NOWOTWORY Journal of Oncology
2015, volume 65, number 6, 552–558
DOI: 10.5603/NJO.2015.0115
© Polskie Towarzystwo Onkologiczne
ISSN 0029–540X
www.nowotwory.viamedica.pl

Nivolumab versus docetaxel in advanced squamous-cell non–small-cell lung cancer

Brahmer J, Reckamp K, Baas P i wsp.
N Engl J Med 2015; 373: 123–135

Możliwości leczenia chorych na zaawansowanego płaskonabłonkowego raka płuca, u których doszło do progresji w trakcie lub po chemioterapii pierwszej linii, są ograniczone. W międzynarodowym otwartym badaniu III fazy porównano w tej grupie chorych skuteczność i bezpieczeństwo stosowania niwolumabu, humanizowanego przeciwciała IgG4, inhibitora punktu kontrolnego zaprogramowanej śmierci komórki (PD-1) z docetakselem.

Metody. 272 chorych przydzielono losowo do leczenia niwolumabem (3 mg/kg co 2 tygodnie) lub docetakselem (75 mg/m^2 co 3 tygodnie). Pierwotnym punktem końcowym był czas całkowitego przeżycia.

Wyniki. Mediana czasu całkowitego przeżycia wyniosła 9,2 miesiąca (95% przedział ufności [CI] 7,3 do 13,3) w grupie chorych otrzymujących niwolumab w porównaniu z 6,0 miesiąca (95% CI 5,1 do 7,3) wśród otrzymujących docetaksel. Ryzyko zgonu było o 41% niższe w grupie otrzymującej niwolumab w porównaniu z leczonymi docetakselem (współczynnik ryzyka 0,59; 95% CI, 0,44 do 0,79; p < 0,001). Po roku udział całkowitych przeżyć wyniósł 42% (95% CI 34 do 50) w grupie leczonej niwolumabem w porównaniu z 24% (95% CI, 17 do 31) wśród leczonych docetakselem. Udział odpowiedzi wyniósł 20% wśród otrzymujących niwolumab i 9% w grupie otrzymującej docetaksel (p = 0,008). Mediana czasu wolnego od progresji wyniosła 3,5 miesiąca w grupie leczonej niwolumabem w porównaniu z 2,8 miesiąca wśród leczonych docetakselem (współczynnik ryzyka zgonu lub progresji 0,62; 95% CI 0,47 do 0,81; p < 0,001). Ekspresja liganda PD-1 (PD-L1) nie miała znaczenia rokowniczego ani predykcyjnego. Udział związanych z leczeniem działań niepożądanych w stopniu 3. lub 4. wyniósł 7% wśród otrzymujących niwolumab w porównaniu z 55% wśród otrzymujących docetaksel.

Wnioski. Czas całkowitego przeżycia i czas wolny od progresji u chorych na zaawansowanego płaskonabłonkowego raka płuca po chemioterapii pierwszej linii były znamiennie dłuższe, a udział odpowiedzi znamiennie wyższy w grupie chorych otrzymujących niwolumab w porównaniu z docetakselem, niezależnie od ekspresji PD-L1.

Chemohormonal therapy in metastatic hormone-sensitive prostate cancer

Sweeney C, Chen Y, Carducci M i wsp.
N Engl J Med 2015; 373: 737–746

Od lat 40. blokada androgenowa (ADT) jest podstawową metodą leczenia rozsianego raka gruczołu krokowego. Oceniono wpływ skojarzenia blokady androgenowej z docetakselem na czas całkowitego przeżycia.

Metody. Chorych na rozsianego hormonowrażliwego raka gruczołu krokowego przydzielono do blokady androgenowej skojarzonej z docetakselem (w dawce 75 mg/m^2 co 3 tygodnie przez 6 cykli) lub do wyłącznej blokady androgenowej. Sprawdzono hipotezę, czy mediana czasu całkowitego przeżycia chorych poddanych hormonoterapii skojarzonej z docetakselem będzie o 33,3% dłuższa w porównaniu z poddanymi wyłącznie hormonoterapii.

Wyniki. W badaniu uczestniczyło 790 chorych (mediana wieku 63 lata). Po medianie czasu obserwacji 28,9 miesiąca, mediana czasu całkowitego przeżycia była o 13,6 miesiąca dłuższa w grupie chorych poddanych hormonoterapii w połączeniu z docetakselem (skojarzone leczenie) w porównaniu z wyłączną hormonoterapią (57,6 miesiąca *vs* 44,0 miesiąca; współczynnik ryzyka zgonu w grupie otrzymującej skojarzone leczenie 0,61; 95% przedział ufności [CI] 0,47 do 0,80; p < 0,001). W grupie otrzymującej skojarzone leczenie mediana czasu do biochemicznej, klinicznej lub radiologicznej progresji wyniosła 20,2 miesiąca w porównaniu z 11,7 miesiąca w grupie poddanej wyłącznie hormonoterapii (współczynnik ryzyka 0,61; 95% CI 0,51 do 0,72; p < 0,001). Udział wyników PSA < 0,2 ng/ml w ciągu 12 miesięcy w grupie poddanej skojarzonemu leczeniu wyniósł 27,7% w porównaniu z 16,8% w grupie poddanej wyłącznej hormonoterapii (p < 0,001). W grupie chorych poddanych skojarzonemu leczeniu udział gorączek neutropenicznych w stopniu 3. i 4. wyniósł 6,2%, udział zakażeń w stopniu 3. i 4. z towarzyszącą neutropenią — 2,3%, natomiast udział neuropatii czuciowej i ruchowej w stopniu 3. — 0,5%.

