NOWOTWORY Journal of Oncology
2014, volume 64, number 4, 367–372
DOI: 10.5603/NJO.2014.0063
© Polskie Towarzystwo Onkologiczne
ISSN 0029–540X
www.nowotwory.viamedica.pl

Carboplatin plus paclitaxel once a week versus every 3 weeks in patients with advanced ovarian cancer (MITO-7): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 trial

Pignata S, Scambia G, Katsaros D i wsp.
Lancet Oncol 2014; 15: 396–405

Połączenie karboplatyny z paklitakselem, podawane co 3 tygodnie, stanowi standardowe leczenie 1. linii chorych na zaawansowanego raka jajnika. W japońskim badaniu III fazy zastosowanie paklitakselu podawanego co tydzień w połączeniu z karboplatyną podawaną co 3 tygodnie wydłużyło czas do progresji oraz czas całkowitego przeżycia. Celem badania była ocena, czy cotygodniowe podawanie karboplatyny z paklitakselem jest skuteczniejsze niż podawanie tych leków co 3 tygodnie.

Metody. Przeprowadzono wieloośrodkowe badanie III fazy w 67 ośrodkach we Włoszech oraz we Francji. Chore na raka jajnika w stopniu zaawansowania IC-IV wg FIGO, w stanie ogólnym ≤ 2 wg ECOG, które nie otrzymywały wcześniej chemioterapii, przydzielono losowo w stosunku 1:1 do 6 cykli karboplatyny (AUC 6 mg/ml/min) w połączeniu z paklitakselem (175 mg/m^2), podawanych co 3 tygodnie, lub do karboplatyny (AUC 2 mg/ml/min) w połączeniu z paklitakselem (60 mg/m^2), podawanej co tydzień przez 18 tygodni. Stosowano randomizację metodą komputerowej minimizacji, przeprowadzano stratyfikację wg ośrodka, obecności choroby resztkowej po zabiegu operacyjnym oraz stanu ogólnego. Badanie nie było zaślepione. Punktami końcowej oceny był czas do progresji oraz jakość życia (oceniana wg *Functional Assessment of Cancer Therapy Ovarian Trial Outcome Index* [FACT-O/TOI]). Analizę przeprowadzono wg zmodyfikowanej intencji leczenia. Przedstawiono ostateczne wyniki badania. Badanie zarejestrowano w *ClinicalTrials.gov* pod numerem NCT00660842.

Wyniki. Od 20 listopada 2008 do 1 marca 2012 do badania włączono 822 chore; 12 chorych wycofało zgodę przed randomizacją i zostały wyłączone z badania, 810 chorych włączono do analizy. 404 chore przydzielono do leczenia podawanego co 3 tygodnie, a 406 — do schematu cotygodniowego. Po medianie czasu obserwacji 22,3 miesiąca (IQR 16,2–30,9) wystąpiło 449 zdarzeń związanych z czasem do progresji. Mediana czasu do progresji wyniosła 17,3 miesiąca (95% CI 15,2–20,2) u chorych otrzymujących chemioterapię co 3 tygodnie w porównaniu z 18,3 miesiąca (16,8–20,9) u chorych otrzymujących chemioterapię co tydzień (współczynnik ryzyka 0,96, 95% CI 0,80–1,16; p = 0,66). Wyniki FACT-O/TOI różniły się znamiennie pomiędzy oboma schematami (interakcja *treatment-by-time* p < 0,0001); podczas chemioterapii podawanej co 3 tygodnie wyniki FACT-O/TOI pogarszały się z każdym cyklem (tydzień 1., 4. i 7.), a podczas leczenia cotygodniowego, po przejściowym pogorszeniu po 1. tygodniu, wyniki FACT-O/TOI pozostawały bez zmian. U chorych z grupy otrzymującej chemioterapię co tydzień rzadziej, w porównaniu z chemioterapią podawaną co 3 tygodnie, występowały: neutropenia 3. lub 4. stopnia [167 (42%) spośród 399 chorych w porównaniu z 200 (50%) spośród 400], gorączka neutropeniczna [2 (0,5%) w porównaniu z 11 (3%)], małopłytkowość 3. lub 4. stopnia [4 (1%) w porównaniu z 27 (7%)] oraz neuropatia w stopniu ≥ 2 [24 (6%) w porównaniu z 68 (17%)]. Wystąpiły 3 zgony związane z chemioterapią, 2 — w grupie leczonej co 3 tygodnie i 1 — w grupie leczonej co tydzień.

