VIA MEDICA

NOWOTWORY Journal of Oncology
2015, volume 65, number 5, 441–448
DOI: 10.5603/NJO.2015.0088
© Polskie Towarzystwo Onkologiczne
ISSN 0029–540X
www.nowotwory.viamedica.pl

Nivolumab and ipilimumab versus ipilimumab in untreated melanoma

Postow M, Chesney J, Pavlick A i wsp.
N Engl J Med 2015; 372: 2006–2017

W badaniu I fazy w grupie chorych na zaawansowanego czerniaka skojarzone blokowanie szlaków punktów kontrolnych w limfocytach T przez niwolumab i ipilimumab wiązało się z wysokim odsetkiem obiektywnych odpowiedzi, w tym całkowitych.

Metody. W podwójnie zaślepionym badaniu 142 dotychczas nieleczonych chorych na rozsianego czerniaka przydzielono losowo w stosunku 2:1 do ipilimumabu (3 mg/kg) w skojarzeniu z niwolumabem (1 mg/kg) lub placebo podawanymi co 3 tygodnie przez 4 cykle. Następnie chorzy otrzymywali niwolumab (3 mg/kg) lub placebo co 2 tygodnie do progresji lub nieakceptowalnej toksyczności. Pierwotnym punktem końcowym był udział ocenianych przez badacza, potwierdzonych obiektywnych odpowiedzi u chorych na czerniaka bez mutacji *BRAF* V600.

Wyniki. Wśród chorych na czerniaka bez mutacji *BRAF* odsetek potwierdzonych, obiektywnych odpowiedzi w grupie chorych otrzymujących ipilimumab z niwolumabem (grupa skojarzonego leczenia) wyniósł 61% (44 spośród 72 chorych) w porównaniu z 11% (4 spośród 37 chorych) w grupie chorych otrzymujących ipilimumab z placebo (grupa ipilimumabu) ($p < 0,001$), z całkowitą odpowiedzią w obu grupach odpowiednio u 16 (22%) i u żadnego chorego. Mediana czasu trwania odpowiedzi nie została osiągnięta w żadnej z grup. Mediana czasu przeżycia wolnego od progresji nie została osiągnięta w grupie chorych otrzymujących skojarzone leczenie, a w grupie otrzymującej ipilimumab w monoterapii wyniosła 4,4 miesiąca (iloraz ryzyka związany z leczeniem skojarzonym w porównaniu z monoterapią ipilimumabem do progresji choroby lub zgonu 0,40; 95% przedział ufności 0,23 do 0,68; $p < 0,001$). Podobne wyniki w zakresie odsetka odpowiedzi i czasu przeżycia wolnego od progresji obserwowano u 33 chorych na czerniaka z mutacją *BRAF*. Związane z leczeniem działania niepożądane w 3. lub 4. stopniu nasilenia wystąpiły u 54% chorych otrzymujących leczenie skojarzone i 24% chorych otrzymujących ipilimumab w monoterapii. Wybrane działania niepożądane o potencjalnym mechanizmie immunologicznym były zgodne z obserwowanymi w badaniu I fazy. Większość z działań niepożądanych ustępowała po zastosowaniu leczenia immunomodulującego.

Wnioski. W populacji uprzednio nieleczonych chorych na zaawansowanego czerniaka odsetki obiektywnych odpowiedzi były znamiennie wyższe, a czas przeżycia wolny od progresji znamiennie dłuższy w grupie chorych otrzymujących niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem w porównaniu z chorymi otrzymującymi wyłącznie ipilimumab. Profil bezpieczeństwa skojarzonego leczenia był akceptowalny.

Pembrolizumab for the treatment of non-small--cell lung cancer

Garon E, Rizvi N, Hui R i wsp.
N Engl J Med 2015; 372: 2018–2028

W badaniu I fazy oceniono skuteczność oraz bezpieczeństwo pembrolizumabu — leku hamującego przekazywanie sygnału poprzez receptor zaprogramowanej śmierci komórki (PD-1) u chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca. Ponadto podjęto próbę określenia wartości predykcyjnej oraz walidacji poziomu immunoekspresji liganda PD-1.

Metody. 495 chorych otrzymujących pembrolizumab (w dawce 2 lub 10 mg/kg co 3 tygodnie lub 10 mg/kg co 2 tygodnie) przydzielono losowo do grupy treningowej (182 chorych) lub walidacyjnej (313 chorych). W analizie immunohistochemicznej oceniano ekspresję PD-L1 w próbkach guza, przedstawiając wyniki jako odsetek komórek nowotworowych wykazujących barwienie błonowe PD--L1 (wskaźnik proporcji). Odpowiedź na leczenie oceniano centralnie co 9 tygodni.

Wyniki. Często obserwowanymi działaniami niepożądanymi niezależne od dawki i schematu podawania pembrolizumabu były: zmęczenie, świąd i utrata apetytu. W całej analizowanej grupie odsetek obiektywnych odpowiedzi wyniósł 19,4%, a mediana czasu trwania odpowiedzi 12,5 miesiąca. Mediana czasu przeżycia wolnego od progresji wyniosła 3,7 miesiąca, a mediana czasu całkowitego przeżycia wyniosła 12 miesięcy. W grupie treningowej jako punkt odcięcia przyjęto ekspresję PD-L1 w przynajmniej 50% komórek nowotworowych. W grupie walidacyjnej ze wskaźnikiem proporcji ≥ 50% udział odpowiedzi wyniósł 45,2%. Spośród wszystkich chorych włączonych do analizy ze wskaźnikiem proporcji ≥ 50% mediana czasu przeżycia wolnego od progresji wyniosła 6,3 miesiąca, a mediana całkowitego czasu przeżycia nie została osiągnięta.

Wnioski. Pembrolizumab posiada akceptowalny profil toksyczności i wykazuje aktywność przeciwnowotworową w grupie chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca. Immunoekspresja PD-L1 w > 50% komórek nowotworu korelowała z większą skutecznością pembrolizumabu.

