VIA MEDICA

NOWOTWORY Journal of Oncology
2016, volume 66, number 2, 184–189
DOI: 10.5603/NJO.2016.0032
© Polskie Towarzystwo Onkologiczne
ISSN 0029–540X
www.nowotwory.viamedica.pl

Nivolumab versus everolimus in advanced renal--cell carcinoma

Motzer R, Escudier B, McDermott D i wsp.
N Eng J Med 2015; 373: 1803–1813

W dotychczasowych niekontrolowanych badaniach klinicznych niwolumab, inhibitor punktu kontrolnego PD-1, wydłużał czas przeżycia chorych na zaawansowanego raka nerki poddanych uprzednio leczeniu. W otwartym badaniu III fazy porównano niwolumab z ewerolimusem u chorych na raka nerki poddanych uprzednio leczeniu.

Metody. 821 chorych na zaawansowanego jasnokomórkowego raka nerki po leczeniu antyangiogennym (1 lub 2 leki) przydzielono losowo (w stosunku 1:1) do niwolumabu (3 mg/kg) podawanego dożylnie co 2 tygodnie lub ewerolimusu (10 mg) podawanego doustnie raz dziennie. Pierwotnym punktem końcowym był czas całkowitego przeżycia. Wtórnymi punktami końcowymi były udział obiektywnych odpowiedzi i bezpieczeństwo.

Wyniki. Mediana czasu całkowitego przeżycia wyniosła 25 miesięcy (95% przedział ufności [CI] 21,8 do nieoszacowany) w grupie otrzymującej niwolumab i 19,6 miesiąca (95% CI 17,6 do 23,1) w grupie otrzymującej ewerolimus. Współczynnik ryzyka zgonu dla niwolumabu w porównaniu z ewerolimusem wyniósł 0,73 (98,5% CI 0,57 do 0,93; $p = 0,002$), co spełniało założone kryterium wyższej skuteczności ($p \leq 0,0148$). Udział obiektywnych odpowiedzi był wyższy w grupie otrzymującej niwolumab w porównaniu z ewerolimusem (25% *vs* 5%; iloraz szans 5,98 [95% CI 3,68 do 9,72]; $p < 0,001$). Mediana czasu wolnego od progresji wyniosła 4,6 miesiąca (95% CI, 3,7 do 5,4) w grupie leczonej niwolumabem i 4,4 miesiąca (95% CI 3,7 do 5,5) w grupie leczonej ewerolimusem (współczynnik ryzyka 0,88; 95% CI 0,75 do 1,03; $p = 0,11$). Związane z leczeniem działania niepożądane w 3. i 4. stopniu nasilenia wystąpiły u 19% chorych otrzymujących niwolumab i u 37% chorych otrzymujących ewerolimus. W grupie leczonej niwolumabem najczęściej odnotowywano zmęczenie (2% chorych), natomiast wśród leczonych ewerolimusem najczęściej występowała niedokrwistość (8% chorych).

Wnioski. W grupie chorych na zaawansowanego raka nerki poddanych uprzednio leczeniu zastosowanie niwolumabu wiązało się z wydłużeniem czasu przeżycia i mniejszą liczbą działań niepożądanych w 3. i 4. stopniu nasilenia w porównaniu z leczeniem ewerolimusem.

Cabozantinib versus everolimus in advanced renal-cell carcinoma

Choueiri T, Escudier B, Mainwaring P i wsp.
N Eng J Med 2015; 373: 1814–1823

Kabozantynib jest doustnym, drobnocząsteczkowym inhibitorem kinazy tyrozynowej receptora dla czynnika wzrostu śródbłonka naczyniowego (VEGFR), a także receptora MET i AXL, które są związane z patogenezą uogólnionego raka nerki lub nabyciem oporności na leki antyangiogenne. W otwartym badaniu III fazy z losowym doborem chorych porównano skuteczność kabozantynibu z ewerolimusem w grupie chorych na raka nerki z progresją choroby po leczeniu anty-VEGFR.

Metody. 658 chorych przydzielono losowo do leczenia kabozantynibem (60 mg/d) lub ewerolimusem (10 mg/d). Pierwotnym punktem końcowym był czas wolny od progresji. Wtórnymi punktami końcowymi były czas całkowitego przeżycia i udział obiektywnych odpowiedzi.