Wnioski. Zastosowanie 6 cykli docetakselu na początku blokady androgenowej znamiennie wydłuża czas całkowitego przeżycia chorych na rozsianego raka gruczołu krokowego w porównaniu z wyłączną hormonoterapią.

Adjuvant denosumab in breast cancer (ABCSG-18): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial

Gnant M, Pfeiler G, Dubsky PC i wsp.
Lancet 2015; 386: 433–443

Stosowanie uzupełniającej hormonoterapii u chorych na raka piersi obniża gęstość mineralną kości, prowadząc do osteopenii, osteoporozy oraz złamań. W profilaktyce tych działań niepożądanych stosuje się leki hamujące aktywność osteoklastów, np. bisfosfoniany. Oceniono skuteczność denozumabu, przeciwciała przeciwko ligandowi RANK, w grupie chorych na wczesnego hormonozależnego raka piersi po menopauzie, leczonych inhibitorami aromatazy.

Metody. W prospektywnym, podwójnie zaślepionym, kontrolowanym placebo badaniu III fazy chore na wczesnego hormonozależnego raka piersi po menopauzie, leczone inhibitorami aromatazy, przydzielono losowo w stosunku 1:1 do leczenia denozumabem (60 mg) lub placebo, podawanymi podskórnie co 6 miesięcy w 58 ośrodkach w Austrii i Szwecji. Przydział losowy przeprowadzono metodą permutowanych bloków (rozmiar bloku 2 i 4), stratyfikując względem ośrodka, z uwzględnieniem rodzaju aparatów densytometrycznych do pomiaru absorpcji promieniowania X o podwójnej energii (DXA), uprzedniego stosowania inhibitorów aromatazy i początkowej gęstości mineralnej kości. Pierwotnym punktem końcowym był czas od randomizacji do wystąpienia pierwszego objawowego złamania kości w analizie zgodnej z intencją leczenia. Pierwotny punkt końcowy oceniano także w populacji zgodnej z protokołem. Badanie prowadzono do wystąpienia założonych 247 objawowych złamań kości.

Wyniki. Od 18 grudnia 2006 do 22 lipca 2013 roku do badania włączono 3425 chorych, w tym 1711 chorych przydzielono do leczenia denozumabem (60 mg), a 1709 do placebo, podawanych podskórnie co 6 miesięcy. Chore otrzymujące denozumab miały znamiennie wydłużony czas do wystąpienia pierwszego objawowego złamania kości (współczynnik ryzyka [HR] 0,50 [95% CI 0,39–0,65], p < 0,0001) w porównaniu z chorymi otrzymującymi placebo. Mniej odnotowanych złamań w grupie chorych otrzymujących denozumab (92) w porównaniu z grupą otrzymującą placebo (176) obserwowano w każdej z ocenianych podgrup, włącznie z chorymi z gęstością mineralną kości *T-score* wynoszącą początkowo -1 lub wyższą (n = 1872, HR 0,44 [95% CI 0,31–0,64], p < 0,0001) oraz u chorych z początkowym wskaźnikiem *T-score* poniżej –1 (n = 1548, HR 0,57 [95% CI 0,40–0,82], p = 0,002). W analizie bezpieczeństwa stosowanego leczenia (uwzględniono chore, które otrzymały przynajmniej jedno podanie badanego leku) nie odnotowano różnic w udziale działań niepożądanych pomiędzy grupami: 80% (1366 zdarzeń) wśród otrzymujących denozumab w porównaniu z 79% (1334 zdarzenia) wśród otrzymujących placebo, jak również w udziale poważnych działań niepożądanych (521 *vs* 511 [30% w każdej z grup]). Głównymi działaniami niepożądanym były bóle stawów i inne działania niepożądane inhibitorów aromatazy. Nie obserwowano dodatkowych działań niepożądanych związanych z podawaniem badanego leku. Każde podejrzenie martwicy żuchwy było oceniane przez międzynarodowy panel ekspertów. Nie stwierdzono żadnego przypadku martwicy żuchwy. Podczas trwania badania wystąpiły 93 zgony (3%). Jeden zgon w grupie otrzymującej denozumab uznano za związany z badanym lekiem.

Wnioski. Uzupełniające leczenie denozumabem (60 mg co 6 miesięcy) zmniejsza ryzyko objawowych złamań kości u chorych na wczesnego raka piersi po menopauzie, leczonych inhibitorami aromatazy, bez nasilania toksyczności związanej z leczeniem. Należy rozważyć zastosowanie denozumabu w praktyce klinicznej w tej grupie chorych.

Dabrafenib and trametinib versus dabrafenib and placebo for Val600BRAF-mutant melanoma: a multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial

Long GV, Stroyakovskiy D, Gogas H i wsp.
Lancet 2015; 386 (9992): 444–451

Uprzednio wykazano, że skojarzenie dabrafenibu z trametynibem u chorych na rozsianego czerniaka z mutacją *BRAF* Val600Lys/Glu wydłuża czas wolny od progresji. Badanie kontynuowano w celu oceny wtórnego punktu końcowego — czasu całkowitego przeżycia.

Metody. Podwójnie zaślepione badanie III fazy przeprowadzono w 113 ośrodkach w 14 krajach. Do badania włączono dotychczas nieleczonych chorych na nieoperacyjnego czerniaka w stopniu zaawansowania klinicznego IIIC lub IV, z potwierdzoną mutacją *BRAF* Val600Glu lub Val600Lys. Chorych przydzielono losowo (1:1) do leczenia dabrafenibem (150 mg 2 razy dziennie doustnie) w skojarzeniu z trametynibem (2 mg raz dziennie doustnie) lub do dabrafenibu z placebo. Pierwotnym punktem końcowym był czas wolny od progresji, wtórnym — czas całkowitego przeżycia.

