NOWOTWORY Journal of Oncology
2015, volume 65, number 4, 364–369
DOI: 10.5603/NJO.2015.0072
© Polskie Towarzystwo Onkologiczne
ISSN 0029–540X
www.nowotwory.viamedica.pl

Goserelin for ovarian protection during breast-cancer adjuvant chemotherapy

Moore H, Unger J, Phillips K i wsp.
N Engl J Med 2015; 372: 923–932

Częstym niepożądanym działaniem chemioterapii jest niewydolność jajników. Wyniki dotychczasowych badań nad ochronnym działaniem agonistów gonadoliberyn (GnRH) są sprzeczne i nie zawierają danych dotyczących płodności.
Metody. 257 chorych przed menopauzą operowanych z powodu hormonoujemnego raka piersi przydzielono losowo do standardowej chemioterapii z zastosowaniem agonisty GnRH — gosereliny lub do wyłącznej chemioterapii. Pierwotnym punktem końcowym był odsetek niewydolności jajników po 2 latach, określany jako nieobecność miesiączek w kolejnych 6 miesiącach i pomenopauzalne stężenie FSH. Dane porównano przy użyciu warunkowej regresji logistycznej. Wtórnymi punktami końcowymi były: płodność (donoszone ciąże), czas przeżycia wolny od choroby oraz czas całkowitego przeżycia.
Wyniki. 218 chorych spełniło kryteria włączenia. W grupie 135 chorych z pełnymi danymi dotyczącymi pierwotnego punktu końcowego udział niewydolności jajników wyniósł 8% wśród otrzymujących goserelinę w porównaniu z 22% w grupie otrzymujących wyłącznie chemioterapię (iloraz szans 0,30; 95% przedział ufności [CI], 0,09 do 0,97; dwustronny współczynnik p = 0,04). Ze względu na braki danych przeprowadzono analizy wrażliwości, których wyniki były spójne z głównymi oznaczeniami. Brakujące dane nie korelowały z przydziałem do grup leczenia ani z czynnikami stratyfikującymi: wiekiem i planowanym schematem chemioterapii. Spośród 218 ocenianych kobiet zaszło w ciążę 21% otrzymujących goserelinę i 11% poddanych wyłącznie chemioterapii (21% *vs* 11%, p = 0,03). W grupie chorych otrzymujących goserelinę dłuższy był czas przeżycia wolny od choroby (p = 0,04) i całkowity czas przeżycia (p = 0,05).
Wnioski. Podawanie gosereliny z chemioterapią może zmniejszyć ryzyko niewydolności jajników oraz ryzyko wczesnej menopauzy, a także wpływać ochronnie na płodność.

Breast-conserving surgery with or without irradiation in women aged 65 years or older with early breast cancer (PRIME II): a randomised controlled trial

