radiation Therapy Oncology Group/European Organisation for Research and Treatment of Cancer G3-4*: SC, 5,8%; LC, 8,2%; $p = 0,53$).

Wnioski. Udział wznów miejscowych w ciągu 3 lat po leczeniu nie różnił się pomiędzy grupami, przedział ufności wskazuje na brak klinicznie znamiennej różnicy lub niewielką różnicę na korzyść radiochemioterapii. Może ona być bardziej skuteczna w zmniejszaniu udziału wznów miejscowych u chorych na raka odbytnicy o dystalnej lokalizacji. Nie stwierdzono różnicy w udziale przerzutów odległych, przeżycia wolnego od nawrotu, przeżyć całkowitych oraz działań niepożądanych.

Postoperative radiotherapy after radical prostatectomy for high-risk prostate cancer: long-term results of a randomised controlled trial (EORTC trial 22911)

Bolla M, van Poppel H, Tombal B i wsp.
Lancet 2012; S0140-6736: 61253–61257

Celem niniejszej pracy była ocena odległych wyników pooperacyjnej radioterapii stosowanej bezpośrednio po zabiegu operacyjnym w porównaniu z obserwacją u chorych na raka gruczołu krokowego naciekającego poza granice narządu oraz potwierdzenie wcześniej wykazanego wydłużenia czasu do progresji w grupie chorych poddanych radioterapii.

Metody. Do randomizowanego kontrolowanego badania III fazy włączano chorych na uprzednio nieleczzonego raka gruczołu krokowego cT0-3, poniżej 75. roku życia, w stanie sprawności PS 0-1 wg WHO; badanie prowadzono w 37 ośrodkach w Europie. Chorzy spełniający kryteria włączenia do badania byli przydzielani losowo do pooperacyjnej radioterapii (konwencjonalna radioterapia 60 Gy/6 tygodni na obszar łoży po gruczole krokowym) lub do obserwacji do wystąpienia biochemicznej progresji (wzrost PSA $> 0,2 \mu\text{g/l}$ potwierdzony w 2 pomiarach odległych od siebie o 2 tygodnie). Pierwotnym celem badania była zgodna z intencją leczenia ocena czasu do progresji (test dwustronny $\alpha = 0,05$, z uwzględnieniem jednej analizy w trakcie trwania badania). Przeprowadzono analizy heterogeniczności.

Wyniki. 1005 chorych przydzielono losowo do obserwacji ($n = 503$) lub pooperacyjnej radioterapii ($n = 502$); media-

na czasu obserwacji wyniosła 10,6 lat (od 2 miesięcy do 16,6 lat). Pooperacyjna radioterapia znamienne wydłużyła czas do biochemicznej progresji w porównaniu z obserwacją (198 [39,4%] spośród 502 chorych w grupie napromienianej w porównaniu z 311 [61,8%] spośród 503 chorych w grupie obserwowanej miało progresję biochemiczną, kliniczną lub zmarło; HR 0,49 [95% CI 0,41–0,59]; $p < 0,0001$). Późne działania niepożądane występowały częściej wśród chorych napromienianych niż obserwowanych (10-letnia skumulowana częstość występowania 70,8% [66,6–75,0] w porównaniu z 59,7% [55,3–64,1]; $p = 0,001$).

Wnioski. Wyniki uzyskane po czasie obserwacji o medianie 10,6 lat wskazują, że konwencjonalna pooperacyjna radioterapia w porównaniu z obserwacją znamienne wydłuża czas do biochemicznej progresji oraz poprawia kontrolę miejscową, natomiast nie potwierdzono wykazanego uprzednio, po 5-letniej obserwacji, wydłużenia czasu do klinicznej progresji. Przeprowadzono dodatkowe analizy, z których wynika, że pooperacyjna radioterapia może wydłużyć czas do klinicznej progresji u chorych poniżej 70. roku życia, natomiast u chorych ≥ 70 lat może niekorzystnie wpływać na wyniki leczenia.