Wyniki. Od 4 maja 2012 r. do 30 listopada 2012 roku poddano wstępnej ocenie 947 chorych, spośród których ostatecznie 423 przydzielono losowo do dabrafenibu z trametynibem (n = 211) lub dabrafenibu z placebo (n = 212). Zbieranie danych zakończono 12 stycznia 2015 roku po wystąpieniu 222 zgonów. Mediana czasu całkowitego przeżycia wyniosła 25,1 miesiąca (95% CI 19,2 — nieosiągnięta) w grupie leczonej dabrafenibem z trametynibem w porównaniu z 18,7 miesiąca (15,2–23,7) (współczynnik ryzyka [HR] 0,71, 95% CI 0,55–0,92; p = 0,0107). Udział całkowitych przeżyć wyniósł 74% po roku i 51% po 2 latach w grupie leczonej dabrafenibem z trametynibem w porównaniu z 68% i 42% w grupie leczonej wyłącznie dabrafenibem. Po wystąpieniu 301 zdarzeń

mediana czasu wolnego od progresji wyniosła 11 miesięcy (95% CI 8,0–13,9) w grupie leczonej dabrafenibem z trametynibem oraz 8,8 miesiąca (5,9–9,3) w grupie leczonej wyłącznie dabrafenibem (HR 0,67, 95% CI 0,53–0,84; p = 0,0004; bez uwzględnienia poprawki na wielokrotne porównania). Związane z leczeniem działania niepożądane wystąpiły u 181 spośród 209 chorych (87%) w grupie leczonej dabrafenibem z trametynibem i u 189 spośród 211 chorych (90%) w grupie leczonej wyłącznie dabrafenibem. W grupie leczonej dabrafenibem z trametynibem najczęściej występowała gorączka (108 chorych, 52%), natomiast w grupie leczonej wyłącznie dabrafenibem — hiperkeratoza (70 chorych, 33%). Działania niepożądane w 3. i 4. stopniu nasilenia wystąpiły u 67 chorych (32%) w grupie leczonej dabrafenibem z trametynibem i u 66 chorych (31%) leczonych wyłącznie dabrafenibem.
Wnioski. Skojarzonie dabrefenibu z trametynibem wydłuża czas całkowitego przeżycia i stanowi standard celowanego leczenia chorych na czerniaka z mutacją *BRAF* Val600. Toczą się badania oceniające skuteczność leczenia dabrafenibem z trametynibem w skojarzeniu z immunoterapią.

Primary chemotherapy versus primary surgery for newly diagnosed advanced ovarian cancer (CHORUS): an open-label, randomised, controlled, non-inferiority trial

Kehoe S, Hook J, Nankivell M i wsp.
Lancet 2015; 386: 249–257

Międzynarodowym standardem leczenia chorych z podejrzeniem zaawansowanego raka jajnika jest cytoredukcyjny zabieg operacyjny oraz uzupełniająca chemioterapia zawierająca związki platyny. Oceniono skuteczność i bezpieczeństwo zastosowania indukcyjnej chemioterapii i odroczonego zabiegu operacyjnego w tej grupie chorych.
Metody. Do kontrolowanego otwartego badania III fazy typu *non-inferiority* z losowym doborem chorych (CHORUS) przeprowadzonego w 87 szpitalach w Wielkiej Brytanii i Nowej Zelandii włączono chore z podejrzeniem raka jajnika w stopniu III lub IV. Chore przydzielono losowo (1:1) do pierwotnego zabiegu operacyjnego i uzupełniających 6 cykli chemioterapii lub do 3 cykli indukcyjnej chemioterapii, zabiegu operacyjnego i 3 cykli uzupełniającej chemioterapii. Każdy z 3-tygodniowych cykli składał się z karboplatyny (AUC 5 lub 6) w skojarzeniu z paklitakselem (175 mg/m^2), alternatywnego schematu zawierającego karboplatynę lub wyłącznie z karboplatyny. Chore przydzielano losowo metodą minimizacji, stratyfikując względem ośrodka, największego ocenianego radiologicznie wymiaru guza, stopnia klinicznego zaawansowania i schematu chemioterapii. Pierwotnym punktem końcowym był czas całkowitego przeżycia. Pierwotną analizę przeprowadzono zgodnie z intencją leczenia.
Wyniki. Od 1 marca 2004 do 30 sierpnia 2010 roku 552 chore przydzielono losowo do leczenia. Spośród 550 chorych spełniających kryteria włączenia 276 chorych przydzielono do pierwotnego zabiegu operacyjnego, a 274 chore — do indukcyjnej chemioterapii. Wszystkie chore włączono do analizy zgodnej z intencją leczenia, a 251 chorych przydzielonych do pierwotnego zabiegu oraz 253 chore przydzielone do indukcyjnej chemioterapii włączono do analizy zgodnej z protokołem. Do 31 maja 2014 roku stwierdzono 451 zgonów: 231 wśród poddanych pierwotnemu zabiegowi operacyjnemu oraz 220 w grupie poddanej indukcyjnej chemioterapii. Mediana czasu całkowitego przeżycia wyniosła 22,6 miesiąca w grupie chorych poddanych pierwotnemu zabiegowi operacyjnemu w porównaniu z 24,1 miesiąca wśród poddanych indukcyjnej chemioterapii. Współczynnik ryzyka zgonu wyniósł 0,87 w grupie chorych poddanych indukcyjnej chemioterapii (górna granica 90% jednostronnego przedziału ufności 0,98; 95% CI 0,72–1,05). Pooperacyjne działania niepożądane w 3. i 4. stopniu nasilenia oraz zgony do 28 dni od zabiegu występowały częściej w grupie chorych poddanych pierwotnemu zabiegowi operacyjnemu w porównaniu z grupą poddaną indukcyjnej chemioterapii (60 [24%] spośród 252 chorych *vs* 30 [14%] spośród 209, p = 0,0007, i 14 chorych [6%] *vs* jedna chora [< 1%], p = 0,001). W obu grupach najczęstszymi działaniami niepożądanymi w 3. i 4. stopniu nasilenia były krwotoki (8 chorych [3%] w grupie poddanej pierwotnemu zabiegowi operacyjnemu *vs* 14 [6%] w grupie chorych poddanych indukcyjnej chemioterapii). U 110 spośród 225 chorych (49%) poddanych pierwotnemu zabiegowi operacyjnemu i u 102 spośród 253 (40%) poddanych indukcyjnej chemioterapii obserwowano toksyczność chemioterapii w 3. i 4. stopniu nasilenia (p = 0,0654), głównie niepowikłaną neutropenię (20% i 16%). W grupie chorych poddanych indukcyjnej chemioterapii wystąpił jeden zgon toksyczny w przebiegu neutropenicznej posocznicy.
Wnioski. Czas przeżycia chorych na raka jajnika w stopniu III i IV zaawansowania poddanych indukcyjnej chemioterapii jest porównywalny z czasem przeżycia chorych poddanych pierwotnemu zabiegowi operacyjnemu. W ocenianej grupie chorych na zaawansowanego raka jajnika zastosowanie indukcyjnej chemioterapii przed planowanym zabiegiem operacyjnym wydaje się akceptowaną metodą leczenia.