Kunkler I, Williams L, Jack W i wsp.
Lancet Oncol 2015; 16: 266–273

Standardem leczenia chorych na wczesnego raka piersi w podeszłym wieku po zabiegu oszczędzającym pierś jest uzupełniające napromienianie całej piersi oraz hormonoterapia. Oceniono wpływ odstąpienia od uzupełniającej teleradioterapii na kontrolę miejscową w grupie chorych w podeszłym wieku o niskim ryzyku miejscowego nawrotu w ciągu 5 lat.
Metody. Od 16 kwietnia 2003 do 22 grudnia 2009 roku 1326 chorych na wczesnego raka piersi w wieku ≥ 65 lat z grupy niskiego ryzyka (z obecnością receptorów hormonalnych, bez przerzutów do pachowych węzłów chłonnych, T1–T2 < 3 cm średnicy, po radykalnym mikroskopowo zabiegu, w tym także chore z guzami w 3. stopniu histologicznej złośliwości lub z obecnością naciekania naczyń limfatycznych), poddanych zabiegowi oszczędzającemu pierś i hormonoterapii, włączono do badania III fazy z losowym doborem chorych. Chore przydzielano losowo, stratyfikując względem ośrodka leczącego, do radioterapii na obszar całej piersi (40–50 Gy w 15–25 frakcjach) lub do wyłącznej hormonoterapii. Pierwotnym punktem końcowym był udział wznów w leczonej piersi. Chore są w trakcie obserwacji, która zakończy się po upływie 10 lat od losowego przydziału ostatniej chorej. Analizę przeprowadzono zgodnie z intencją leczenia.
Wyniki. 658 chorych po zabiegu oszczędzającym pierś, otrzymujących hormonoterapię, przydzielono losowo do radioterapii na obszar całej piersi, a 668 - do wyłącznej obserwacji. Po medianie czasu obserwacji 5 lat (IQR 3,84–6,05) udział wznów w leczonej piersi wyniósł w grupie chorych poddanej radioterapii 1,3% (95% CI 0,2–2,3; n = 5) i 4,1% (2,4–5,7; n = 26) w grupie chorych poddanych obserwacji (p = 0,0002). Jednoczynnikowy współczynnik ryzyka wystąpienia wznowy w leczonej piersi wśród kobiet niepoddanych radioterapii wyniósł 5,19 (95% CI 1,99–13,52; p = 0,0007) w porównaniu z chorymi napromienianymi. Pomiędzy grupami nie odnotowano różnic w odsetku nawrotów regionalnych, przerzutów odległych, raków drugiej piersi lub nowych raków piersi. Udział 5-letnich całkowitych przeżyć wyniósł 93,9% (95% CI 91,8–96,0) w obu grupach (p = 0,34). Odnotowano 89 zgonów; 8 spośród 49 chorych

przydzielonych do radioterapii i 4 spośród 40 chorych z grupy niepoddanej radioterapii zmarło z powodu raka piersi.
Wnioski. Zastosowanie uzupełniającej radioterapii na obszar całej piersi u chorych na wczesnego raka piersi ≥ 65 lat, poddanych zabiegowi oszczędzającemu pierś i hormonoterapii, znamiennie, choć w niewielkim stopniu, obniżyło ryzyko wznowy miejscowej. Udział 5-letnich wznów miejscowych w leczonej piersi wydaje się na tyle niski, że może uzasadniać odstąpienie od uzupełniającego napromieniania u wybranych chorych.

Results of a trial of PET-directed therapy for early-stage Hodgkin's lymphoma

Radford J, Illidge T, Counsell N i wsp.
N Engl J Med 2015; 372: 1598–1607

Dotychczas nie ustalono, czy chorzy na chłoniaka Hodgkina we wczesnym stadium z remisją metaboliczną po 3 cyklach ABVD, potwierdzoną w badaniu PET, wymagają radioterapii.
Metody. U chorych na chłoniaka Hodgkina w stopniu klinicznego zaawansowania IA lub IIA wykonano badanie PET po 3 cyklach chemioterapii wg schematu ABVD. Chorych z metaboliczną remisją przydzielono losowo do radioterapii lub dalszej obserwacji. Chorzy z patologicznym wychwytem w badaniu PET otrzymywali łącznie 4 cykle ABVD oraz byli poddawani radioterapii. Badanie oceniające równoważność dalszej obserwacji zaprojektowano tak, że różnica w udziale 3-letnich przeżyć wolnych od progresji nie przekroczy 7 punktów procentowych dla udziału z założonego 95% przeżycia wolnego od progresji w grupie napromienianej.
Wyniki. Do badania włączono 602 chorych (53,3% mężczyzn; mediana wieku 34 lata), 571 chorych poddano badaniu PET. U 426 chorych (74,6%) potwierdzono remisję metaboliczną, 420 przydzielono losowo do badanych grup (209 — do radioterapii i 211 do dalszej obserwacji). Po medianie czasu obserwacji 60 miesięcy w grupie napromienianej stwierdzono progresję u 8 chorych i 8 zgonów (3 z progresją choroby, w tym 1 z powodu chłoniaka Hodgkina), a w grupie obserwowanej — progresję u 20 chorych oraz 4 zgony (2 z progresją choroby i żaden z powodu chłoniaka Hodgkina). W grupie chorych przydzielonych do leczenia z udziałem radioterapii 5 zgonów wystąpiło u chorych, którzy jej nie otrzymali. Udział 3-letnich przeżyć wolnych od progresji wyniósł 94,6% (95% przedział ufności [CI] 91,5 do 97,7) wśród chorych napromienianych, 90,8% (95% CI 86,9 do 94,8) wśród poddanych wyłącznie obserwacji, a bezwzględna różnica ryzyka wyniosła –3,8 punktów procentowych (95% CI, — 8,8 do 1,3).
Wnioski. Nie wykazano równoważności obserwacji po zastosowanej chemioterapii w odniesieniu do czasu przeżycia wolnego od progresji w porównaniu z uzupełniającą radioterapią, ale rokowanie u chorych na chłoniaka Hodgkina we wczesnych stadiach klinicznego zaawansowania, z remisją metaboliczną potwierdzoną w PET po 3 cyklach ABVD, jest dobre, niezależnie od zastosowania konsolidującej radioterapii.