Pembrolizumab versus ipilimumab in advanced melanoma

Robert C, Schachter J, Long G i wsp.
N Engl J Med 2015; 372: 2521–2532

Ipilimumab, inhibitor punktu kontrolnego CTLA-4, jest standardem leczenia zaawansowanego czerniaka. Pembrolizumab hamuje punkt kontrolny zaprogramowanej śmierci komórki (PD-1) i wykazuje aktywność przeciwnowotworową u chorych na zaawansowanego czerniaka.

Metody. W badaniu III fazy 834 chorych na zaawansowanego czerniaka przydzielono losowo w stosunku 1:1:1 do pembrolizumabu (w dawce 10 mg/kg) co 2 lub 3 tygodnie lub do 4 dawek ipilimumabu (w dawce 3 mg/kg) podawanych co 3 tygodnie. Pierwotnymi punktami końcowymi były: czas przeżycia wolny od progresji oraz czas całkowitego przeżycia.

Wyniki. Oszacowane udziały 6-miesięcznych przeżyć wolnych od progresji wyniosły: 47,3% dla pembrolizumabu podawanego co 2 tygodnie, 46,4% dla pembrolizumabu podawanego co 3 tygodnie i 26,5% dla ipilimumabu (iloraz ryzyka progresji 0,58; p < 0,001 dla obu ramion z pembrolizumabem w porównaniu z ipilimumabem; 95% przedział ufności [CI] 0,46 do 0,72 i 0,47 do 0,72). Oszacowane udziały rocznych przeżyć wyniosły odpowiednio: 74,1%, 68,4% i 58,2% (iloraz ryzyka zgonu dla pembrolizumabu podawanego co 2 tygodnie: 0,63; 95% CI 0,47 do 0,83; p = 0,0005; iloraz ryzyka dla pembrolizumabu podawanego co 3 tygodnie: 0,69; 95% CI 0,52 do 0,90; p = 0,0036). Udział odpowiedzi był wyższy w ramieniu z pembrolizumabem podawanym co 2 tygodnie (33,7%) i co 3 tygodnie (32,9%) w porównaniu z ipilimumabem (11,9%; p < 0,001 dla obu porównań). Po medianie czasu obserwacji 7,9 miesiąca trwałe odpowiedzi stwierdzono odpowiednio u 89,4%, 96,7%, i 87,9% chorych. Skuteczność w obu grupach otrzymujących pembrolizumab była podobna. Udziały zależnych od leczenia działań niepożądanych w stopniu nasilenia 3.–5. były niższe wśród otrzymujących pembrolizumab (13,3% i 10,1%) w porównaniu z otrzymującymi ipilimumab (19,9%).

Wnioski. Pembrolizumab, przeciwciało anty-PD-1, wydłużył czas przeżycia wolny od progresji oraz czas całkowitego przeżycia chorych na zaawansowanego czerniaka oraz wywołał mniej działań niepożądanych o wyższym stopniu nasilenia w porównaniu z ipilimumabem.

Stereotactic ablative radiotherapy versus lobectomy for operable stage I non-small--cell lung cancer: a pooled analysis of two randomised trials

Chang J, Senan S, Paul M i wsp.
Lancet Oncol 2015; 16; 6: 630–637

Standardem leczenia chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca w I stopniu zaawansowania klinicznego kwalifikujących się do zabiegu operacyjnego jest lobektomia ze śródpiersiową limfadenektomią. Zastosowanie stereotaktycznej radioterapii u chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca w I stopniu zaawansowania klinicznego niekwalifikujących się do zabiegu operacyjnego okazało się obiecujące, jednak 2 niezależne badania III fazy z losowym doborem chorych (STARS i ROSEL) zamknięto przedwcześnie z powodu powolnej rekrutacji. W zbiorczej analizie danych pochodzących z tych badań porównano całkowite przeżycie po stereotaktycznej radioterapii i leczeniu chirurgicznym.

Metody. Do obu badań włączano chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca z kliniczną cechą T1-2a (< 4 cm) N0M0, kwalifikujących się do zabiegu operacyjnego. Chorych przydzielano losowo w stosunku 1:1 do stereotaktycznej radioterapii lub lobektomii ze śródpiersiową limfadenektomią. Przeprowadzono zbiorczą analizę w populacji zgodnej z intencją leczenia. Pierwotnym punktem końcowym był czas całkowitego przeżycia.

Wyniki. Do analizy włączono 58 chorych, w tym 31 przydzielono do stereotaktycznej radioterapii, a 27 — do zabiegu operacyjnego. Mediana czasu obserwacji wyniosła 40,2 miesiąca (IQR 23,0–47,3) dla grupy poddanej radioterapii i 35,4 miesiąca (18,9–40,7) dla grupy operowanej. W grupie poddanej zabiegowi operacyjnemu odnotowano 6 zgonów, natomiast w grupie poddanej radioterapii — 1. Oszacowany udział 3-letnich przeżyć całkowitych wyniósł 95% (95% CI 85–100) w grupie poddanej stereotaktycznej radioterapii w porównaniu z 79% (64–97) wśród poddanych zabiegowi operacyjnemu (iloraz ryzyka [HR] 0,14 [95% CI 0,017–1,190], log-rank p = 0,037). Udział 3-letnich przeżyć wolnych od nawrotu wyniósł 86% (95% CI 74–100) w grupie poddanej stereotaktycznej radioterapii i 80% (65–97) wśród poddanych zabiegowi operacyjnemu (HR 0,69 [95% CI 0,21–2,29], log-rank p = 0,54). Wśród poddanych zabiegowi u 1 chorego stwierdzono nawrót w regionalnych węzłach chłonnych i u 2 — przerzuty odległe. W grupie chorych poddanych radioterapii u 1 chorego stwierdzono nawrót miejscowy, u 4 — nawrót w regionalnych węzłach chłonnych, a u 1 — przerzuty odległe. U 3 chorych (10%) w grupie poddanej stereotaktycznej radioterapii obserwowano działania niepożądane w 3. stopniu nasilenia związane z leczeniem (3 [10%] — ból ściany klatki piersiowej, 2 [6%] — duszność lub kaszel, 1 [3%] — zmęczenie i złamania