Screening for occult cancer in unprovoked venous thromboembolism

Carrier M, Lazo-Langner A, Shivakumar S i wsp.
N Engl J Med 2015; 373: 697–704

Zakrzepica żylna może być pierwszym objawem nowotworu. Obecnie istnieją różne zasady dotyczące badań przesiewowych w kierunku wykrycia nowotworu u chorych z żyl-

ną chorobą zakrzepowo-zatorową. Oceniono skuteczność strategii badań przesiewowych, obejmujących tomografię komputerową (CT) jamy brzusznej i miednicy u chorych z pierwszym incydentem samoistnej choroby zatorowo-zakrzepowej.

Metody. W Kanadzie przeprowadzono wieloośrodkowe otwarte randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne. Chorych przydzielano losowo do ograniczonego zestawu badań przesiewowych w kierunku ukrytego nowotworu (podstawowe badania laboratoryjne krwi, zdjęcie rentgenowskie klatki piersiowej oraz badania przesiewowe w kierunku raka piersi, szyjki macicy oraz raka gruczołu krokowego) lub do powyższych badań w połączeniu z CT. Pierwotnym punktem końcowej oceny było potwierdzenie nowotworu, który został przeoczony w badaniach przesiewowych oraz rozpoznany podczas rocznego okresu obserwacji.

Wyniki. U 33 spośród 854 chorych poddanych randomizacji (3,9%) rozpoznano nowotwór w ciągu roku od randomizacji: u 14 spośród 431 chorych (3,2%) w grupie poddanej ograniczonym badaniom przesiewowym oraz u 19 spośród 423 chorych (4,5%) w grupie poddanej badaniom z udziałem CT (p = 0,28). W analizie dotyczącej głównego punktu końcowego nie znaleziono 4 ukrytych nowotworów (29%) w grupie poddanej ograniczonym badaniom przesiewowym oraz 5 (26%) w grupie poddanej badaniom z użyciem CT (p = 1,0). Nie stwierdzono znamiennej różnicy pomiędzy badanymi grupami w średnim czasie do rozpoznania nowotworu (4,2 miesiąca w grupie poddanej ograniczonym badaniom przesiewowym oraz 4,0 miesiąca w grupie badanej z użyciem CT, p = 0,88) ani w umieralności z powodu nowotworu (1,4% i 0,9%, p = 0,75).

Wnioski. Ukryte nowotwory występują rzadko u chorych z pierwszym incydentem samoistnej choroby zatorowo-zakrzepowej. Rutynowe badania przesiewowe z użyciem CT jamy brzusznej i miednicy nie były związane ze znamienną korzyścią kliniczną.

Vemurafenib in multiple nonmelanoma cancers with *BRAF* V600 mutations

Hyman DM, Puzanov I, Subbiah V i wsp.
N Engl J Med 2015; 373: 726–736

Mutacje *BRAF* V600 występują w różnych nowotworach poza czerniakiem. Przeprowadzono badanie II fazy z użyciem wemurafenibu u chorych z obecnością mutacji *BRAF* V600 w nowotworach innych niż czerniak.

Metody. Do badania włączono chorych na 6 określonych grup nowotworów oraz do 7. grupy zawierającej inne nowotwory. Leczono 122 chorych z mutacją *BRAF* V600, w tym 27 chorych na raka jelita grubego i odbytnicy oprócz wemurafenibu otrzymywało cetuksymab. Głównym punktem końcowej oceny był udział odpowiedzi, a dodatkowymi — czas wolny od progresji oraz czas całkowitego przeżycia.