Wnioski. Cotygodniowe podawanie karboplatyny w połączeniu z paklitakselem może stanowić opcję leczenia 1. linii chorych na zaawansowanego raka jajnika.

Doxorubicin alone versus intensified doxorubicin plus ifosfamide for first-line treatment of advanced or metastatic soft-tissue sarcoma: a randomised controlled phase 3 trial

Judson I, Verweij J, Gelderblom H i wsp.
Lancet Oncol 2014; 15: 415–423

Nie ma skutecznego leczenia celowanego u chorych na większość mięsaków, a doksorubicyna i ifosfamid, stosowane w leczeniu mięsaków tkanek miękkich przez ponad 30 lat, nadal odgrywają ważną rolę. Nie jest jasne, czy doksorubicyna powinna być stosowana w monoterapii czy w połączeniu z ifosfamidem. Oceniono, czy zastosowanie intensyfikacji dawki doksorubicyny w połączeniu z ifosfamidem wydłuża czas przeżycia chorych na zaawansowane mięsaki tkanek miękkich w porównaniu z wyłączną doksorubicyną.

Metody. Przeprowadzono kontrolowane badanie III fazy (EORTC 62012) w 38 szpitalach w 10 krajach. Do badania włączono chorych na zaawansowanego nieoperacyjnego lub rozsianego mięsaka tkanek miękkich o wysokim stopniu złośliwości, w wieku 18–60 lat, w stopniu sprawności 0–1 wg WHO. Chorych przydzielono losowo (1:1) metodą minimizacji do leczenia doksorubicyną (75 mg/m^2 w dożylnym bolusie w dniu 1. lub w 72-godzinnym wlewie do-

żylnym) lub zintensyfikowaną doksorubicyną (75 mg/m^2; 25 mg/m^2/dzień w dniach 1.–3.) w połączeniu z ifosfamidem (10 g/m^2 przez 4 dni w połączeniu z mesną i pegfilgrastimem) w 1. linii leczenia. Chorych stratyfikowano wg ośrodka, stanu ogólnego (0 *vs* 1), wieku (< 50 *vs* ≥ 50 lat), obecności przerzutów do wątroby oraz stopnia złośliwości (2 *vs* 3). Chemioterapię podawano co 3 tygodnie do progresji lub nieakceptowalnej toksyczności, do 6 cykli leczenia. Pierwotnym punktem końcowej oceny był czas całkowitego przeżycia w populacji zgodnej z intencją leczenia. Badanie zarejestrowano w ClinicalTrials.gov pod numerem NCT00061984.

Wyniki. Od 30 kwietnia 2003 do 25 maja 2010 roku 228 chorych przydzielono losowo do leczenia doksorubicyną oraz 227 do leczenia doksorubicyną w połączeniu z ifosfamidem. Mediana czasu obserwacji wyniosła 56 miesięcy (IQR 31–77) w grupie leczonej wyłącznie doksorubicyną oraz 59 miesięcy (36–72) w grupie leczonej doksorubicyną z ifosfamidem. Nie stwierdzono znamiennej różnicy w czasie całkowitego przeżycia pomiędzy grupami [mediana czasu całkowitego przeżycia 12,8 miesiąca (95,5% CI 10,5–14,3) w grupie leczonej doksorubicyną *vs* 14,3 miesiąca (12,5–16,5) w grupie otrzymującej doksorubicynę z ifosfamidem; współczynnik ryzyka (HR) 0,83 (95,5% CI 0,67–1,03); stratyfikowany log-rank test p = 0,076]. Mediana czasu do progresji była znamiennie dłuższa w grupie leczonej doksorubicyną z ifosfamidem [7,4 miesiąca (95% CI 6,6–8,3)] w porównaniu z doksorubicyną [4,6 miesiąca (2,9–5,6); HR 0,74 (95% CI 0,60–0,90), stratyfikowany log-rank test p = 0,003]. Udział odpowiedzi na leczenie był wyższy wśród leczonych doksorubicyną w połączeniu z ifosfamidem w porównaniu z leczonymi wyłącznie doksorubicyną [60 spośród 227 (26%) chorych w porównaniu z 31 spośród 228 (14%); p < 0,0006]. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi 3. i 4. stopnia (występującymi częściej w grupie leczonej doksorubicyną z ifosfamidem w porównaniu z wyłączną doksorubicyną) były: leukopenia [97 spośród 224 (43%) chorych w porównaniu z 40 spośród 223 (18%) chorych], neutropenia [93 (42%) w porównaniu z 83 (37%)], gorączka neutropeniczna [103 (46%) w porównaniu z 30 (13%)], niedokrwistość [78 (35%) w porównaniu z 10 (5%)] oraz małopłytkowość [75 (33%) w porównaniu z 1 (< 1%)].