A randomized trial of laparoscopic versus open surgery for rectal cancer

Bonjer HJ, Deijen C, Abis G i wsp.
N Engl J Med 2015; 372: 1324–1332

Laparoskopowa metoda resekcji jest stosowana w raku jelita grubego, ale brakuje jednoznacznych danych potwierdzających równoważność zabiegu laparoskopowego i laparotomii. Badanie zaprojektowano w celu porównania 3-letniego ryzyka wznowy w miednicy lub okolicy krocza (wznowa miejscowo-regionalna) oraz przeżycia po laparoskopowej i klasycznej otwartej resekcji raka odbytnicy.
Metody. Do międzynarodowego badania przeprowadzonego w 30 szpitalach włączano chorych na jednoogniskowego raka gruczołowego odbytnicy, umiejscowionego < 15 cm od brzegu odbytu, nienaciekającego sąsiednich tkanek, bez przerzutów odległych. Chorych przydzielano losowo (w stosunku 2:1) do laparoskopowej resekcji lub laparotomii. Pierwotnym punktem końcowym był udział wznów miejscowo-regionalnych po 3 latach od zabiegu operacyjnego. Wtórnymi punktami końcowymi były: czas przeżycia wolny od choroby i całkowity czas przeżycia.
Wyniki. Do badania włączono 1044 chorych (699 przydzielono do zabiegu laparoskopowego, 345 — do laparotomii). Po 3 latach udział wznów miejscowo-regionalnych wyniósł w obu grupach 5,0% (różnica 0 punktów procentowych; 90% przedział ufności [CI] — 2,6 do 2,6). Udział przeżyć wolnych od choroby wyniósł 74,8% w grupie chorych poddanych zabiegowi laparoskopowemu i 70,8% w grupie chorych poddanych laparotomii (różnica 4,0 punktów procentowych; 95% CI — 1,9 do 9,9). Udział całkowitych przeżyć wyniósł 86,7% w grupie chorych poddanych zabiegowi laparoskopowemu i 83,6% w grupie chorych poddanych laparotomii (różnica, 3,1 punktów procentowych; 95% CI — 1,6 do 7,8).
Wnioski. U chorych na raka odbytnicy po zabiegu laparoskopowym ryzyko wznowy miejscowo-regionalnej, jak również udziały przeżyć wolnych od choroby oraz całkowitych są zbliżone do obserwowanych u chorych poddanych laparotomii.

Use of a decision aid including information on overdetection to support informed choice about breast cancer screening: a randomised controlled trial

Hersch J, Barratt A, Jansen J i wsp.
Lancet 2015; 385; 9978: 1642–1652

Wykonywanie mammograficznych badań przesiewowych może obniżyć umieralność z powodu raka piersi. Większość kobiet nie jest świadoma, że badanie mammograficzne może wykryć nieistotną klinicznie chorobę, co prowadzi do nadwykrywalności oraz wdrożenia niepotrzebnego leczenia. Zbadano, czy informowanie kobiet ≥ 50. roku życia o nadwykrywalności raka piersi w badaniach przesiewowych pomogłoby im w podjęciu świadomej decyzji o uczestniczeniu w badaniach przesiewowych.