Wyniki. Mediana czasu wolnego od progresji wyniosła 7,4 miesiąca wśród leczonych kabozantynibem i 3,8 miesiąca wśród leczonych ewerolimusem. Udział progresji lub zgonów był o 42% niższy w grupie otrzymującej kabozantynib w porównaniu z grupą otrzymującą ewerolimus (współczynnik ryzyka 0,58; 95% przedział ufności [CI] 0,45 do 0,75; $p < 0,001$). Udział obiektywnych odpowiedzi wyniósł 21% wśród otrzymujących kabozantynib i 5% wśród otrzymujących ewerolimus ($p < 0,001$). Zaplanowana analiza częściowa wykazała wydłużenie czasu całkowitego przeżycia w grupie chorych otrzymujących kabozantynib w porównaniu z otrzymującymi ewerolimus (współczynnik ryzyka zgonu 0,67; 95% CI 0,51 do 0,89; $p = 0,005$), ale poziom istotności dla okresowej analizy nie został osiągnięty. W przypadku wystąpienia działań niepożądanych obniżano dawki leków. Obniżenia dawki wymagało 60% chorych otrzymujących kabozantynib i 25% otrzymujących ewerolimus. U 9% chorych otrzymujących kabozantynib i u 10% otrzymujących ewerolimus przerwano udział w badaniu z powodu działań niepożądanych.

Wnioski. Zastosowanie kabozantynibu u chorych na raka nerki z progresją po leczeniu anty-VEGFR wydłużyło czas wolny od progresji w porównaniu z ewerolimusem.

Pediatric outcome after maternal cancer diagnosed during pregnancy

Amant F, Vandenbroucke T, Varheecke M i wsp.
N Eng J Med 2015; 373: 1824–1834

Brakuje danych oceniających potencjalne ryzyko niekorzystnego wpływu ekspozycji płodu na matczyny nowotwór i przebyte leczenie onkologiczne na dalszy rozwój dziecka.
Metody. W wieloośrodkowym badaniu kontrolnym porównano stan zdrowia potomstwa matek, u których w okresie ciąży rozpoznano nowotwór, z potomstwem zdrowych matek. Do oceny wykorzystano kwestionariusze stanu zdrowia i dane pochodzące z dokumentacji medycznej. Dzieci poddano prospektywnej obserwacji. Przeprowadzono badanie neurologiczne i ocenę rozwoju niemowlęcia w skali Bayleya w 18. i/lub 36. miesiącu życia. Ocenę kardiologiczną wykonywano w 36. miesiącu życia.
Wyniki. Do badania włączono 129 dzieci matek z rozpoznaniem nowotworu (grupa poddana ekspozycji na leczenie onkologiczne w życiu płodowym: mediana wieku 22 miesiące; zakres 12–42) oraz 129 dzieci zdrowych matek. W okresie ciąży u 96 dzieci (74,4%) wystąpiła ekspozycja na leki cytotoksyczne (podawane samodzielnie lub w skojarzeniu z innymi metodami leczenia), u 11 (8,5%) — na radioterapię (samodzielną lub w skojarzeniu), u 13 (10,1%) — na procedury chirurgiczne i u 2 (1,6%) — na inne leczenie farmakologiczne, natomiast matki 14 ocenianych dzieci (10,9%) nie otrzymały leczenia. U 28 spośród 127 dzieci (22%), u których doszło do ekspozycji w życiu płodowym, i u 19 (15,2%) spośród 125 dzieci z grupy kontrolnej odnotowano masę urodzeniową poniżej 10. percentyla (p = 0,16). Nie wykazano znamiennej różnicy pomiędzy grupami w zakresie rozwoju poznawczego ocenianego w skali Bayleya (p = 0,08) ani różnic w analizie podgrup. W obu grupach urodzeniowy wiek ciążowy korelował z oceną funkcji poznawczych. Kardiologiczna ocena 47 dzieci w 36. miesiącu życia wykazała prawidłową funkcję układu krążenia.
Wnioski. Ekspozycja w okresie płodowym na matczyny nowotwór i ewentualne leczenie onkologiczne nie zaburzały rozwoju poznawczego, rozwoju układu sercowo-naczyniowego oraz ogólnego rozwoju potomstwa w okresie wczesnego dzieciństwa. Wcześniactwo wiązało się z pogorszeniem funkcji poznawczych, ale ten skutek był niezależny od leczenia onkologicznego.