Cladribine, but not fludarabine, added to daunorubicin and cytarabine during induction prolongs survival of patients with acute myeloid leukemia: a multicenter, randomized phase III study

Holowiecki J, Grosicki S, Giebel S i wsp.
J Clin Oncol 2012; 30: 2441–2448

Celem badania była ocena wpływu dołączenia analogu puryny, kladrybiny lub fludarabiny do standardowego schematu indukcyjnego, na wyniki leczenia ostrej białaczki szpikowej (AML).

Chorzy i metody. 652 chorych na nieleczoną AML (mediana wieku 47 lat, zakres: 17–60 lat) przydzielano losowo do jednego z 3 schematów indukcyjnych: DA (daunorubicyna z cytarabiną), DAC (DA z kladrybiną) lub DAF (DA z fludarabiną). Leczenie po uzyskaniu remisji było takie samo we wszystkich grupach.

Wyniki. Udział całkowitych remisji był wyższy w grupie leczonej DAC w porównaniu z leczonymi DA (67,5% w porównaniu z 56%; $p = 0,01$) ze względu na obniżenie częstości występowania opornej choroby (21% w porównaniu z 34%; $p = 0,004$). Nie stwierdzono znamiennych różnic we wczesnych wynikach pomiędzy leczonymi DAF i DA. Udział 3-letnich całkowitych przeżyć był wyższy w ramieniu DAC ($45\% \pm 4\%$) w porównaniu z DA ($33\% \pm 4\%$; $p = 0,02$), udział przeżyć wolnych od choroby był porównywalny. Odległe wyniki nie różniły się znamienne pomiędzy grupami leczonymi DAF i DA. Stwierdzono korzyść w czasie przeżycia

w grupie leczonej DAC w porównaniu z DA wśród chorych ≥ 50 . roku życia ($p = 0,005$), chorych z wyjściową liczbą białych krwinek $> 50 \times 10^9/L$ ($p = 0,03$) oraz wśród chorych z niekorzystnym kariotypem ($p = 0,03$). Zastosowanie DAF wiązało się ze znamieną korzyścią u chorych z niekorzystnym kariotypem w porównaniu ze schematem DA ($p = 0,02$).

Wnioski. Dołączenie kladrybiny do standardowych schematów indukcyjnych wiąże się ze zwiększeniem udziału całkowitych remisji oraz wydłużeniem czasu przeżycia wśród chorych na AML.

Statin use and reduced cancer-related mortality

Nielsen SF, Nordestgaard BG, Bojesen SE.

N Engl J Med 2012; 367: 1792–1802

Zmniejszenie dostępności cholesterolu może ograniczać komórkową proliferację niezbędną do wzrostu nowotworu i powstawania przerzutów. Testowano hipotezę, że zastosowanie statyn przed rozpoznaniem nowotworu wiąże się z obniżeniem umieralności z powodu nowotworu.

Metody. Oceniano umieralność w populacji duńskich chorych, u których rozpoznano nowotwór w latach 1995–2007, obserwowanych do 31 grudnia 2009 roku. Wśród chorych ≥ 40 . roku życia 18 721 przyjmowało regularnie statyny przed rozpoznaniem nowotworu, a 277 204 nigdy nie stosowało statyn.

Wyniki. Współczynniki ryzyka (uwzględniające wiele czynników) wśród chorych otrzymujących statyny w porównaniu z osobami, które ich nie otrzymywały, wyniosły 0,85 (95% współczynnik ryzyka [CI] 0,83 do 0,87) dla zgonu ze wszystkich przyczyn oraz 0,85 (95% CI 0,82 do 0,87) dla zgonu z powodu nowotworu. Współczynniki ryzyka zgonu ze wszystkich przyczyn, uwzględniające dzienną dawkę statyny (średnia podtrzymująca dawka dzienna), wyniosły 0,82 (95% CI 0,81 do 0,85) dla dawki dziennej 0,01–0,75, 0,87 (95% CI 0,83 do 0,89) dla dawki dziennej 0,76 do 1,50 oraz 0,87 (95% CI 0,81 do 0,91) dla dawki $> 1,50$; współczynniki ryzyka zgonu z powodu nowotworu wyniosły odpowiednio 0,83 (95% CI 0,81 do 0,86), 0,87 (95% CI 0,83 do 0,91) oraz 0,87 (95% CI 0,81 do 0,92). Obserwowano obniżenie umieralności z powodu nowotworu wśród chorych na nowotwór otrzymujących statyny w porównaniu z chorymi, którzy ich nigdy nie otrzymywali, w każdym spośród 13 badanych typów nowotworów.