Metody. W Nowej Południowej Walii oraz Australii przeprowadzono podwójnie zaślepione badanie III fazy u kobiet w wieku od 48. do 50. roku życia. Do badania kwalifikowano kobiety, które nie były poddane badaniu mammograficznemu w ciągu ostatnich 2 lat i nie miały obciążającego wywiadu rodzinnego w kierunku raka piersi. W programie komputerowym 879 kobiet przydzielono losowo do interwencji wspierającej podejmowanie decyzji (opartej na dowodach i ilościowych danych dotyczących nadwykrywalności raka piersi, obniżenia umieralności z powodu raka piersi oraz wyników fałszywie dodatnich) lub do grupy kontrolnej. Pierwotnym punktem końcowym był świadomy wybór (określony jako adekwatny do posiadanej wiedzy oraz spójny z nastawieniem chorej i intencją badania przesiewowego), który był oceniany telefonicznie po 3 tygodniach od przydziału losowego. Oceniano dane kobiet, które odpowiedziały na wszystkie pytania ankietera.

Wyniki. Od stycznia do lipca 2014 roku 440 kobiet przydzielono losowo do grupy poddanej interwencji, a 439 — do grupy kontrolnej. 21 kobiet w grupie poddanej interwencji oraz 20 w grupie kontrolnej stracono z obserwacji. 10 kobiet z grupy poddanej interwencji i 11 z grupy kontrolnej nie odpowiedziało na wszystkie pytania. Do analizy włączono 409 kobiet z grupy poddanej interwencji oraz 408 z grupy kontrolnej. 99 spośród 409 kobiet (24%) w grupie poddanej interwencji dokonało świadomego wyboru w porównaniu z 63 chorymi spośród 408 (15%) w grupie kontrolnej (różnica 9%, 95% CI 3–14; p = 0,0017). W porównaniu z grupą kontrolną więcej kobiet w grupie poddanej interwencji spełniło kryterium adekwatnej wiedzy: 122/419 [29%] *vs* 71/419 [17%]; różnica 12%, 95% CI 6–18; p < 0,0001), mniej kobiet było pozytywnie nastawionych do uczestnictwa w badaniach przesiewowych (282/409 [69%] *vs* 340/408 [83%]; 14%, 9–20; p < 0,0001) i mniej kobiet zamierzało poddać się badaniu mammograficznemu (308/419 [74%] *vs* 363/419 [87%]; 13%, 8–19; p < 0,0001). Rozpatrując wyłącznie wiedzę merytoryczną, 203 spośród 409 kobiet (50%) w grupie poddanej interwencji dokonało świadomego wyboru w porównaniu z 79 spośród 408 (19%) w grupie kontrolnej (p < 0,0001).

Wnioski. Podawanie informacji o nadwykrywalności raka piersi zwiększyło liczbę kobiet podejmujących świadomą decyzję dotyczącą uczestnictwa w badaniach przesiewowych. Lepiej poinformowane kobiety mniej chętnie poddawały się badaniom przesiewowym.

High-dose radiotherapy with short-term or long--term androgen deprivation in localised prostate cancer (DART01/05 GICOR): a randomised, controlled, phase 3 trial

Zapatero A, Guerrero A, Maldonado X i wsp.
Lancet Oncol 2015; 16: 320–327

Dotychczas nie ustalono optymalnego czasu stosowania blokady androgenowej w skojarzeniu z wysokodawkową radioterapią u chorych na raka gruczołu krokowego. Oceniono, czy długotrwała blokada androgenowa stosowana w skojarzeniu z wysokodawkową radioterapią jest skuteczniejsza od krótkotrwałej.