Wyniki. W grupie chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca udział odpowiedzi wyniósł 42% (95% przedział ufności [CI] 20 do 67), udział przeżyć wolnych od progresji — 7,3 miesiąca (95% CI 3,5 do 10,8). W grupie z chorobą Erdheima-Chestera lub z histiocytozą z komórek Langerhansa udział odpowiedzi wyniósł 43% (95% CI 18 do 71); mediana czasu leczenia wyniosła 5,9 miesiąca (zakres 0,6 do 18,6) i u żadnego chorego nie stwierdzono progresji choroby podczas leczenia. Stwierdzono pojedyncze odpowiedzi u chorych na pleomorficznego żółtakogwiaździaka, anaplastycznego raka tarczycy, raka dróg żółciowych, raka przewodów ślinowych, raka jajnika, mięsaka jasnokomórkowego oraz raka jelita grubego i odbytnicy, którzy otrzymywali wemurafenib i cetuksymab. Bezpieczeństwo leczenia było podobne do opisywanego w poprzednich badaniach z użyciem wemurafenibu u chorych na czerniaka.

Wnioski. *BRAF* V600 wydaje się być onkogenem, którego blokowanie może mieć znaczenie w niektórych, ale nie wszystkich nowotworach innych niż czerniak. Aktywność wemurafenibu stwierdzono u chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca, w chorobie Erdheima-Chestera oraz w histiocytozie z komórek Langerhansa. Rodzaj nowotworu jest ważnym czynnikiem warunkującym odpowiedź na leczenie u chorych na nowotwory z mutacją *BRAF* V600.

Elotuzumab therapy for relapsed or refractory multiple myeloma

Lonial S, Dimopoulos M, Palumbo A i wsp.
N Engl J Med 2015; 373: 621–631

Elotuzumab, przeciwciało monoklonalne stymulujące układ odpornościowy, wpływając w ten sposób na przekazywanie sygnału poprzez aktywującą limfocyty cząsteczkę F7 (SLAMF7), wykazywało aktywność w połączeniu z lenalidomidem i deksametazonem w badaniach fazy 1b-2 u chorych z nawrotem lub opornym na leczenie szpiczakiem mnogim.

Metody. W badaniu III fazy chorych przydzielano losowo do leczenia elotuzumabem w połączeniu z lenalidomidem i deksametazonem lub do grupy kontrolnej otrzymującej wyłącznie lenalidomid i deksametazon. Głównymi punktami końcowej oceny był czas wolny od progresji oraz czas całkowitego przeżycia. Ostateczne wyniki dotyczące głównych punktów końcowych przedstawiono na podstawie przeprowadzonej w trakcie badania planowej analizy dotyczącej czasu wolnego od progresji.

Wyniki. 321 chorych przydzielono do leczenia z udziałem elotuzumabu i 325 do grupy kontrolnej. Po medianie czasu obserwacji 24,5 miesiąca udział rocznych przeżyć wolnych od progresji w grupie leczonej z udziałem elotuzumabu

wyniósł 68% w porównaniu z 57% w grupie kontrolnej; po 2 latach udziały te wyniosły odpowiednio 41% i 27%. Mediana czasu wolnego od progresji wśród leczonych z udziałem elotuzumabu wyniosła 19,4 miesiąca w porównaniu z 14,9 miesiąca w grupie kontrolnej (współczynnik ryzyka progresji lub zgonu w grupie leczonej z udziałem elotuzumabu 0,70; 95% przedział ufności 0,57 do 0,85; p < 0,001). Udział odpowiedzi w grupie leczonej z udziałem elotuzumabu wyniósł 79% w porównaniu z 66% w grupie kontrolnej (p < 0,001). Najczęstszymi niepożądanymi działaniami 3. lub 4. stopnia były: limfopenia, neutropenia, zmęczenie oraz zapalenie płuc. Działania niepożądane związane z wlewem leku w grupie leczonej z udziałem elotuzumabu wystąpiły u 33 chorych (10%) i u 29 chorych miały 1. lub 2. stopień nasilenia.

Wnioski. Względne ryzyko progresji lub zgonu chorych na szpiczaka mnogiego z nawrotem lub oporną postacią choroby było znamiennie, o 30% obniżone wśród leczonych elotuzumabem, lenalidomidem i deksametazonem.

A randomized, controlled trial of cavity shave margins in breast cancer

Chagpar AB, Killelea BK, Tsangaris TN i wsp.
N Engl J Med 2015; 373: 503–510

Rutynowe usunięcie marginesu wokół loży (dodatkowej tkanki wokół loży pozostawionej po częściowym usunięciu piersi) może zmniejszyć udział dodatnich marginesów oraz ponownych resekcji wśród chorych poddanych częściowej mastektomii z powodu raka piersi.

Metody. Do badania klinicznego III fazy zakwalifikowano 235 chorych na raka piersi w stopniu zaawansowania 0–III, poddanych częściowemu usunięciu piersi z resekcją lub bez resekcji selektywnych marginesów. Chore były przydzielane losowo w stosunku 1:1 do dalszego poszerzenia marginesów wokół loży lub do ich nieposzerzania. Randomizację przeprowadzano śródoperacyjnie po wykonaniu standardowego zabiegu oszczędzającego. Marginesy określano jako dodatnie, jeśli guz dotykał brzegu usuniętego preparatu u chorych na raka inwazyjnego lub jeśli były mniejsze niż 1 mm u chorych na przewodowego raka przedinwazyjnego. Pierwotnym punktem końcowej oceny był udział dodatnich marginesów, a dodatkowymi — efekt estetyczny i objętość usuniętej tkanki.