żeber). W grupie tej nie obserwowano zdarzeń niepożądanych w 4. stopniu nasilenia ani zgonów. W grupie chorych poddanych zabiegowi operacyjnemu wystąpił 1 zgon (4%) z powodu chirurgicznych powikłań, a u 12 (44%) chorych obserwowano działania niepożądane w 3.–4. stopniu nasilenia. Zdarzeniami niepożądanymi w 3. stopniu nasilenia występującymi u więcej niż jednego chorego w grupie operowanej były: duszność (4 [15%] chorych), ból ściany klatki piersiowej (4 [15%] chorych) i zapalenie płuc (2 [7%]).
Wnioski. Zastosowanie stereotaktycznej radioterapii u chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca kwalifikujących się do zabiegu operacyjnego może stanowić opcję terapeutyczną. Ze względu na małą liczebność grupy badanej i krótki czas obserwacji konieczne jest przeprowadzenie kolejnych badań klinicznych porównujących obie metody.

Chemotherapy and radiotherapy in nasopharyngeal carcinoma: an update of the MAC-NPC meta-analysis

Blanchard P, Lee A, Marguet S i wsp.
Lancet Oncol 2015; 16; 6: 645–655

W ostatniej metaanalizie grupy MAC-NPC (*Meta-Analysis of Chemotherapy in Nasopharynx Carcinoma collaborative group*) wykazano, że dodanie chemioterapii do radioterapii wydłuża czas całkowitego przeżycia chorych na raka nosowej części gardła. Korzyść ta była jednak ograniczona do chorych otrzymujących jednoczesną chemioradioterapię. Celem badania była aktualizacja danych z uwzględnieniem wyników ostatnich badań oraz oddzielna analiza korzyści skojarzonej i uzupełniającej chemioterapii.
Metody. W bazach *PubMed* i *Web of Science*, rejestrach *Cochrane Controlled Trials meta-register* i *ClinicalTrials.gov* oraz doniesieniach zjazdowych wyszukano opublikowane i nieopublikowane badania z losowym doborem chorych oceniające zastosowanie radioterapii z chemioterapią lub bez chemioterapii u chorych na miejscowo zaawansowanego raka nosowej części gardła. Pierwotnym punktem końcowym był czas całkowitego przeżycia. Dane analizowano zgodnie z intencją leczenia.
Wyniki. Oceniono dane 4806 chorych z 19 badań klinicznych. Mediana czasu obserwacji wyniosła 7,7 roku (IQR 6,2–11,9). Dodanie chemioterapii do radioterapii znamiennie wydłużyło czas całkowitego przeżycia (iloraz ryzyka [HR] 0,79, 95% CI 0,73–0,86, p < 0,0001; bezwzględna 5-letnia korzyść 6,3%, 95% CI 3,5–9,1). Korzyść z dodania chemioterapii (wydłużenie czasu całkowitego przeżycia) była znamienna (p = 0,01) w grupie poddanej jednoczesnej chemioradioterapii i uzupełniającej chemioterapii (HR 0,65, 0,56–0,76), chemioradioterapii bez uzupełniającej chemioterapii (0,80, 0,70–0,93), ale nie wyłącznej uzupełniającej chemioterapii (0,87, 0,68–1,12) lub wyłącznej indukcyjnej chemioterapii (0,96, 0,80–1,16). Korzyść z dodania chemioterapii wykazano także dla pozostałych punktów końcowych (p < 0,0001): czasu wolnego od progresji (HR 0,75, 95% CI 0,69–0,81), kontroli miejscowo-regionalnej (0,73, 0,64–0,83), kontroli odległej (0,67, 0,59–0,75) i umieralności (0,76, 0,69–0,84).
Wnioski. Przedstawione dane potwierdzają, że jednoczesna chemioradioterapia znamiennie wydłuża czas całkowitego przeżycia chorych na miejscowo zaawansowanego raka nosowej części gardła. Jest to pierwsza analiza oddzielnie analizująca skuteczność jednoczesnej chemioradioterapii i uzupełniającej chemioterapii. Niezbędne są dalsze badania nad korzyścią związaną z uzupełniającą chemioterapią, stosowaną po jednoczesnej chemioradioterapii.

Menopausal hormone use and ovarian cancer risk: individual participant meta-analysis of 52 epidemiological studies

Beral V, Gaitskell K, Hermon C i wsp.
Lancet 2015; 385: 1835–1842

Połowa badań epidemiologicznych z informacjami o hormonalnej terapii zastępczej (HTZ) i ryzyku raka jajnika pozostaje niepublikowana, natomiast wiele retrospektywnych badań jest obarczonych selekcją uczestniczek. Celem badania była obarczona jak najmniejszym błędem ocena wpływu HTZ na ryzyko raka jajnika.
Metody. Oceniono centralnie dane uczestniczek 52 badań epidemiologicznych. Do głównych analiz włączono badania prospektywne (stosowanie HTZ ekstrapolowano na kolejne 4 lata). Do analiz czułości włączono badania retrospektywne. Względne ryzyko (RR) określono metodą skorygowanej regresji Poissona w odniesieniu do kobiet, które nigdy nie stosowały HTZ.
Wyniki. Podczas prospektywnej obserwacji 12 110 kobiet po menopauzie do rozwoju raka jajnika doszło u 55% (6601) kobiet stosujących HTZ. Wśród kobiet określonych jako *current users* ryzyko wzrastało nawet w grupie otrzymującej HTZ < 5 lat (RR 1,43, 95% CI 1,31–1,56; p < 0,0001). Połączenie *current-or-recent use* (jakakolwiek długość czasu stosowania, ale zakończone < 5 lat przed rozpoznaniem) wiązało się z RR 1,37 (95% CI 1,29–1,46; p < 0,0001). Ryzyko było podobne w prospektywnych badaniach europejskich i amerykańskich oraz dla preparatów zawierających wyłącznie estrogeny lub estrogeny w połączeniu z progestagenami, ale różniło się w zależności od 4 głównych typów nowotworów (heterogenność p < 0,0001) — było znamiennie wyższe jedynie dla 2 najczęstszych typów: surowiczego (RR 1,53, 95% CI 1,40–1,66; p < 0,0001) i endometrioidalnego (1,42, 1,20–1,67; p < 0,0001). Ryzyko zmniejszało się wraz z czasem od ukończenia HTZ, chociaż około 10 lat po zakończeniu HTZ ryzyko raka surowiczego lub endometrioidalnego nadal było wyższe (RR 1,25, 95% CI 1,07–1,46, p = 0,005).