Wnioski. Wyniki niniejszego badania nie uzasadniają stosowania intensyfikacji dawki doksorubicyny w połączeniu z ifosfamidem w paliatywnym leczeniu zaawansowanych mięsaków tkanek miękkich, poza przypadkami, w których głównym celem jest uzyskanie zmniejszenia guza. Wyniki niniejszego badania mogą pomóc w indywidualizacji leczenia w tej grupie chorych.

Multitarget stool DNA testing for colorectal--cancer screening

Imperiale TF, Ransohoff DF, Itzkowitz SH
N Engl J Med 2014; 370: 1287–1297

W celu poprawy skuteczności skriningu raka jelita grubego potrzebne jest opracowanie nieinwazyjnego testu.

Metody. Porównano nieinwazyjne wieloparametryczne badanie kału z badaniem immunochemicznym (*fecal immunochemical test* — FIT) u osób ze średnim ryzykiem zachorowania na raka jelita grubego. Testem DNA oceniano ilościowo mutacje *KRAS*, zmiany w NDRG4 oraz metylację BMP3 i β-aktyny; test na krew utajoną wykonywano metodą immunochemiczną. Wynik obliczano, stosując algorytm logistycznej regresji; za dodatnie uznawano wartości powyżej 183. W badaniu immunochemicznym za dodatnie uznawano wyniki powyżej 100 ng hemoglobiny na mililitr buforu. Testy oceniano niezależnie od wyników kolonoskopii.

Wyniki. Spośród 9.989 uczestników, których wyniki można było interpretować, u 65 stwierdzono raka jelita grubego, natomiast u 757 (7,6%) wykryto w kolonoskopii zmiany przednowotworowe (zaawansowane gruczolaki, polipy ≥ 1 cm). Czułość w wykrywaniu raka jelita grubego oceniono na 92,3% dla testu DNA oraz na 73,8% dla FIT (p = 0,002). Czułość wykrywania zaawansowanych zmian przednowotworowych wyniosła dla testu DNA i FIT odpowiednio 42,4% oraz 23,8% (p < 0,001). Udział wykrytych polipów z dysplazją wysokiego stopnia wyniósł 69,2% dla testu DNA i 46,2% dla FIT, natomiast siedzących polipów ≥ 1 cm — odpowiednio 42,4% i 5,1%, (p < 0,001). Swoistość testu wyniosła 89,8% dla testu DNA i 96,4% dla FIT w grupie osób z ujemnym wynikiem kolonoskopii (p < 0,001). Wykrycie jednego raka wymagało wykonania kolonoskopii u 154, testu DNA u 166 i FIT u 208 osób.

Wnioski. Wśród osób bez objawów choroby ze średnim ryzykiem zachorowania na raka jelita grubego wieloparametryczne badanie kału pozwala wykryć więcej przypadków raka niż badanie immunochemiczne FIT, przy większej liczbie wyników fałszywie dodatnich.

Adenoma detection rate and risk of colorectal cancer and death

Corley DA, Jensen CD, Marks AR i wsp.
N Engl J Med 2014; 370: 1298–1306

Rekomendowaną miarą jakości kolonoskopii wykonywanej przez badającego jest liczba wykonanych badań przesiewowych przypadająca na wykrycie jednego gruczolaka,

jednak niewiele jest danych mówiących o wpływie tego parametru na ryzyko zachorowania na raka (zachorowania interwałowe) i zgonu.

Metody. Wykorzystując dane instytucji zapewniającej kompleksową opiekę medyczną, oceniono zależność pomiędzy liczbą wykrywanych gruczolaków a ryzykiem zachorowania na raka jelita grubego od 6 miesięcy do 10 lat po kolonoskopii oraz ryzyko zgonu z powodu nowotworu. Ryzyko oszacowano, stosując analizę regresji Coxa, uwzględniając dane demograficzne, wskazania do kolonoskopii oraz choroby współistniejące.