Metody. Do otwartego wieloośrodkowego badania III fazy z losowym doborem chorych włączano chorych z 10 szpitali uniwersyteckich w Hiszpanii. Do badania włączano chorych na raka gruczołu krokowego w stopniu klinicznego zaawansowania T1c–T3bN0M0 z grupy pośredniego i wysokiego ryzyka wg kryteriów NCCN (2005). Chorych przydzielono losowo (1:1) do konformalnej trójwymiarowej radioterapii w minimalnej dawce 76 Gy (zakres 76–82 Gy) w skojarzeniu z blokadą androgenową trwającą 4 miesiące (grupa krótkotrwałej blokady androgenowej) lub tego samego leczenia z blokadą androgenową trwającą 24 miesiące (grupa długotrwałej blokady androgenowej), stratyfikując względem grupy ryzyka (pośrednie vs wysokie ryzyko) i ośrodka leczącego. Chorzy przydzieleni do grupy krótkotrwałej blokady androgenowej otrzymywali 4 miesiące indukcyjnej i jednoczesnej hormonoterapii gosereliną podawaną podskórnie (2 miesiące przed i 2 miesiące w trakcie wysokodawkowej radioterapii). Doustne leczenie antyandrogenowe (flutamid 750 mg/d lub bikalutamid 50 mg/d) stosowano przez pierwsze 2 miesiące leczenia. Chorzy przydzieleni do grupy otrzymującej długotrwałą blokadę androgenową kontynuowali przyjmowanie analogu LHRH co 3 miesiące przez kolejne 2 lata. Pierwotnym punktem końcowym było przeżycie wolne od nawrotu biochemicznego. Analizę przeprowadzono zgodnie z intencją leczenia.

Wyniki. Od 7 listopada 2005 roku do 20 grudnia 2010 roku 178 chorych przydzielono losowo do krótkotrwałej blokady androgenowej, a 177 do długotrwałej. Po medianie czasu obserwacji 63 miesięcy (IQR 50–82) udział 5-letnich przeżyć wolnych od nawrotu biochemicznego był znamiennie wyższy w grupie chorych otrzymujących długotrwałą blo-

kadę androgenową (90% [95% CI 87–92] *vs* 81% [78–85]; iloraz ryzyka [HR] 1,88 [95% CI 1,12–3,15]; p = 0,01). Udziały 5-letnich przeżyć całkowitych (95% [95% CI 93–97] *vs* 86% [83–89]; HR 2,48 [95% CI 1,31–4,68]; p = 0,009) i 5-letnich przeżyć wolnych od przerzutów (94% [95% CI 92–96] *vs* 83% [80–86]; HR 2,31 [95% CI 1,23–3,85]; p = 0,01) były także znamiennie wyższe w grupie chorych otrzymujących długotrwałą blokadę androgenową. Wpływ długotrwałej blokady androgenowej na przeżycia wolne od nawrotu biochemicznego, przeżycia wolne od przerzutów i przeżycia całkowite był silniej wyrażony w grupie chorych wysokiego ryzyka. Działania niepożądane 3. stopnia ze strony odbytnicy obserwowano u 3 spośród 177 chorych (2%) w grupie długotrwałej blokady androgenowej i 2 spośród 178 chorych (1%) w grupie krótkotrwałej blokady androgenowej. Działania niepożądane 3.–4. stopnia ze strony pęcherza moczowego obserwowano u 5 chorych (3%) w każdej z grup. Nie odnotowano zgonów związanych z leczeniem.

Wnioski. Zastosowanie 2-letniej blokady androgenowej w skojarzeniu z wysokodawkową radioterapią — w porównaniu z krótkotrwałą blokadą — poprawia kontrolę biochemiczną i wydłuża czas całkowitego przeżycia chorych na raka gruczołu krokowego (szczególnie z grupy wysokiego ryzyka), bez nasilania późnych działań niepożądanych. Potrzebna jest dłuższa obserwacja, aby ocenić, czy z trwającej > 4 miesięcy blokady androgenowej odnoszą korzyść chorzy z grupy pośredniego ryzyka.

Bortezomib-based therapy for newly diagnosed mantle-cell lymphoma

Robak T, Huang H, Jin J i wsp.
N Engl J Med 2015; 372: 944–953

Inhibitor proteasomu bortezomib został wstępnie zarejestrowany do leczenia nawrotów chłoniaka z komórek płaszcza. Oceniono, czy zastąpienie winkrystyny bortezomibem w schemacie R-CHOP (rytuksymab, cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna i prednizon) w 1. linii poprawia wyniki leczenia chorych na chłoniaka z komórek płaszcza.

Metody. W badaniu III fazy 487 dorosłych chorych na nieleczonego chłoniaka z komórek płaszcza, którzy nie kwalifikowali się do przeszczepienia komórek macierzystych, przydzielano losowo do 6–8 21-dniowych cykli R-CHOP (leki podawane dożylnie w 1. dniu oraz prednizon doustnie w dniach 1.–5.) lub do VR-CAP (schemat R-CHOP z zamianą winkrystyny na bortezomib w dawce 1,3 mg/m^2 w dniach 1., 4., 8. i 11.). Głównym punktem końcowej oceny był czas do progresji.