Prospective validation of a 21-gene expression assay in breast cancer

Sparano J, Gray R, Della F i wsp.
N Eng J Med 2015; 373: 2005–2014

W dotychczasowych prospektywno-retrospektywnych badaniach archiwalnego materiału tkankowego wykazano rokowniczą wartość profili ekspresji genów. Jednak dopiero prospektywnie zaprojektowane badanie, przeprowadzone w grupie leczonej w jednolity sposób, dostarcza dowodu najwyższego poziomu wiarygodności wartości i użyteczności biomarkera w klinicznej praktyce.
Metody. Do prospektywnego badania włączono chore na hormonowrażliwego, HER2-ujemnego raka piersi z guzem pierwotnym o średnicy od 1,1 do 5,0 cm (lub 0,6–1,0 cm w pośrednim lub wysokim stopniu histologicznej złośliwości), z cechą N0, które na podstawie cech kliniczno-patologicznych spełniały wstępne kryteria kwalifikacji do uzupełniającej chemioterapii. W materiale tkankowym pochodzącym z bloków parafinowych poddano analizie 21 genów w technice odwrotnej reakcji łańcuchowej polimerazy, a wyniki wykorzystano do obliczenia ryzyka nawrotu raka piersi. Chore przydzielono do wyłącznej hormonoterapii, jeśli obliczone ryzyko nawrotu wyniosło od 0–10 (w skali 0–100), co interpretowano jako bardzo niskie ryzyko.
Wyniki. 1626 spośród 10 253 chorych włączonych do badania (15,9%), z ryzykiem nawrotu wynoszącym od 0–10, przydzielono do wyłącznej hormonoterapii. W tej grupie prawdopodobieństwo 5-letniego przeżycia wolnego od inwazyjnego raka piersi wyniosło 93,8% (95% przedział ufności [CI] 92,4 do 94,9), prawdopodobieństwo 5-letniego przeżycia wolnego od odległego nawrotu — 99,3% (95% CI 98,7 do 99,6), prawdopodobieństwo 5-letniego przeżycia wolnego od nawrotu miejscowo-regionalnego lub odległego — 98,7% (95% CI 97,9 do 99,2), a prawdopodobieństwo całkowitego przeżycia — 98,0% (95% CI 97,1 do 98,6).
Wnioski. Chore na hormonowrażliwego, HER2-ujemnego raka piersi z cechą N0, które spełniają kryteria wstępnej kwalifikacji do uzupełniającej chemioterapii na podstawie cech kliniczno-patologicznych, z korzystnym profilem ekspresji genów, mają bardzo niskie ryzyko nawrotu w okresie 5 lat po zastosowaniu wyłącznie hormonoterapii.

Safety, efficacy, and immunogenicity of VGX-3100, a therapeutic synthetic DNA vaccine targeting human papilloma virus16 and 18E6 and E7proteins for cervical intraepithelial neoplasia 2/3: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2b trial

Trimble C, Morrow M, Kraynyak K i wsp.
Lancet 2015; 386: 2078–2088

Przedinwazyjny, wewnątrznabłonkowy rak szyjki macicy (CIN) pozostaje częstym schorzeniem mimo dostępności profilaktycznych szczepionek przeciw onkogennemu wirusowi brodawczaka ludzkiego (HPV), a jego ablacyjne leczenie może prowadzić do trwałej niepłodności. Oceniono, czy zastosowanie szczepionki VGX-3100, złożonej z syntetycznych plazmidów skierowanych przeciwko białkom HPV16,

HPV-18 E6 i E7, dostarczonych metodą elektroporacji, wywołuje histopatologiczną regresję zmian CIN2/3.

Metody. W podwójnie zaślepionym, kontrolowanym placebo badaniu fazy 2b oceniono skuteczność, bezpieczeństwo i immunogenność szczepionki VGX-3100 w grupie chorych na CIN2/3, wywołanych zakażeniem wirusami HPV-16 i HPV-18. Chore z 36 ośrodków akademickich oraz prywatnych praktyk lekarskich w 7 krajach przydzielono losowo (3:1) do szczepionki VGX-3100 (6 mg) lub placebo (1 ml), podawanych domięśniowo w 0, 4 i 12 tygodniu. Przydział losowy przeprowadzono w systemie komputerowym metodą sekwencyjnej alokacji (liczebność bloku — 4) i stratyfikowano względem wieku (< 25. *vs* ≥ 25. r.ż.) oraz stopnia CIN (CIN2 *vs* CIN3). Pierwotnym punktem końcowym była regresja do CIN1 lub prawidłowego nabłonka, oceniana w 36. tygodniu od podania pierwszej dawki. W analizie zgodnej z protokołem i zmodyfikowanej analizie zgodnej z intencją leczenia uwzględniono chore, które otrzymały 3 dawki preparatu, bez odnotowanego naruszenia zasad protokołu. Do analizy bezpieczeństwa włączono chore, które otrzymały przynajmniej jedną dawkę preparatu.