Wyniki. Mediana wieku chorych wyniosła 61 lat (zakres 33 do 94). W ostatecznej ocenie patologicznej u 54 chorych (23%) stwierdzono raka inwazyjnego, u 45 (19%) przedinwazyjnego raka przewodowego i u 125 (53%) oba komponenty; u 11 chorych nie stwierdzono komórek nowotworowych. Mediana średnicy guza wyniosła 1,1 cm (zakres 0 do 6,5) u chorych na raka inwazyjnego oraz 1,0 cm (zakres 0 do 9,3) u chorych na przedinwazyjnego raka przewodowego. Grupy były podobne pod względem cech kliniczno-patologicznych oraz demograficznych. Udział dodatnich marginesów po zabiegu oszczędzającym (przed randomizacją) był podobny w grupie poddanej poszerzeniu marginesu i w grupie bez poszerzenia marginesu (odpowiednio 36% i 34%; p = 0,69). Po randomizacji w grupie poddanej dodatkowemu wycięciu udział dodatnich marginesów był znamiennie niższy niż w grupie bez ich poszerzenia (19% *vs* 34%, p = 0,01), podobnie jak udział kolejnych zabiegów związanych z dodatnimi marginesami (10% *vs* 21%, p = 0,02). Nie było znamiennej różnicy w działaniach niepożądanych pomiędzy grupami.

Wnioski. Poszerzenie marginesu wokół loży po usunięciu guza piersi wiązało się ze zmniejszeniem o połowę udziału dodatnich marginesów i konieczności ponownych zabiegów operacyjnych u chorych na raka piersi poddanych oszczędzającemu zabiegowi.

Elective versus therapeutic neck dissection in node-negative oral cancer

D'Cruz AK, Vaish R, Kapre N i wsp.
N Engl J Med 2015; 373: 521–529

Nie jest jasne, czy u chorych na wczesnego raka dna jamy ustnej należy elektywnie usuwać niezmienione szyjne węzły chłonne, czy też usuwać węzły chłonne wyłącznie w przypadku wznowy.

Metody. W prospektywnym badaniu klinicznym III fazy obejmującym chorych na położonego bocznie płaskonabłonkowego raka jamy ustnej w stopniu zaawansowania T1 lub T2 oceniano wpływ na czas przeżycia elektywnego usunięcia węzłów chłonnych (usunięcie węzłów chłonnych po stronie guza podczas pierwotnego zabiegu) w porównaniu z obserwacją usunięcia węzłów chłonnych po nawrocie węzłowym. Głównym punktem końcowej oceny był czas całkowitego przeżycia, a wtórnym czas do nawrotu.

Wyniki. Od 2004 do 2014 roku do badania włączono 596 chorych. Zgodnie z zaleceniem komisji oceniającej dane i bezpieczeństwo leczenia przedstawiono wyniki dla pierwszych 500 chorych (245 poddanych zabiegowi elektywnemu oraz 255 leczonych po nawrocie) z medianą czasu obserwacji 39 miesięcy. W grupie poddanej elektywnemu zabiegowi wystąpiło 81 nawrotów oraz 50 zgonów, a w grupie leczonej po nawrocie 146 nawrotów i 79 zgonów. Po 3 latach elektywne usunięcie węzłów chłonnych wiązało się z wydłużeniem czasu całkowitego przeżycia (80,0%; 95% przedział ufności [CI] 74,1 do 85,8) w porównaniu z usunięciem węzłów chłonnych po wystąpieniu nawrotu (67,5%; 95% CI 61,0 do 73,9); współczynnik ryzyka zgonu 0,64 w grupie poddanej elektywnemu usunięciu węzłów chłonnych (95% CI 0,45 do 0,92; p = 0,01 dla testu log-rank). Po tym czasie również udział przeżyć wolnych od choroby był wyższy w grupie poddanej elektywnemu usunięciu węzłów

chłonnych w porównaniu z grupą poddaną limfadenektomii po wystąpieniu nawrotu (69,5% *vs* 45,9%, p < 0,001). Elektywne usunięcie węzłów chłonnych było skuteczniejsze w większości podgrup bez znamiennych interakcji. Udziały działań niepożądanych w grupie poddanej elektywnemu usunięciu węzłów chłonnych i wśród leczonych po wystąpieniu nawrotu wyniosły odpowiednio 6,6% i 3,6%.
Wnioski. Wśród chorych na wczesnego płaskonabłonkowego raka jamy ustnej elektywne usunięcie szyjnych węzłów chłonnych wiązało się z wyższym udziałem przeżyć wolnych od nawrotu oraz całkowitych przeżyć w porównaniu z usunięciem węzłów po wystąpieniu nawrotu.