Wyniki. Oceniono 314 872 kolonoskopii wykonanych przez 136 gastroenterologów; udział wykrywanych gruczolaków wynosił od 7,4 do 52,5%. W czasie obserwacji wykryto 712 interwałowych zachorowań na gruczołowego raka jelita grubego, w tym 255 zaawansowanych nowotworów, oraz stwierdzono 147 zgonów z powodu nowotworów interwałowych. Nieskorygowane ryzyko raka interwałowego według kwintyli współczynników wykrywania gruczolaków wynosiło od najniższego do najwyższego odpowiednio: 9,8, 8,6, 8,0, 7,0 oraz 4,8 przypadków na 10 000 osobolat obserwacji. Wśród pacjentów lekarzy o współczynniku wykrywania gruczolaków w najwyższym kwintylu skorygowany współczynnik ryzyka wystąpienia raka interwałowego wyniósł 0,52 (95% przedział ufności 0,39 do 0,69), zaawansowanego raka interwałowego 0,43 (95% przedział ufności 0,29 do 0,64), a zgonu z powodu raka interwałowego — 0,38 (95% przedział ufności 0,22 do 0,65) w porównaniu z pacjentami lekarzy w najniższym kwintylu. Każdy wzrost wykrywalności gruczolaków o 1,0% był związany ze spadkiem ryzyka wystąpienia raka o 3,0% (współczynnik ryzyka 0,97, 95% przedział ufności 0,96 do 0,98).

Wnioski. Wyższa wykrywalność gruczolaków wiąże się z obniżeniem ryzyka zachorowania na raka interwałowego, zaawansowanego raka interwałowego oraz zgonu z powodu interwałowego raka jelita grubego.

Ceritinib in *ALK*-rearranged non-small-cell lung cancer

Shaw AT, Kim DW, Mehra R i wsp.
N Engl J Med 2014; 370: 1189–1197

Niedrobnokomórkowy rak płuca (NSCLC) z rearanżacją genu kinazy anaplastycznego chłoniaka (*anaplastic lymphoma kinase gene — ALK*) jest wrażliwy na leczenie inhibitorem ALK, kryzotynibem, ale nieuchronnie dochodzi do oporności na ten lek. Cerytynib (LDK378) jest nowym inhibitorem ALK, wykazującym większą aktywność przeciwnowotworową w porównaniu z kryzotynibem w badaniach przedklinicznych.

Metody. W badaniu I fazy podawano doustnie cerytynib w dawkach od 50 do 750 mg raz dziennie u chorych na zaawansowane nowotwory z zaburzeniami genu *ALK*. W rozszerzonej fazie badania chorzy otrzymywali najwyższą tolerowaną dawkę. Oceniano bezpieczeństwo, farmakokinetykę oraz aktywność przeciwnowotworową cerytynibu. W grupie chorych na NSCLC z progresją po leczeniu kryzotynibem wykonywano biopsję guza przed rozpoczęciem leczenia cerytynibem w celu oceny mutacji *ALK*, związanej z opornością na leczenie.

Wyniki. Do badania z eskalacją dawki włączono 59 chorych. Maksymalna tolerowana dawka cerytynibu wyniosła 750 mg raz dziennie; działaniami niepożądanymi ograniczającymi dawkę były: biegunka, wymioty, odwodnienie, podwyższone stężenie aminotransferaz oraz hipofosfatemia. Do rozszerzonej fazy badania włączono dodatkowych 71 chorych, łącznie leczono 130 chorych. Wśród 114 chorych na NSCLC, którzy otrzymywali przynajmniej 400 mg cerytynibu dziennie, udział całkowitych odpowiedzi wyniósł 58% [95% przedział ufności (CI) 48% do 67%]. Wśród 80 chorych wcześniej leczonych kryzotynibem udział odpowiedzi wyniósł 56% (95% CI 45% do 67%). Odpowiedzi występowały u chorych z różnymi mutacjami związanymi z opornością w obrębie *ALK* oraz u chorych bez wykrytych mutacji. Wśród chorych na NSCLC otrzymujących przynajmniej 400 mg cerytynibu dziennie mediana czasu do progresji wyniosła 7,0 miesiąca (95% CI 5,6 do 9,5).

Wnioski. Cerytynib był skuteczny w leczeniu chorych na zaawansowanego NSCLC z rearanżacją *ALK,* w tym u chorych z progresją po leczeniu kryzotynibem, niezależnie od mutacji *ALK* związanej z opornością.