Wyniki. Po 40-miesięcznej medianie czasu obserwacji mediana czasu do progresji (wg niezależnej oceny radiologicznej) wyniosła 14,4 miesiąca w grupie R-CHOP w porównaniu z 24,7 miesiąca w grupie VR-CAP (współczynnik ryzyka na korzyść VR-CAP 0,63; p < 0,001), względna poprawa 59%. Wg oceny badaczy mediana czasu do progresji wyniosła odpowiednio 16,1 miesiąca i 30,7 miesiąca (współczynnik ryzyka 0,51; p < 0,001), względna poprawa 96%. Dodatkowe wskaźniki końcowej oceny były także znamiennie lepsze w grupie VR-CAP, w tym udział całkowitych odpowiedzi (42% *vs* 53%), mediana trwania całkowitych odpowiedzi (18,0 miesiąca *vs* 42,1 miesiąca), mediana czasu wolnego od leczenia (20,5 miesiąca vs 40,6 miesiąca) oraz udział 4-letnich całkowitych przeżyć (54% *vs* 64%). Udziały neutropenii i małopłytkowości były wyższe w grupie VR-CAP.

Wnioski. Schemat VR-CAP był skuteczniejszy niż R-CHOP w grupie chorych na nowo rozpoznanego chłoniaka z płaszcza, kosztem większej toksyczności hematologicznej.

Ibrutinib in previously treated Waldenström's macroglobulinemia

Treon SP, Tripsas CK, Meid K i wsp.
N Engl J Med 2015; 372: 1430–1440

Mutacje *MYD88*^{L265P} i *CXCR4*^{WHIM} często występują u chorych na makroglobulinemię Waldenströma. MYD88^{L265P} promuje wzrost komórek nowotworowych poprzez kinazę tyrozynową Brutona, punkt uchwytu ibrutynibu. Mutacje *CXCR4*^{WHIM} wiążą się *in vitro* z opornością na ibrutynib.

Metody. Przeprowadzono prospektywne badanie z ibrutynibem u 63 chorych na objawową makroglobulinemię Waldenströma, którzy wcześniej otrzymali przynajmniej jedną linię leczenia. Oceniono wpływ mutacji *MYD88* i *CXCR4* na wyniki leczenia. Ibrutynib w dawce 420 mg dziennie podawano doustnie do progresji lub nieakceptowalnej toksyczności.

Wyniki. Po leczeniu ibrutynibem mediana stężenia IgM w surowicy obniżyła się z 3520 mg/dl do 880 mg/dl, mediana stężenia hemoglobiny wzrosła z 10,5 g/dl do 13,8 g/dl, a zajęcie szpiku kostnego obniżyło się z 60% do 25% (p < 0,01 dla wszystkich porównań). Mediana czasu do przynajmniej mniejszej odpowiedzi wyniosła 4 tygodnie. Udział wszystkich odpowiedzi wyniósł 90,5%, a większych — 73,0%; udział odpowiedzi był najwyższy wśród chorych *MYD88*^{L265P}*CXCR4*^{WT} (100% całkowitych oraz 91,2% większych), następnie wśród chorych *MYD88*^{L265P}*CXCR4*^{WHIM} (odpowiednio 85,7% i 61,9%) i wśród chorych *MYD88*^{WT}*CXCR4*^{WT} (71,4% i 28,6%). Udziały przewidywanych 2-letnich przeżyć wolnych od progresji i całkowitych wyniosły odpowiednio 69,1% i 95,2%. Działania niepożądane 2. i wyższego stopnia, w tym neutropenia (22% chorych) oraz małopłytkowość (14%), występowały częściej u chorych po więcej niż jednej linii leczenia. Występowało również krwawienie związane z procedurami (3%), krwawienie z nosa związane ze spożywaniem suplementów diety zawierających olej z ryb (3%) oraz migotanie przedsionków związane z arytmią w wywiadzie (5%).