Regional nodal irradiation in early-stage breast cancer

Whelan TJ, Olivotto IA, Parulekar WR i wsp.
N Engl J Med 2015; 373: 307–316

Większość kobiet poddanych zabiegowi oszczędzającemu pierś otrzymuje następnie napromienianie całej piersi. Oceniono, czy dołączenie napromieniania regionalnych węzłów chłonnych poprawia wyniki leczenia.
Metody. Chore z przerzutami do pachowych węzłów chłonnych lub bez obecności przerzutów, ale z czynnikami wysokiego ryzyka po zabiegu oszczędzającym pierś oraz po uzupełniającym leczeniu systemowym przydzielono losowo do napromieniania całej piersi oraz regionalnych węzłów chłonnych (w tym węzłów chłonnych zamostkowych, nadobojczykowych i pachowych) lub do napromieniania wyłącznie całej piersi (grupa kontrolna). Głównym punktem końcowej oceny był czas całkowitego przeżycia. Wtórnymi punktami końcowej oceny był czas do nawrotu, czas do nawrotu miejscowo-regionalnego oraz czas do rozsiewu choroby.
Wyniki. Od marca 2000 do lutego 2007 roku 1832 chore przydzielono losowo do leczenia (po 916 chorych do każdej z grup). Mediana czasu obserwacji wyniosła 9,5 roku. Po 10-letniej obserwacji nie stwierdzono różnic w czasie całkowitego przeżycia, a udział przeżyć wyniósł 82,8% w grupie poddanej radioterapii na obszar regionalnych węzłów chłonnych oraz 81, 8% w grupie kontrolnej (współczynnik ryzyka 0,91; 95% przedział ufności [CI] 0,72 do 1,13; p = 0,38). Udział przeżyć wolnych od nawrotu wyniósł 82,0% wśród poddanych radioterapii na obszar węzłów chłonnych oraz 77,0% w grupie kontrolnej (współczynnik ryzyka 0,76; 95% CI 0,61 do 0,94; p = 0,01). Wśród chorych poddanych radioterapii w obszarze węzłów chłonnych częściej występowało ostre zapalenie płuc 2. lub wyższego stopnia (1,2% *vs* 0,2%, p = 0,01) oraz obrzęk limfatyczny (8,4% *vs* 4,5%, p = 0,001).
Wnioski. Dołączenie napromieniania w obszarze regionalnych węzłów chłonnych do napromieniania całej piersi u chorych z przerzutami do węzłów chłonnych lub u chorych wysokiego ryzyka bez przerzutów do węzłów chłonnych nie wydłuża czasu całkowitego przeżycia, ale obniża udział nawrotów raka piersi.

Internal mammary and medial supraclavicular irradiation in breast cancer

Poortmans PM, Collette S, Kirkove C i wsp.
N Engl J Med 2015; 373: 317–327

Wpływ dołączenia napromieniania węzłów chłonnych piersiowych wewnętrznych oraz przyśrodkowych nadobojczykowych (napromienianie regionalnych węzłów chłonnych) do napromieniania całej piersi lub ściany klatki piersiowej po zabiegu operacyjnym na czas przeżycia chorych na wczesnego raka piersi jest nieznany.
Metody. Chore, u których guz umiejscowiony był centralnie lub przyśrodkowo — niezależnie od obecności przerzutów w pachowych węzłach chłonnych lub u których guz położony był bocznie z przerzutami do pachowych węzłów chłonnych — przydzielono do napromieniania całej piersi lub ściany klatki piersiowej w połączeniu z napromienianiem regionalnych węzłów chłonnych lub do napromieniania wyłącznie piersi lub ściany klatki piersiowej (grupa kontrolna). Pierwotnym punktem końcowej oceny był czas całkowitego przeżycia, a wtórnymi — czas wolny od choroby, czas wolny od rozsiewu oraz zgony z powodu raka piersi.
Wyniki. Od 1996 do 2004 roku 4004 chore poddano randomizacji. Większość chorych (76,1%) poddano leczeniu oszczędzającemu pierś. Po amputacji piersi 73,4% chorych w obu grupach poddano napromienianiu ściany klatki piersiowej. Prawie wszystkie chore z przerzutami do węzłów chłonnych (99,0%) i 66,3% chorych bez przerzutów do węzłów chłonnych otrzymało uzupełniające leczenie systemowe. Po medianie czasu obserwacji 10,9 roku zmarło 811 chorych. Po 10 latach udział całkowitych przeżyć wyniósł 82,3% w grupie poddanej napromienianiu regionalnych węzłów chłonnych i 80,7% w grupie kontrolnej (współczynnik ryzyka zgonu po napromienianiu regionalnych węzłów chłonnych 0,87; 95% przedział ufności [CI] 0,76 do 1,00; p = 0,06). Udział przeżyć wolnych od nawrotu wyniósł 72,1% wśród poddanych napromienianiu regionalnych węzłów chłonnych i 69,1% w grupie kontrolnej (współczynnik ryzyka progresji lub zgonu 0,89; 95% CI 0,80 do 1,00; p = 0,04), udział przeżyć bez rozsiewu wyniósł 78,0% w porównaniu z 75,0% (współczynnik ryzyka 0,86; 95% CI 0,76 do 0,98; p = 0,02), a umieralność z powodu raka piersi — 12,5% w porównaniu z 14,4% (współczynnik ryzyka 0,82; 95% CI 0,70 do 0,97; p = 0,02). Ostre działania niepożądane napromieniania regionalnych węzłów chłonnych były miernie nasilone.
Wnioski. Napromienianie regionalnych węzłów chłonnych u chorych na wczesnego raka piersi miało niewielki wpływ

na czas całkowitego przeżycia, natomiast czas wolny od nawrotu oraz od rozsiewu były dłuższe, a umieralność z powodu raka piersi niższa.

Palbociclib in hormone-receptor-positive advanced breast cancer

Turner NC, Ro J, André F i wsp.
N Engl J Med 2015; 373: 209–219

Na wzrost hormonozależnego raka piersi wpływają kinazy zależne od cyklin (CDK4 i CDK6), które promują przejście z fazy G1 do fazy S w cyklu komórkowym. Oceniono skuteczność palbocyklibu (inhibitor CDK4 i CDK6) i fulwestrantu u chorych na zaawansowanego raka piersi.