Obinutuzumab plus chlorambucil in patients with CLL and coexisting conditions

Goede V, Fischer K, Busch R i wsp.
N Engl J Med 2014; 370: 1101–1110

Przeciwciało monoklonalne przeciw CD20 rytuksymab w połączeniu z chemioterapią wydłuża czas całkowitego przeżycia chorych na nieleczoną przewlekłą białaczkę limfatyczną (CLL) w dobrym stanie ogólnym, z wyjątkiem chorych ze współistniejącymi schorzeniami. Oceniono korzyść glikozylowanego przeciwciała typu 2, obinutuzumabu (znanego jako GA101) w porównaniu z rytuksymabem, w połączeniu z chlorambucylem u chorych na dotychczas nieleczoną CLL ze współistniejącymi schorzeniami.

Metody. 781 chorych na dotychczas nieleczoną CLL z wynikiem > 6 wg *Cumulative Illness Rating Scale* (CIRS; zakres 0 do 56, gdzie wyższe wyniki oznaczają gorszy stan zdrowia) lub z oszacowanym klirensem kreatyniny od 30 do 69 ml/min przydzielono losowo do leczenia chlorambucylem, obinutuzumabem z chlorambucylem lub rytuksymabem z chlorambucylem. Pierwotnym punktem końcowej oceny był oceniany przez badacza czas do progresji.

Wyniki. Mediana wieku wyniosła 73 lat, klirens kreatyniny 62 ml/min, a wynik CIRS 8 w chwili włączenia do badania. Leczenie obinutuzumabem w połączeniu z chlorambucylem lub rytuksymabem w połączeniu z chlorambucylem zwiększało udział odpowiedzi oraz wydłużało czas do progresji (mediana czasu do progresji 26,7 miesiąca wśród leczonych obinutuzumabem z chlorambucylem w porównaniu z 11,1 miesiąca wśród leczonych wyłącznie chlorambucylem; współczynnik ryzyka progresji lub zgonu 0,18; 95% przedział ufności (CI), 0,13 do 0,24; p < 0,001; oraz 16,3 miesiąca wśród leczonych rytuksymabem z chlorambucylem w porównaniu z 11,1 miesiąca wśród leczonych leczonych wyłącznie chlorambucylem; współczynnik ryzyka 0,44; 95% CI 0,34 do 0,57; p < 0,001 w porównaniu z leczeniem wyłącznie chlorambucylem. Leczenie obinutuzumabem z chlorambucylem wydłużało czas całkowitego przeżycia (współczynnik ryzyka zgonu 0,41; 95% CI 0,23 do 0,74; p = 0,002) w porównaniu z leczeniem wyłącznie chlorambucylem. Leczenie obinutuzumabem w połączeniu z chlorambucylem wydłużało czas do progresji (współczynnik ryzyka 0,39; 95% CI 0,31 do 0,49; p < 0,001), zwiększało udział całkowitych odpowiedzi (20,7% w porównaniu z 7,0%) oraz odpowiedzi molekularnych w porównaniu z leczeniem rytuksymabem w połączeniu z chlorambucylem. Działania niepożądane związane z wlewem oraz neutropenia występowały częściej wśród leczonych obinutuzumabem z chlorambucylem w porównaniu z leczonymi rytuksymabem w połączeniu z chlorambucylem, ale ryzyko zakażenia było podobne.
Wnioski. Połączenie przeciwciała anty-CD20 z chemioterapią poprawia wyniki leczenia chorych na CLL z chorobami towarzyszącymi. W tej grupie chorych obinutuzumab w połączeniu z chlorambucylem był bardziej skuteczny od rytuksymabu w połączeniu z chlorambucylem.