Wnioski. Zwiększone ryzyko zachorowania na raka jajnika może być związane ze stosowaniem HTZ; jeśli tak jest, spośród 1000 kobiet, które stosują HTZ przez 5 lat, około 50. roku życia może wystąpić jeden dodatkowy rak jajnika i jeśli rokowanie jest typowe, jeden dodatkowy zgon z powodu raka jajnika na 1700 kobiet stosujących HTZ.

Maintenance treatment with capecitabine and bevacizumab in metastatic colorectal cancer (CAIRO3): a phase 3 randomised controlled trial of the Dutch Colorectal Cancer Group

Simkens LH, van Tinteren H, May A i wsp.
Lancet 2015; 385: 1843–1852

Dotychczas nie wiadomo, jak długo powinna trwać chemioterapia pierwszej linii w skojarzeniu z bewacyzumabem u chorych na rozsianego raka jelita grubego. W badaniu CAIRO3 oceniono skuteczność leczenia podtrzymującego kapecytabiną z bewacyzumabem.
Metody. Do otwartego kontrolowanego randomizowanego badania III fazy włączano chorych z 64 holenderskich szpitali. Nieleczonych uprzednio chorych na rozsianego raka jelita grubego kwalifikowano (powyżej 18. roku życia), ze stabilizacją lub odpowiedzią po 6 cyklach chemioterapii CAPOX-B (kapecytabina, oksaliplatyna, bewacyzumab, cykle 3-tygodniowe), w stanie sprawności 0 lub 1 wg WHO, z odpowiednią wydolnością szpiku, wątroby i nerek. Chorych przydzielano losowo (1:1) do leczenia podtrzymującego kapecytabiną z bewacyzumabem (grupa leczona podtrzymująco) lub obserwacji (grupa obserwowana). Randomizację przeprowadzano centralnie metodą minimizacji, stratyfikacja uwzględniała wcześniejszą chemioterapię uzupełniającą, odpowiedź na leczenie indukcyjne, stan sprawności wg WHO, stężenie LDH w surowicy krwi oraz ośrodek leczący. Badania obrazowe wykonywano co 9 tygodni. Po stwierdzeniu pierwszej progresji w obu grupach stosowano chemioterapię indukcyjną CAPOX-B do wystąpienia drugiej progresji. Czas do progresji liczono od randomizacji, analizę prowadzono zgodnie z intencją leczenia. Badanie zarejestrowano w *ClinicalTrials.gov* pod numerem NCT00442637.
Wyniki. Od 30 maja 2007 r. do 15 października 2012 r. 558 chorych przydzielono losowo do leczenia podtrzymującego (n = 279) lub obserwacji (n = 279). Mediana czasu obserwacji wyniosła 48 miesięcy (IQR 36–57). Mediana czasu do drugiej progresji (pierwszorzędowy punkt końcowy) była znamiennie dłuższa u chorych otrzymujących leczenie podtrzymujące niż w grupie obserwowanej — odpowiednio 11,7 i 8,5 miesiąca (współczynnik ryzyka 0,67, 95% przedział ufności 0,56–0,81, p < 0,0001). Różnica ta pozostała znamienna niezależnie od rodzaju leczenia zastosowanego po pierwszej progresji. Leczenie podtrzymujące było dobrze tolerowane, choć obserwowano zwiększoną częstość występowania zespołu ręka-stopa (stwierdzono go u 64 [23%] chorych). Ogólna jakość życia nie uległa pogorszeniu podczas leczenia podtrzymującego i nie różniła się pomiędzy grupami.
Wnioski. Leczenie podtrzymujące kapecytabiną z bewacyzumabem po 6 cyklach CAPOX-B u chorych na rozsianego raka jelita grubego jest skuteczne i nie pogarsza jakości życia.

Brentuximab vedotin as consolidation therapy after autologous stem-cell transplantation in patients with Hodgkin's lymphoma at risk of relapse or progression (AETHERA): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial

Moskowitz CH, Nademanee A, Masszi T i wsp.
Lancet 2015; 385: 1853–1862.

Standardowym postępowaniem u chorych na chłoniaka Hodgkina z nawrotem choroby lub pierwotną opornością na leczenie jest autologiczne przeszczepienie komórek macierzystych poprzedzone wysokodawkową chemioterapią. Po autologicznym przeszczepieniu komórek macierzystych wyleczenie udaje się uzyskać u około 50% chorych, jednak u większości chorych z niekorzystnymi czynnikami ryzyka po przeszczepieniu dochodzi do progresji. Oceniono, czy zastosowanie brentuksymabu wedotinu jako wczesnej konsolidacji leczenia po autologicznym przeszczepieniu komórek macierzystych wydłuża czas do progresji.
Metody. W 78 ośrodkach w Ameryce Północnej i Europie przeprowadzono podwójnie ślepe kontrolowane placebo badanie III fazy. Chorzy z niekorzystnymi czynnikami ryzyka, z nawrotem choroby lub pierwotnie opornym na leczenie chłoniakiem Hodgkina po autologicznym przeszczepieniu komórek macierzystych, byli przydzielani losowo do 16 cykli brentuksymabu wedotin w dawce 1,8 mg/kg lub placebo, podawanych dożylnie co 3 tygodnie. Leczenie rozpoczynano 30–45 dni po przeszczepieniu. Czynnikami stratyfikującymi były: kliniczna odpowiedź na leczenie oceniana po zakończeniu chemioterapii ratunkowej (odpowiedź całkowita *vs* odpowiedź częściowa *vs* stabilizacja choroby) oraz pierwotna oporność na leczenie *vs* nawrót, który wystąpił po mniej niż 12 miesiącach od zakończenia, *vs* nawrót po 12 i więcej miesiącach od zakończenia leczenia pierwszej linii. Pierwszorzędowym punktem końcowym był czas do progresji wg oceny niezależnych obserwatorów, określany jako czas od randomizacji do pierwszej udokumentowanej progresji lub zgonu. Analizę przeprowadzono zgodnie z intencją leczenia.
Wyniki. Od 6 kwietnia 2010 r. do 21 września 2012 r. 329 chorych przydzielono losowo do leczenia brentuksymabem wedotin (n = 165) lub placebo (n = 164). Niezależnie oce-