Wnioski. Ibrutynib jest aktywny i wiąże się z długotrwałymi odpowiedziami u chorych na makroblobulinemię Waldenströma po wielu liniach leczenia, jest bezpieczny, a stan mutacji *MYD88* i *CXCR4* wiąże się z odpowiedzią na leczenie.

Omission of dacarbazine or bleomycin, or both, from the ABVD regimen in treatment of early-stage favourable Hodgkin's lymphoma (GHSG HD13): an open-label, randomised, non-inferiority trial

Behringer K, Goergen H, Math D i wsp.
Lancet 2015; 385: 1418–1427

Rola bleomycyny i dakarbazyny w schemacie ABVD (doksorubicyna, bleomycyna, winblastyna i dakarbazyna) jest kwestionowana ze względu na ich toksyczność. Dotyczy to szczególnie chorych na chłoniaka Hodgkina we wczesnym stadium bez czynników ryzyka. Celem badania była ocena, czy ominięcie bleomycyny lub dakarbazyny, lub obu tych leków zmniejsza skuteczność ABVD u chorych na chłoniaka Hodgkina.

Metody. W otwartym randomizowanym wieloośrodkowym badaniu (HD13) porównano 2 cykle ABVD z 2 cyklami schematów o zmniejszonej intensywności: ABV (doksorubicyna, bleomycyna i winblastyna), AVD (doksorubicyna, winblastyna i dakarbazyna) lub AV (doksorubicyna i winblastyna) u chorych na nieleczonego, potwierdzonego histologicznie chłoniaka Hodgkina (postać klasyczna lub guzkowa z przewagą limfocytów). Po 2 cyklach chemioterapii we wszystkich grupach stosowano radioterapię w obszarze zajętym (*involved-field radiotherapy* — IFRT) w dawce 30 Gy. Od 28 stycznia 2003 roku chorych przydzielano losowo (1:1:1:1) metodą minimizacji do 4 grup. Ze względu na dużą liczbę zdarzeń przydział do leczenia AV lub ABV zakończono wcześniej: 30 września 2005 i 10 lutego 2006 roku; przydział do grup ABVD i AVD kontynuowano (1:1) do 30 września 2009 roku. Pierwotnym celem było wykazanie nie mniejszej skuteczności badanych schematów w porównaniu z ABVD w odniesieniu do czasu do niepowodzenia leczenia (FFTF), poprzez wykluczenie 6% różnicy po 5 latach, odpowiadającej współczynnikowi ryzyka (HR) 1,72 z 95% CI. Analizy obejmowały wyłącznie chorych włączonych do badania. Porównania pomiędzy grupami dotyczyły wyłącznie chorych włączanych w tych samych okresach. Badanie zarejestrowano pod numerem ISRCTN63474366.

Wyniki. Spośród 1502 chorych zakwalifikowanych do badania 566, 198, 571 i 167 przydzielono losowo do leczenia odpowiednio ABVD, ABV, AVD lub AV. Udział 5-letnich FFTF wyniósł 93,1%, 81,4%, 89,2% i 77,1% odpowiednio dla ABVD, ABV, AVD i AV. W porównaniu z ABVD stwierdzono mniejszą skuteczność schematów niezawierających dakarbazyny, z 5-letnią różnicą –11,5% (95% CI –18,3 do –4,7; HR 2,06 [1,21 do 3,52]) dla ABV i –15,2% (–23,0 do –7,4; HR 2,57 [1,51 do 4,40]) dla AV. Nie potwierdzono również hipotezy nie mniejszej skuteczności AVD w porównaniu z ABVD (5-letnia różnica –3,9%, –7,7 do –0,1; HR 1,50, 1,00 do 2,26). U 178 spośród 544 chorych (33%) leczonych ABVD występowały niepożądane działania 3. lub 4. stopnia wg WHO w porównaniu z 53 of 187 (28%) leczonych ABV, 142 spośród 539 (26%) leczonych AVD oraz 40 spośród 151 (26%) leczonych AV. Najczęstszym działaniem niepożądanym była leukopenia, szczególnie w grupach leczonych z udziałem bleomycyny.