Idelalisib and rituximab in relapsed chronic lymphocytic leukemia

Furman RR, Sharman JP, Coutre SE i wsp.
N Engl J Med 2014; 370: 997–1007

Chorzy na przewlekłą białaczkę limfatyczną (CLL) z nawrotem choroby ze współistniejącymi chorobami towarzyszącymi często nie mogą otrzymać standardowej chemioterapii. W tej populacji potrzebne są skuteczne sposoby leczenia z akceptowalną toksycznością.
Metody. W wieloośrodkowym randomizowanym, podwójnie zaślepionym kontrolowanym placebo badaniu klinicznym III fazy oceniono skuteczność i bezpieczeństwo idelalyzybu, doustnego inhibitora izoformy delta kinazy 3-fosfatydyloinozytolu w połączeniu z rytuksymabem w porównaniu z rytuksymabem w połączeniu z placebo. 220 chorych z obniżoną funkcją nerek, z mielosupresją po wcześniejszym leczeniu lub z ciężkimi chorobami towarzyszącymi przydzielono losowo do leczenia rytuksymabem w połączeniu z idelalyzybem (w dawce 150 mg) lub placebo dwa razy dziennie. Pierwotnym punktem końcowej oceny był czas do progresji. Po pierwszej zaplanowanej analizie w trakcie badania, komisja oceniająca skuteczność i bezpieczeństwo leczenia zaleciła przerwanie badania ze względu na przytłaczającą skuteczność w ramieniu badanym.
Wnioski. Mediana czasu do progresji wyniosła 5,5 miesiąca w grupie placebo i nie została osiągnięta w grupie leczonej idelalyzybem (współczynnik ryzyka progresji lub zgonu w grupie leczonej idelalyzybem 0,15; p < 0,001). Udział całkowitych odpowiedzi (81% w porównaniu z 13%; iloraz szans 29,92; p < 0,001) oraz udział całkowitych przeżyć po 12 miesiącach (92% w porównaniu z 80%; współczynnik ryzyka zgonu 0,28; p = 0,02) były wyższe wśród otrzymujących idelalyzyb w porównaniu z placebo. Poważne działania niepożądane wystąpiły u 40% chorych otrzymujących idelalyzyb w połączeniu z rytuksymabem oraz 35% wśród otrzymujących placebo z rytuksymabem.
Wnioski. Połączenie idelalyzybu z rytuksymabem znamiennie wydłuża czas do progresji, udział odpowiedzi oraz czas całkowitego przeżycia chorych na CLL z nawrotem choroby, u których nie można zastosować chemioterapii, w porównaniu z rytuksymabem w połączeniu z placebo.

PI3Kδ inhibition by idelalisib in patients with relapsed indolent lymphoma

Gopal AK, Kahl BS, de Vos S i wsp.
N Engl J Med 2014; 370: 1008–1018

Kinaza 3-fosfatydyloinozytolu delta (PI3Kδ), poprzez receptor na limfocytach B oraz oddziaływanie z mikrośrodowiskiem, uczestniczy w przekazywaniu sygnałów stymulujących wzrost i przeżywalność klonów limfocytów B. W badaniu I fazy idelalyzyb, doustny selektywny inhibitor PI3Kδ, wykazał aktywność przeciwnowotworową w grupie chorych na chłoniaki nieziarnicze o niskim stopniu złośliwości, poddanych wcześniejszemu leczeniu.
Metody. W ramach otwartego badania II fazy z pojedynczą grupą 125 chorym na chłoniaki nieziarnicze o niskim stopniu złośliwości, nieodpowiadającym na leczenie rytuksymabem i związkiem alkilującym lub z nawrotem w okresie 6 miesięcy po wspomnianym leczeniu, podawano idelalyzyb (150 mg dwa razy dziennie) do progresji choroby lub rezygnacji chorego z udziału w badaniu. Pierwotnym punktem końcowym był udział całkowitych odpowiedzi. Wtórnymi punktami końcowymi były: czas trwania odpowiedzi, czas do progresji i bezpieczeństwo stosowanego leczenia.
Wyniki. Mediana wieku chorych wyniosła 64 lata (33–87). Mediana liczby linii leczenia wyniosła 4 (2–12). Do badania włączono chorych z następującymi podtypami nieziarniczych chłoniaków o niskim stopniu złośliwości: chłoniakiem

grudkowym (72 chorych), chłoniakiem z małych limfocytów B (28), chłoniakiem strefy brzeżnej (15) oraz chłoniakiem limfoplazmocytowym z towarzyszącą makroglobulinemią Waldenströma lub bez makroglobulinemii (10). Udział odpowiedzi wyniósł 57% (71 spośród 125 chorych), w tym 6% całkowitych. Mediana czasu do uzyskania odpowiedzi wyniosła 1,9 miesiąca, mediana czasu trwania odpowiedzi 12,5 miesiąca, a mediana czasu do progresji 11 miesięcy. Zbliżone udziały odpowiedzi obserwowano we wszystkich ocenianych podtypach chłoniaków nieziarniczych, choć liczebność niektórych grup była niewielka. Najczęściej obserwowanymi działaniami niepożądanymi w stopniu ≥ 3 były: neutropenia (27% chorych), podwyższenie aktywności transaminaz (13%), biegunka (13%) i zapalenie płuc (7%).
Wnioski. W powyższym badaniu wykazano aktywność przeciwnowotworową oraz akceptowalny profil toksyczności idelalyzybu w grupie chorych na nieziarnicze chłoniaki o niskim stopniu złośliwości.