Wnioski. Zastosowanie statyn u chorych na nowotwór wiązało się z obniżeniem umieralności z powodu nowotworu. Wskazane jest przeprowadzenie badań oceniających zastosowanie statyn u chorych na nowotwory.

Trastuzumab emtansine for HER2-positive advanced breast cancer

Verma S, Miles D, Gianni L i wsp.

N Engl J Med 2012; 367: 1783–1791

Trastuzumab z emtansyną (T-DM1) jest przeciwciałem połączonym z lekiem, łączącym właściwości przeciwnowotworowe związane z blokowaniem HER2 z aktywnością cytotoksyczną leku blokującego mikrotubule DM1. Przeciwciało jest połączone stabilnym łącznikiem z lekiem cytotoksycznym.

Metody. Chorych na zaawansowanego HER2-dodatniego raka piersi, uprzednio leczonych trastuzumabem i taksoidami, przydzielano losowo do leczenia T-DM1 lub lapatynibu w połączeniu z kapecytabiną. Pierwotnym punktem końcowej oceny był czas do progresji (oceniany przez niezależną komisję), czas całkowitego przeżycia oraz bezpieczeństwo leczenia. Wtórny punktem końcowej oceny był czas do progresji (oceniany przez badaczy), udział objektywnych odpowiedzi oraz czas do progresji objawów. W trakcie badania przeprowadzono 2 planowe pośrednie analizy czasu całkowitego przeżycia.

Wyniki. Mediana czasu do progresji w niezależnej ocenie wynosząca 9,6 miesiąca wśród leczonych T-DM1 w porównaniu z 6,4 miesiąca wśród leczonych lapatynibem z kapecytabiną (współczynnik ryzyka progresji lub zgonu ze wszystkich przyczyn 0,65; 95% przedział ufności [CI], 0,55 do 0,77; $p < 0,001$) oraz mediana całkowitego czasu przeżycia w 2. analizie czasu przeżycia przekroczyły barierę zakończenia badania (30,9 miesiąca w porównaniu z 25,1 miesiąca; współczynnik ryzyka zgonu ze wszystkich przyczyn 0,68; 95% CI, 0,55 do 0,85; $p < 0,001$) wśród 991 chorych przydzielonych losowo do leczenia. Udział objektywnych odpowiedzi był wyższy wśród leczonych T-DM1 (43,6% w porównaniu do 30,8% leczonych lapatynibem z kapecytabiną; $p < 0,001$); wyniki dla wszystkich dodatkowych wskaźników były korzystniejsze dla T-DM1. Udziały niepożądanych działań 3. lub 4. stopnia były wyższe wśród leczonych lapatynibem z kapecytabiną w porównaniu z T-DM1 (57% w porównaniu z 41%). Małopłytkowość i podwyższone stężenie aminotransferaz występowały częściej wśród leczonych T-DM1, podczas gdy biegunka, nudności, wymioty oraz zespół ręka-stopa występowały częściej wśród leczonych lapatynibem z kapecytabiną.

Wnioski. T-DM1 znamiennie wydłuża czas do progresji i czas całkowitego przeżycia chorych na HER2-dodatniego raka piersi wcześniej leczonych trastuzumabem i taksoidami oraz ma mniej działań niepożądanych niż lapatynib z kapecytabiną.

Opracowali:

Dr n. med. Anna Kowalczyk

Dr n. med. Ewa Szutowicz-Zielińska

Lek. med. Anna Wrona