niany czas do progresji był znamiennie dłuższy w grupie otrzymującej brentuksymab wedotin w porównaniu z grupą otrzymującą placebo (współczynnik ryzyka [HR] 0,57, 95% przedział ufności 0,40–0,81; p = 0,0013). Mediana czasu do progresji wg oceny niezależnych obserwatorów wyniosła 42,9 miesiąca (95% przedział ufności 30,4–42,9) wśród otrzymujących brentuksymab vedotin i 24,1 miesiąca (11,5 — nieoznaczalny) w grupie otrzymującej placebo. Stwierdzono korzyść (HR < 1) z leczenia konsolidującego brentuksymabem vedotin we wszystkich podgrupach. Najczęstszym działaniem niepożądanym brentuksymabu vedotin była obwodowa neuropatia czuciowa (94 [56%] spośród 167 chorych *vs* 25 [16%] spośród 160 chorych w grupie otrzymującej placebo) oraz neutropenia (58 [35%] *vs* 19 [12%] chorych). W chwili przeprowadzania analizy zmarło 28 (17%) spośród 167 chorych otrzymujących brentuksymab vedotin oraz 25 (16%) spośród 160 otrzymujących placebo.

Wnioski. Wczesna konsolidacja leczenia z zastosowaniem brentuksymabu vedotin po autologicznym przeszczepieniu komórek macierzystych wydłuża czas do progresji u chorych na chłoniaka Hodgkina z obecnością czynników ryzyka nawrotu lub progresji po przeszczepieniu i stanowi istotną opcję terapeutyczną w tej grupie chorych.

Fluorouracil and dose-dense chemotherapy in adjuvant treatment of patients with early-stage breast cancer: an open-label, 2 × 2 factorial, randomised phase 3 trial

Del Mastro L, De Placido S, Bruzzi P i wsp.
Lancet 2015; 385: 1863–1872.

Korzyść z dołączenia fluorouracylu do epirubicyny, cyklofosfamidu i paklitakselu (EC-P) w leczeniu uzupełniającym chorych na raka piersi z przerzutami do pachowych węzłów chłonnych, a także ze zwiększenia intensywności dawki jest kontrowersyjna. Oceniono wpływ tych czynników na czas do progresji.

Metody. W otwartym badaniu III fazy (2 × 2 *factorial*) uczestniczyły chore (w wieku 18–70 lat) na operacyjnego wczesnego raka piersi z przerzutami do węzłów chłonnych leczone w 81 włoskich ośrodkach. Chore przydzielano losowo w stosunku 1:1:1:1 do chemioterapii o zwiększonej intensywności dawki (podawanej dożylnie co 2 tygodnie w osłonie pegfilgrastymu) EC-P w połączeniu z fluorouracylem (FEC-P) lub EC-P, lub do chemioterapii o standardowej intensywności (podawanej dożylnie co 3 tygodnie) FEC-P lub EC-P. Głównym punktem końcowej oceny był czas wolny od nawrotu, oceniany metodą Kaplana-Meiera w populacji zgodnej z intencją leczenia. Porównywano intensywność dawki (co 2 tygodnie *vs* co 3 tygodnie) oraz schematy (FEC-P *vs* EC-P). Badanie zarejestrowano w *ClinicalTrials.gov* pod numerem NCT00433420.

Wyniki. Od 24 czerwca 2003 r. do 3 lipca 2006 r. do badania włączono 2091 chorych. 88 chorych włączono w ośrodkach prowadzących jedynie chemioterapię ze standardową intensywnością dawki. Po medianie czasu obserwacji 7,0 lat (zakres międzykwartylowy [IQR] 4,5–6,3) u 140 (26%) spośród 545 chorych otrzymujących EC-P co 3 tygodnie, 157 (29%) spośród 544 chorych otrzymujących FEC-P co 3 tygodnie, 111 (22%) spośród 502 chorych otrzymujących EC-P co 2 tygodnie oraz 113 (23%) spośród 500 chorych otrzymujących FEC-P co 2 tygodnie wystąpiło zdarzenie związane z czasem wolnym od nawrotu. W porównaniu intensywności dawki udział 5-letnich przeżyć wolnych od nawrotu wyniósł 81% (95% CI 79–84) dla chorych leczonych co 2 tygodnie oraz 76% (74–79) dla chorych leczonych co 3 tygodnie (HR 0,77, 95% CI 0,65–0,92; p = 0,004); udział 5-letnich całkowitych przeżyć wyniósł odpowiednio 94% (93–96) i 89% (87–91; HR 0,65, 0,51–0,84; p = 0,001). W porównaniu schematów chemioterapii udział 5-letnich przeżyć wolnych od choroby wyniósł 78% (75–81) w grupach leczonych FEC-P i 79% (76–82) w grupach leczonych EC-P (HR 1,06, 0,89–1,25; p = 0,561), a udział 5-letnich całkowitych przeżyć wyniósł odpowiednio 91% (89–93) i 92% (90–94; 1·16, 0,91–1,46; p = 0·234). Chemioterapia podawana co 2 tygodnie w porównaniu z chemioterapią podawaną co 3 tygodnie wiązała się ze zwiększonym udziałem niedokrwistości 3–4 stopnia (14 [1,4%] spośród 988 chorych *vs* 2 [0,2%] spośród 984 chorych; p = 0,002), wzrostem stężenia transaminaz (19 [1,9%] *vs* 4 [0,4%]; p = 0,001), bólami mięśni (31 [3,1%] *vs* 16 [1,6%]; p = 0,019) oraz z mniejszym udziałem neutropenii 3.–4. stopnia (147 [14,9%] *vs* 433 [44,0%]; p < 0,0001). Dołączenie fluorouracylu zwiększało udział neutropenii 3.–4. stopnia (354 [34,5%] spośród 1025 chorych leczonych FEC-P *vs* 250 [24,2%] spośród 1032 chorych leczonych EC-P; p < 0·0001), gorączek (9 [0,9%] *vs* 2 [0,2%]), nudności (47 [4,6%] *vs* 28 [2,7%]) oraz wymiotów (32 [3,1%] *vs* 15 [1,4%]).