Metody. Do badania III fazy włączono 521 chorych na zaawansowanego raka piersi z obecnością receptorów hormonalnych, bez obecności receptora HER2, z progresją lub nawrotem podczas lecenia hormonalnego. Chore przydzielono losowo w stosunku 2:1 do leczenia palbocyklibem w połączeniu z fulwestrantem lub do placebo z fulwestrantem. Kobiety przed menopauzą lub w okresie okołomenopauzalnym otrzymywały dodatkowo goserelinę. Pierwotnym punktem końcowej oceny był czas wolny od progresji oceniany przez badacza. Wtórnymi punktami końcowej oceny były: czas całkowitego przeżycia, udział obiektywnych odpowiedzi, udział klinicznych korzyści, objawów podawanych przez chore oraz bezpieczeństwo. Planową ocenę w trakcie badania przeprowadziła niezależna komisja po wystąpieniu 195 zdarzeń związanych z progresją lub zgonem.

Wyniki. Mediana czasu wolnego od progresji wyniosła 9,2 miesiąca (95% przedział ufności [CI] 7,5 do nieustalony) wśród leczonych palbocyklibem i fulwestrantem oraz 3,8 miesiąca (95% CI 3,5 do 5,5) wśród leczonych fulwestrantem i placebo (współczynnik ryzyka progresji lub zgonu 0,42; 95% CI 0,32 do 0,56; p < 0,001). Najczęstszymi niepożądanymi działaniami 3. lub 4. stopnia wśród chorych leczonych palbocyklibem i fulwestrantem były: neutropenia (62,0% *vs* 0,6% w grupie otrzymującej placebo i fulwestrant), leukopenia (25,2% *vs* 0,6%), niedokrwistość (2,6% *vs* 1,7%), małopłytkowość (2,3% *vs* 0%) i zmęczenie (2,0% *vs* 1,2%). Gorączka neutropeniczna wystąpiła u 0,6% chorych leczonych palbocyklibem i u 0,6% chorych otrzymujących placebo. Udział zakończenia leczenia z powodu działań niepożądanych wyniósł 2,6% wśród otrzymujących palbocyklib i 1,7% w grupie placebo.

Wnioski. U chorych na rozsianego raka piersi z obecnością receptorów hormonalnych z progresją podczas hormonoterapii połączenie palbocyklibu z fulwestrantem wiązało się z dłuższym czasem wolnym od progresji w porównaniu z leczeniem wyłącznie fulwestrantem.

Combined nivolumab and ipilimumab or monotherapy in untreated melanoma

Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R i wsp.
N Engl J Med 2015; 373: 23–34

Niwolumab (inhibitor punktu kontrolnego receptora programowanej śmierci komórki 1 [PD-1]) i ipilimumab (inhibitor punktu kontrolnego antygenu 4. związanego z cytotoksycznymi limfocytami T [CTLA-4]) mają komplementarną aktywność u chorych na rozsianego czerniaka. W podwójnie zaślepionym badaniu III fazy obejmującym chorych na rozsianego czerniaka niwolumab lub niwolumab w połączeniu z ipilimumabem porównano z ipilimumabem.

Metody. 945 wcześniej nieleczonych chorych na rozsianego czerniaka w III lub IV stopniu zaawansowania przydzielono w stosunku 1:1:1 do leczenia niwolumabem, niwolumabem w połączeniu z ipilimumabem lub ipilimumabem. Pierwotnymi punktami końcowej oceny był czas do progresji oraz czas całkowitego przeżycia. Przedstawiono wyniki dotyczące czasu do progresji.

Wyniki. Mediana czasu do progresji wśród leczonych niwolumabem w połączeniu z ipilimumabem wyniosła 11,5 miesiąca (95% przedział ufności [CI] 8,9 do 16,7) w porównaniu z 2,9 miesiąca (95% CI 2,8 do 3,4) wśród leczonych ipilimumabem (współczynnik ryzyka zgonu lub progresji 0,42; 99,5% CI 0,31 do 0,57; p < 0,001) i 6,9 miesiąca (95% CI 4,3 do 9,5) wśród leczonych niwolumabem (współczynnik ryzyka dla porównań z ipilimumabem 0,57; 99,5% CI 0,43 do 0,76; p < 0,001). Wśród chorych z guzami zawierającymi ligand dla PD-1 (PD-L1) mediana czasu wolnego od progresji wyniosła 14,0 miesiąca zarówno wśród leczonych niwolumabem w połączeniu z ipilimumabem, jak i wyłącznie niwolumabem. Z kolei wśród chorych bez ekspresji PD-L1 czas do progresji był dłuższy w grupie otrzymującej oba leki w porównaniu z leczonymi wyłącznie niwolumabem (11,2 miesiąca [95% CI 8,0 do nieosiągnięty] *vs* 5,3 miesiąca [95% CI 2,8 do 7,1]). Niepożądane działania 3. lub 4. stopnia związane z leczeniem wystąpiły u 16,3% chorych leczonych niwolumabem, u 55,0% leczonych niwolumabem w połączeniu z ipilimumabem oraz u 27,3% leczonych wyłącznie ipilimumabem.

Wnioski. Wśród wcześniej nieleczonych chorych na rozsianego czerniaka zastosowanie niwolumabu lub niwolumabu w połączeniu z ipilimumabem wiązało się ze znamiennym wydłużeniem czasu wolnego od progresji w porównaniu z leczeniem wyłącznie ipilimumabem. W grupie bez ekspresji PD-L1 połączona blokada PD-1 i CTLA-4 była bardziej skuteczna niż stosowanie leków pojedynczo.

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