Radical prostatectomy or watchful waiting in early prostate cancer

Bill-Axelson A, Holmberg L, Garmo H i wsp.
N Engl J Med 2014; 370: 932–942

Radykalna prostatektomia obniża umieralność chorych na miejscowo zaawansowanego raka gruczołu krokowego, jednak długotrwała korzyść z zastosowania tego sposobu leczenia pozostaje nieustalona.
Metody. W latach 1989–1999 do ścisłej obserwacji lub radykalnej prostatektomii przydzielono losowo 695 chorych na wczesnego raka gruczołu krokowego. Chorych obserwowano do 2012 roku. Pierwotnym punktem końcowej oceny badania *Scandinavian Prostate Cancer Group Study Number 4* (SPCG-4) były: zgon z jakiejkolwiek przyczyny, zgon z powodu raka gruczołu krokowego i ryzyko przerzutów. Wtórnym punktem końcowym było wdrożenie terapii antyandrogenowej.
Wyniki. Podczas 23,2 roku obserwacji zmarło 200 spośród 347 chorych w grupie poddanej prostatektomii oraz 247 spośród 348 chorych poddanych ścisłej obserwacji. 63 zgony w grupie poddanej prostatektomii oraz 99 w grupie obserwowanej spowodowane były rakiem gruczołu krokowego. Względne ryzyko wyniosło 0,56 [95% przedział ufności (CI) 0,41 do 0,77; p = 0,001], a bezwzględna różnica wyniosła 11,0 punktów procentowych (95% CI 4,5 do 17,5). Oszacowano, że 8 chorych należałoby poddać leczeniu, aby zapobiec jednemu zgonowi. Odnotowano jeden zgon w okresie pooperacyjnym. Terapia antyandrogenowa stosowana była rzadziej w grupie chorych poddawanych prostatektomii (różnica 25,0 punktów procentowych; 95% CI 17,7 do 32,3). Korzyść z prostatektomii mierzona obniżeniem ryzyka zgonu z powodu raka gruczołu krokowego była najwyższa w grupie chorych poniżej 65. roku życia (względne ryzyko 0,45) oraz chorych z grupy pośredniego ryzyka (względne ryzyko 0,38). Wykonanie radykalnej prostatektomii wiązało się ze zmniejszeniem ryzyka przerzutów w grupie starszych chorych (względne ryzyko 0,68; p = 0,04).
Wnioski. Po wydłużonym okresie obserwacji potwierdzono znaczące obniżenie umieralności w grupie chorych poddanych radykalnej prostatektomii. Liczba chorych, których należałoby poddać leczeniu, aby zapobiec jednemu zgonowi, obniżała się, gdy modyfikowano leczenie, uwzględniając wiek chorych w momencie rozpoznania, i stratyfikowano według grup ryzyka. W grupie poddanej ścisłej obserwacji większość chorych nie wymagała leczenia paliatywnego.

Role of radiotherapy to bulky disease in elderly patients with aggressive B-cell lymphoma

Held G, Murawski N, Ziepert M i wsp.
J Clin Oncol 2014; 32: 1112–1118

Standardem leczenia agresywnych chłoniaków z komórek B jest wielolekowa immunochemioterapia schematem R-CHOP (rytuksymab, cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizon). W prospektywnym badaniu klinicznym analizowano rolę uzupełniającej radioterapii na obszar rozległych zmian węzłowych (cecha *bulky)* oraz pozalimfatycznej lokalizacji choroby.
Metody. Porównano prospektywnie chorych z najskuteczniejszego ramienia badania RICOVER-60 [6×R-CHOP14+2R (R-CHOP podawany co 2 tygodnie oraz 2 dodatkowe podania rytuksymabu) z radioterapią (36 Gy) na obszary pierwotnie rozległych zmian węzłowych (*bulky* ≥ 7,5 cm) oraz obszary pozalimfatyczne choroby] z kohortą otrzymującą wyłączną immunochemioterapię (RICOVER-noRTh).
Wyniki. W badaniu RICOVER-noRTh po medianie czasu obserwacji 39 miesięcy, oceniono 164 spośród 166 chorych. W analizie wieloczynnikowej, przeprowadzonej zgodnie z intencją leczenia, uwzględniającej czynniki ryzyka wg Międzynarodowego Indeksu Prognostycznego (IPI) oraz wiek (> 70 lat), czas wolny od zdarzeń (EFS) w grupie chorych z cechą bulky był krótszy, gdy nie zastosowano uzupełniającej radioterapii [współczynnik ryzyka (HR) 2,1; 95% CI 1,3 do 3,5; p =0,005], z trendem do krótszego czasu do progresji (PFS; HR 1,8; 95% CI 1,0 do 3,3; P=0,058) i czasu całkowitego przeżycia (OS; HR 1,6; 95% CI 0,9 do 3,1; p = 0,127). W wieloczynnikowej analizie zgodnej z protokołem badania (11 chorych z RICOVER-noRTh wyłączono z badania z powodu zastosowania nieplanowanej radioterapii), współczynnik ryzyka (HR) wyniósł 2,7 (95% CI 1,3 do 5,9; p = 0,011) dla EFS, 4,4 (95% CI 1,8 do 10,6; p =0,001) dla PFS oraz 4,3 (95% CI 1,7 do 11,1; p = 0,002) dla OS w grupie chorych nie poddanych radioterapii.