Wnioski. Uzupełniająca chemioterapia ze zwiększoną intensywnością dawki wydłuża czas wolny od choroby u chorych na raka piersi z przerzutami do pachowych węzłów chłonnych w porównaniu z chemioterapią podawaną w sposób standardowy. Dołączenie fluorouracylu do sekwencyjnego schematu EC-P nie wydłuża czasu wolnego od progresji.

Ramucirumab versus placebo in combination with second-line FOLFIRI in patients with metastatic colorectal carcinoma that progressed during or after first-line therapy with bevacizumab, oxaliplatin, and a fluoropyrimidine (RAISE): a randomised, double-blind, multicentre, phase 3 study

Tabernero J, Yoshino T, Cohn AL i wsp.
Lancet Oncol 2015; 16: 499–508

Angiogeneza stanowi istotny cel dla leków stosowanych w leczeniu raka jelita grubego. Ramucyrumab jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym klasy IgG1 skierowanym przeciwko zewnątrzkomórkowej domenie receptora VEGF typu 2. Oceniono skuteczność i bezpieczeństwo stosowania ramucyrumabu w porównaniu z placebo w skojarzeniu z FOLFIRI (leukoworyna, fluorouracyl i irynotekan) w drugiej linii leczenia chorych na rozsianego raka jelita grubego z progresją w trakcie lub po zakończeniu chemioterapii pierwszej linii z zastosowaniem bewacyzumabu, oksaliplatyny i fluoropirymidyny.

Metody. Od 14 grudnia 2010 r. do 23 sierpnia 2013 r. do wieloośrodkowego badania III fazy z zastosowaniem podwójnie ślepej próby (RAISE) włączano chorych z progresją w trakcie chemioterapii pierwszej linii lub w ciągu 6 miesięcy od jej zakończenia. Przydzielano ich losowo (1:1) do leczenia ramucyrumabem w dawce 8 mg/kg podawanym dożylnie z FOLFIRI lub do placebo z FOLFIRI co 2 tygodnie do progresji choroby, wystąpienia nieakceptowalnych działań niepożądanych lub zgonu. Chorych stratyfikowano wg regionu, obecności mutacji *KRAS* oraz czasu od zakończenia chemioterapii pierwszej linii do progresji. Pierwszorzędowym punktem końcowym był czas całkowitego przeżycia w grupie analizowanej zgodnie z intencją leczenia. Badanie zarejestrowano w *ClinicalTrials.gov* pod numerem NCT01183780.

Wyniki. Do badania włączono 1072 chorych (536 do każdej z grup). Mediana czasu całkowitego przeżycia wyniosła 13,3 miesiąca (95% przedział ufności 12,4–14,5) wśród chorych leczonych ramucyrumabem oraz 11,7 miesiąca (10,8–12,7) w grupie otrzymującej placebo (współczynnik ryzyka 0,844, 95% przedział ufności 0,730–0,976; log-rank p = 0,0219). Korzyść obserwowano we wszystkich podgrupach chorych otrzymujących ramucyrumab z FOLFIRI. Działaniami niepożądanymi 3. lub wyższego stopnia, które wystąpiły u ponad 5 chorych były: neutropenia (203 [38%] spośród 529 chorych leczonych ramucyrumabem *vs* 123 [23%] spośród 528 otrzymujących placebo), gorączka neutropeniczna (18 [3%] *vs* 13 [2%]), nadciśnienie tętnicze (59 [11%] *vs* 15 [3%]), biegunka (57 [11%] *vs* 51 [10%]) oraz zmęczenie (61 [12%] *vs* 41 [8%]).

Wnioski. Ramucyrumab z FOLFIRI w 2. linii leczenia znamiennie wydłuża całkowity czas przeżycia chorych na rozsianego raka jelita grubego w porównaniu z FOLFIRI z placebo. Nie obserwowano nieoczekiwanych działań niepożądanych, zaobserwowane działania niepożądane poddawały się leczeniu.

Adjuvant ipilimumab versus placebo after complete resection of high-risk stage III melanoma (EORTC 18071): a randomised, double-blind, phase 3 trial

Eggermont AM, Chiarion-Sileni V, Grob JJ i wsp.
Lancet Oncol 2015; 16: 522–530

Ipilimumab jest zarejestrowany do leczenia chorych na zaawansowanego czerniaka. Oceniono go w leczeniu uzupełniającym chorych po radykalnym usunięciu czerniaka w III stopniu zaawansowania o wysokim ryzyku nawrotu.

Metody. Przeprowadzono badanie III fazy z zastosowaniem podwójnie ślepej próby. Do badania włączano chorych na czerniaka skóry w III stopniu zaawansowania (z wyłączeniem chorych z przerzutami do węzłów chłonnych ≤ 1 mm lub przerzutami *in-transit*) po adekwatnej limfadenektomii (pierwotne ognisko skórne musiało być usunięte z odpowiednim marginesem). Chorzy ci wcześniej nie otrzymywali systemowego leczenia z powodu czerniaka. Badanie prowadzono w 91 ośrodkach w 19 krajach. Chorych przydzielano losowo (1:1) do leczenia ipilimumabem w dawce 10 mg/kg podawanym dożylnie lub do placebo. Pierwsze 4 dawki podawano co 3 tygodnie, kolejne co 3 miesiące — do upływu 3 lat. Chorych stratyfikowano wg stopnia zaawansowania oraz rejonu geograficznego. Pierwszorzędowym punktem oceny był czas wolny od nawrotu, oceniany przez niezależną komisję w grupie zgodnej z intencją leczenia. Po zakończeniu naboru do badania kontynuowana jest obserwacja chorych, a uzyskane dane posłużą do analizy drugorzędowych celów badania. Badanie zarejestrowano w EudraCT pod numerem 2007-001974-10 oraz w *ClinicalTrials.gov* pod numerem NCT00636168.