Wnioski. Dakarbazyna i bleomycyna nie mogą być pominięte w schemacie ABVD bez znamiennego zmniejszenia skuteczności. ABVD, a następnie IFRT pozostaje standardem leczenia chorych na chłoniaka Hodgkina we wczesnym stopniu zaawansowania bez czynników ryzyka.

Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced melanoma who progressed after anti-CTLA-4 treatment (CheckMate 037): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial

Weber JS, D'Angelo SP, Minor D
Lancet Oncol 2015; 16: 375–384

Niwolumab, całkowicie ludzkie przeciwciało IgG4 przeciw punktowi kontroli immunologicznej PD-1, może powodować długotrwałe odpowiedzi u chorych na czerniaka z progresją po leczeniu ipilimumabem i inhibitorami BRAF. Oceniono skuteczność i bezpieczeństwo niwolumabu w porównaniu z chemioterapią wybraną przez badacza (*investigator's choice of chemotherapy* — ICC) w 2. lub kolejnej linii leczenia chorych na zaawansowanego czerniaka.

Metody. Do randomizowanego kontrolowanego otwartego badania III fazy włączano chorych w 90 ośrodkach w 14 krajach. Chorych na zaawansowanego lub rozsianego czerniaka, w wieku ≥ 18 lat, z progresją po leczeniu ipilimumabem lub po leczeniu ipilimumabem i inhibitorami BRAF, u chorych z mutacją $BRAF^{V600}$. Chorych przydzielano losowo w stosunku 2:1 do leczenia niwolumabem w dawce 3 mg/kg dożylnie co 2 tygodnie lub do ICC (dakarbazyna 1000 mg/m^2 co 3 tygodnie lub paklitaksel 175 mg/m^2 w połączeniu z karboplatyną AUC 6 co 3 tygodnie) do progresji lub nieakceptowalnej toksyczności. Chorych stratyfikowano zależnie od stanu mutacji *BRAF*, ekspresji PD-L1 w komórkach czerniaka oraz najlepszej odpowiedzi na leczenie ipilimumabem. Stosowano permutację blokową. Głównym punktem końcowej oceny był udział obiektywnych odpowiedzi i czas całkowitego przeżycia. Leczenie było stosowane w sposób otwarty, ale osoby oceniające wyniki leczenia nie znały przydziału do grup. Oceniono obiektywne odpowiedzi po leczeniu 120 chorych zgodnie z protokołem z czasem obserwacji

przynajmniej 24 tygodni oraz bezpieczeństwo u wszystkich chorych, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę leku. Badanie zamknięto po 1. analizie w trakcie leczenia, oceniającej udział odpowiedzi na leczenie. Badanie zarejestrowano w *ClinicalTrials.gov* pod numerem NCT01721746.

Wyniki. Od 21 grudnia 2012 do 10 stycznia 2014 roku oceniono 631 chorych, z których 272 przydzielono losowo do leczenia niwolumabem oraz 133 do ICC. Obiektywne odpowiedzi stwierdzono u 38 (31,7%, 95% CI 23,5–40,8) spośród 120 chorych leczonych niwolumabem w porównaniu z 5 (10,6%, 3,5–23,1) spośród 47 chorych leczonych ICC. Działania niepożądane 3.–4. stopnia związane z niwolumabem: niedokrwistość, wzrost stężenia lipazy (3 spośród 268 chorych [1%]), wzrost stężenia aminotransferazy alaninowej, niedokrwistość, zmęczenie (2 [1%]); ICC neutropenia (14 spośród 102 [14%]), małopłytkowość (6 [6%]) oraz niedokrwistość (5 [5%]). Wystąpiły poważne działania niepożądane 3.–4. stopnia u 12 chorych (5%) leczonych niwolumabem oraz u 9 chorych (9%) otrzymujących ICC. Nie wystąpiły zgony związane z leczeniem.

Wnioski. Pod wpływem niwolumabu uzyskano większe udziały obiektywnych odpowiedzi oraz mniej działań niepożądanych w porównaniu z chemoterapią u chorych na zaawansowanego czerniaka z progresją po leczeniu ipilimumabem lub ipilimumabem i inhibitorem BRAF. Niwolumab jest nową metodą leczenia, pozwalającą uzyskać długotrwałe obiektywne odpowiedzi w tej grupie chorych.

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