Wnioski. W populacji starszych chorych na agresywne chłoniaki z komórek B zastosowanie uzupełniającej radioterapii na obszar rozległych zmian węzłowych niweluje znaczenie cechy *bulky* jako czynnika ryzyka i poprawia rokowanie. Potencjalna możliwość rezygnacji z radioterapii w grupie chorych z całkowitą remisją (metaboliczną) po immunochemioterapii musi być poddana analizie we właściwie zaprojektowanym, prospektywnym badaniu klinicznym.

Anastrozole for prevention of breast cancer in high-risk postmenopausal women (IBIS-II): an international, double-blind, randomised placebo-controlled trial

Cuzik J, Sestak I, Forbes J i wsp.
Lancet 2014; 383: 1041–1048

Zastosowanie inhibitorów aromatazy u chorych po menopauzie skutecznie zapobiega nawrotowi raka piersi oraz rozwojowi nowotworu drugiej piersi. Zbadano skuteczność i bezpieczeństwo zastosowania inhibitora aromatazy — anastrozolu w prewencji raka piersi w grupie kobiet wysokiego ryzyka po menopauzie.

Metody. Kobiety po menopauzie (w wieku 40–70 lat) z 18 krajów włączono w okresie od 2 lutego 2003 r. do 31 stycznia 2012 roku do międzynarodowego, podwójnie zaślepionego, kontrolowanego badania placebo z losowym doborem chorych. Kryterium włączenia stanowiło także zwiększone ryzyko zachorowania na raka piersi (oceniane na podstawie cech określonych w protokole). Kobiety przydzielano losowo (1:1) metodą centralnej komputerowej alokacji do 1 mg przyjmowanego doustnie anastrozolu lub placebo, podawanych codziennie przez 5 lat. Randomizacji dokonano metodą blokową (wielkość bloku 6, 8 lub 10), a stratyfikowano względem kraju. Pierwotnym punktem końcowym był histologicznie potwierdzony rak piersi (nowotwory inwazyjne lub nieinwazyjny rak przewodowy *in situ)*. Analizę przeprowadzono zgodnie z intencją leczenia.

Wyniki. 920 kobiet przydzielono losowo do anastrozolu, a 1 944 — do placebo. Po medianie czasu obserwacji 5 lat (IQR 3,0–7,1) rak piersi rozwinął się u 40 kobiet otrzymujących anastrozol (2%) i u 85 w grupie otrzymującej placebo (4%; iloraz ryzyka 0,47, 95% CI 0,32–0,68, $p < 0,0001$). Prognozowany skumulowany wskaźnik zachorowalności na wszystkie nowotwory piersi po 7 latach wyniósł 5,6% w grupie otrzymującej placebo i 2,8% w grupie kobiet otrzymujących anastrozol. Odnotowano 18 zgonów w grupie otrzymującej anastrozol i 17 — w grupie placebo. Nie wykazano swoistych przyczyn zgonu dla żadnej z grup ($p = 0,836$).

Wnioski. Anastrozol skutecznie zmniejsza zachorowalność na raka piersi w populacji kobiet po menopauzie, z grupy wysokiego ryzyka. Powyższe wyniki oraz fakt, że większość działań niepożądanych wynikających z hamowania aktywności aromatazy nie była związana z leczeniem, uzasadniają stosowanie anastrozolu w populacji kobiet po menopauzie z grupy wysokiego ryzyka.

Opracowali:
Dr n. med. Anna Kowalczyk
Dr n. med. Ewa Szutowicz
Lek. med. Anna Wrona
Dr n. med. Krzysztof Konopa