Wyniki. Od 10 lipca 2008 r. do 1 sierpnia 2011 r. 951 chorych przydzielono losowo do leczenia ipilimumabem (n = 475) lub placebo (n = 476). Wszystkich chorych objęto analizą zgodnie z intencją leczenia. W czasie obserwacji o medianie 2,74 roku (IQR 2,28–3,22) stwierdzono 528 zdarzeń (234 w grupie otrzymującej ipilimumab i 294 wśród otrzymujących placebo). Mediana czasu wolnego od nawrotu wyniosła 26,1 miesiąca (95% przedział ufności 19,3–39,3) w grupie leczonej ipilimumabem w porównaniu z 17,1 miesiąca (95% przedział ufności 13,4–21,6) w grupie otrzymującej placebo (współczynnik ryzyka 0,75; 95% przedział ufności 0,64–0,90; p = 0,0013); Udział 3-letnich przeżyć wolnych od nawrotu wyniósł 46,5% (95% przedział ufności 41,5–51,3) w grupie otrzymującej ipilimumab w porównaniu z 34,8% (30,1–39,5) wśród otrzymujących placebo. Najczęściej występującymi immunologicznymi działaniami niepożąda-

nymi 3.–4. stopnia wśród leczonych ipilimumabem były powikłania ze strony przewodu pokarmowego (75 [16%] *vs* 4 [<1%] w grupie otrzymującej placebo), wątroby (50 [11%] *vs* 1 [< 1%]) oraz endokrynologiczne (40 [8%] *vs* 0). Działania niepożądane były powodem zakończenia leczenia u 245 (52%) spośród 471 chorych, którzy rozpoczęli leczenie ipilimumabem (182 [39%] w trakcie pierwszych 4 dawek). 5 chorych (1%) otrzymujących ipilimumab zmarło z powodu działań niepożądanych, w tym 3 z powodu zapalenia jelit (2 z powodu perforacji), jeden z powodu zapalenia mięśnia serca, jeden z niewydolności wielonarządowej z zespołem Guillaina-Barrégo.

Wnioski. Stosowanie ipilimumabu w leczeniu uzupełniającym chorych na czerniaka w III stopniu zaawansowania z wysokimi czynnikami ryzyka po radykalnym usunięciu znamiennie wydłuża czas do nawrotu. Profil działań niepożądanych był podobny do opisywanego u chorych na zaawansowanego czerniaka, ale częstość, zwłaszcza endokrynopatii, była większa. Ocena korzyści i ryzyka związanego z uzupełniającym leczeniem ipilimumabem w opisanej dawce i schemacie podawania wymaga dodatkowej analizy czasu przeżycia bez przerzutów odległych oraz całkowitego czasu przeżycia, aby ostatecznie określić jego wartość.

Glioma groups based on 1p/19q, IDH, and TERT promoter mutations in tumors

Eckel-Passow JE, Lachance DH, Molinaro AM i wsp.
N Engl J Med 2015; 372: 2499–2508

Przewidywanie klinicznego przebiegu odpowiedzi na leczenie oraz wyników leczenia naciekających glejaków stanowi wyzwanie. Na podstawie poprzednich badań dotyczących biologii nowotworów wydzielono 5 molekularnych grup glejaków, określając 3 zaburzenia genetyczne: mutacje w promotorze *TERT*, mutacje w *IDH* oraz kodelecję ramion chromosomów 1p i 19q (1p/19q *codeletion*). Testowano hipotezę, że w grupach posiadających te same cechy molekularne przebieg kliniczny oraz wrodzone zaburzenia i nabyte mutacje somatyczne będą podobne.

Metody. Oceniono obecność powyższych markerów w 1087 glejaków oraz porównano nabyte zaburzenia genetyczne i charakterystykę kliniczną chorych w 5 molekularnych grupach. Wykorzystując 11 590 próbek kontrolnych, oceniono zależności pomiędzy tymi grupami oraz znanymi wrodzonymi zaburzeniami występującymi w glejakach.

Wyniki. Wśród 615 glejaków II lub III stopnia w 29% przypadków stwierdzono wszystkie 3 zaburzenia, w 5% mutacje *TERT* i *IDH*, w 45% wyłącznie mutacje *IDH*, w 7% nie występowały mutacje, w 10% wyłącznie mutacje *TERT*, a w 5% inne kombinacje. Wśród 472 glejaków IV stopnia w > 1% stwierdzono 3 zaburzenia, w 2% mutacje *TERT* i *IDH*, w 7% wyłącznie mutacje *IDH*, w 17% nie występowały mutacje, w 74% wyłącznie mutacje *TERT*. Średnia wieku w chwili rozpoznania była najniższa (37 lat) wśród chorych na glejaki z obecnością wyłącznie mutacji *IDH*, a najwyższa (59 lat) wśród chorych na glejaki z obecnością wyłącznie mutacji *TERT*. Molekularne grupy wiązały się niezależnie z czasem całkowitego przeżycia chorych na glejaki II lub III stopnia, ale nie na glejaki IV stopnia. Molekularne grupy wiązały się również ze swoistymi wrodzonymi zaburzeniami genetycznymi.

Wnioski. Glejaki podzielono na 5 podstawowych grup molekularnych na podstawie 3 markerów. Grupy różniły się wiekiem w chwili rozpoznania, czasem całkowitego przeżycia oraz wrodzonymi zaburzeniami genetycznymi, co świadczy o różnych mechanizmach patogenezy.

PD-1 blockade in tumors with mismatch-repair deficiency

Le DT, Uram JN, Wang H i wsp.
N Engl J Med 2015; 372: 2509–2520

Somatyczne mutacje mają potencjał zakodowania niewłasnych immungennych antygenów. Postawiono hipotezę, że guzy z dużą liczbą somatycznych mutacji wynikających z uszkodzenia genów naprawy (*mismatch-repair*) mogą powodować blokadę immunologicznych punktów kontrolnych.

Metody. Przeprowadzono badanie II fazy oceniające kliniczną aktywność pembrolizumabu, inhibitora immunologicznego punktu kontrolnego 1. receptora zaprogramowanej śmierci (*programmed death* 1) u 41 chorych na rozsiany nowotwór z progresją choroby, z uszkodzeniem lub bez uszkodzenia genów naprawy. Pembrolizumab podawano dożylnie w dawce 10 mg/kg co 14 dni u chorych na raka jelita grubego z uszkodzonymi genami naprawy (*mismatch repair-deficient*), chorych na raka jelita grubego bez uszkodzonych genów naprawy (*mismatch repair-proficient*) oraz chorych na inne nowotwory z uszkodzonymi genami naprawy. Głównymi punktami końcowej oceny były udział immunozależnych odpowiedzi oraz 20-tygodniowych immunozależnych przeżyć wolnych od progresji.

Wyniki. Udziały immunozależnych odpowiedzi oraz przeżyć wolnych od progresji wyniosły odpowiednio 40% (4 spośród 10 chorych) i 78% (7 spośród 9 chorych) wśród chorych na raka jelita grubego z uszkodzonymi genami naprawy oraz 0% (0 spośród 18 chorych) i 11% (2 spośród 18 chorych) w grupie chorych na raka jelita grubego bez uszkodzonych genów naprawy. Mediana czasu wolnego od progresji i czasu całkowitego przeżycia nie została osiągnięta w grupie chorych na raka jelita grubego z uszkodzonymi genami naprawy i wyniosła odpowiednio 2,2 i 5,0 miesiąca w grupie chorych na raka jelita grubego bez uszkodzenia genów naprawy (współczynnik ryzyka progresji lub zgonu 0,10 [p < 0,001], współczynnik ryzyka zgonu 0,22 [p = 0,05]).

Chorzy na inne nowotwory z uszkodzonymi genami naprawy mieli odpowiedzi podobne do odpowiedzi u chorych na raka jelita grubego z uszkodzonymi genami naprawy (udział immunozależnych obiektywnych odpowiedzi 71% [5 spośród 7 chorych]; udział immunozależnych przeżyć wolnych od progresji 67% [4 spośród 6 chorych]). Sekwencjonowanie całego egzomu wykazało średnio 1782 somatycznych mutacji w guzach z uszkodzonymi genami naprawy w porównaniu z 73 w guzach bez uszkodzonych genów naprawy (p = 0,007), duża liczba somatycznych mutacji wiązała się z wydłużeniem czasu wolnego od progresji (p = 0,02).
Wnioski. Stan genów naprawy był czynnikiem predykcyjnym klinicznej korzyści z leczenia inhibitorem immunologicznych punktów kontrolnych pembrolizumabem.

Comprehensive, integrative genomic analysis of diffuse lower-grade gliomas

Cancer Genome Atlas Research Network
N Engl J Med 2015; 372: 2481–2498

Rozlane glejaki o niskim i średnim stopniu złośliwości (tworzące razem grupę glejaków o niższym stopniu złośliwości, II i III stopień wg WHO) mają różny przebieg kliniczny, którego nie można przewidzieć na podstawie cech histologicznych. Niektóre mają przebieg łagodny, inne szybko ulegają progresji do glejaka wielopostaciowego. Oprócz tego występują różnice w interpretacji badań histopatologicznych pomiędzy patologami. Mutacje *IDH*, *TP53*, *ATRX* oraz kodelecja ramion chromosomów 1p i 19q (1p/19q *codeletion*) mogą być czynnikami rokowniczymi w glejakach o niższym stopniu złośliwości.
Metody. Przeprowadzono szeroką analizę genomu 293 glejaków o niższym stopniu złośliwości u dorosłych, w tym sekwencjonowanie egzomu, oznaczenie liczby kopii DNA, metylacji DNA, ekspresję mRNA, ekspresję mikroRNA oraz celowaną ekspresję białek. Oceniono korelacje pomiędzy tymi zaburzeniami genetycznymi a przebiegiem klinicznym.
Wyniki. Nienadzorowane grupowanie występowania mutacji oraz danych dotyczących RNA, liczby kopii DNA i metylacji DNA pozwoliło na wyodrębnienie 3 stabilnych nienakładających się, mających znaczenie rokownicze podtypów glejaków o niższym stopniu złośliwości. Zaburzenia genetyczne *IDH*, 1p/19q i *TP53* miały większe znaczenie rokownicze niż grupa histologiczna. Chorzy na glejaki o niższym stopniu złośliwości z mutacją *IDH* oraz kodelecją 1p/19q mieli najlepsze rokowanie. W tych glejakach występowały mutacje w *CIC*, *FUBP1*, *NOTCH1* i promotorze *TERT*. W prawie wszystkich glejakach o niższym stopniu złośliwości z mutacjami *IDH* bez kodelecji 1p/19q występowały mutacje *TP53* (94%) i inaktywacja *ATRX* (86%). Większość glejaków o niższym stopniu złośliwości bez mutacji *IDH* miała zaburzenia genetyczne oraz przebieg kliniczny podobny do glejaków wielopostaciowych.
Wnioski. Połączenie danych z wielu platform badających genom pozwoliło na wyodrębnienie 3 klas molekularnych glejaków o niższym stopniu złośliwości, które były bardziej zgodne ze stanem *IDH*, 1p/19q oraz *TP53* niż z grupami histologicznymi. W glejakach o niższym stopniu złośliwości z mutacją *IDH* występowała kodelecja 1p/19q lub mutacja *TP53*. Większość glejaków o niższym stopniu złośliwości bez mutacji *IDH* miała cechy molekularne oraz przebieg kliniczny podobny do glejaków wielopostaciowych.

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