Wyniki. Od 19 października 2011 do 30 lipca 2013 roku włączono do badania 167 chorych, spośród których 125 otrzymało VGX-3100, natomiast 42 chore otrzymały placebo. W analizie zgodnej z protokołem histopatologiczną regresję stwierdzono u 53 spośród 107 (49,5%) chorych otrzymujących VGX-3100 i u 11 spośród 36 (30,6%) chorych otrzymujących placebo (różnica w punktach procentowych wyniosła 19,0 [95% CI 1,4–36,6]; p = 0,034). W zmodyfikowanej analizie zgodnej z intencją leczenia stwierdzono histopatologiczną regresję u 55 spośród 114 (48,2%) chorych otrzymujących VGX-3100 i u 12 spośród 40 (30,0%) chorych otrzymujących placebo (różnica w punktach procentowych wyniosła 18,2 [95% CI 1,3–34,4]; p = 0,034). U większości chorych wystąpiły reakcje w miejscu wstrzyknięcia, ale tylko rumień był znamiennie częstszy wśród otrzymujących VGX-3100 (98/125, 78,4%) w porównaniu z otrzymującymi placebo (24/42, 57,1%; różnica w punktach procentowych wyniosła 21,3 [95% CI 5,3–37,8]; p = 0,007).

Wnioski. VGX-3100 jest pierwszą leczniczą szczepionką wykazującą aktywność w CIN2/3 związanych z zakażeniem HPV-16 i HPV-18. Szczepionka VGX-3100 może stanowić możliwość zachowawczego leczenia CIN2/3, zmieniając podejście terapeutyczne do tego częstego stanu chorobowego.

Lenalidomide plus rituximab as initial treatment for mantle-cell lymphoma

Ruan J, Martin P, Shah B i wsp.
N Engl J Med 2015; 373: 1835–1844

Chłoniak z komórek płaszcza jest zazwyczaj nieuleczalny. Nie określono standardu leczenia, jednak zazwyczaj w leczeniu 1. linii stosuje się chemioterapię. Lenalidomid (immunomodulator) i rytuksymab (przeciwciało anty-CD20) są aktywne w leczeniu nawrotów chłoniaka z komórek płaszcza. Oceniono skuteczność lenalidomidu w połączeniu z rytuksymabem w leczeniu 1. linii.

Metody. Przeprowadzono wieloośrodkowe badanie II fazy oceniające leczenie indukcyjne i podtrzymujące. Podczas fazy indukcyjnej lenalidomid podawano w dawce 20 mg dziennie w dniach 1–21 przez 12 28-dniowych cykli, po 1. cyklu dawkę podwyższano do 25 mg dziennie, jeśli nie wystąpiły niepożądane działania ograniczające możliwość podwyższenia dawki, a w fazie podtrzymującej dawkę obniżano do 15 mg dziennie. Rytuksymab podawano co tydzień przez 4 tygodnie, a następnie co drugi cykl do progresji. Głównym punktem końcowej oceny był udział odpowiedzi, a dodatkowymi — bezpieczeństwo leczenia, czas przeżycia i jakość życia.

Wyniki. Od lipca 2011 do kwietnia 2014 roku do badania włączono 38 chorych z 4 ośrodków. Mediana wieku wyniosła 65 lat. Udziały chorych niskiego, średniego i wysokiego ryzyka wg międzynarodowego indeksu rokowniczego (*Mantle Cell Lymphoma International Prognostic Index*) były podobne (odpowiednio 34%, 34% i 32%). Najczęstszymi niepożądanymi działaniami 3. i 4. stopnia były: neutropenia (u 50% chorych), wysypka (u 29%), małopłytkowość (u 13%), zespół zapalny (*tumor flare*; u 11%), niedokrwistość (u 11%), choroba posurowicza (u 8%) i zmęczenie (u 8%). Po medianie czasu obserwacji 30 miesięcy (do lutego 2015) udział odpowiedzi u chorych, u których możliwa była ocena, wyniósł 92% (95% przedział ufności [CI] 78 do 98), a udział całkowitych odpowiedzi — 64% (95% CI 46 do 79); mediana czasu do progresji nie została osiągnięta. Udział 2-letnich przeżyć bez progresji wyniósł 85% (95% CI 67 do 94), a udział 2-letnich całkowitych przeżyć — 97% (95% CI 79 do 99). Odpowiedź na leczenie wiązała się z poprawą jakości życia.

Wnioski. Połączone leczenie biologiczne lenalidomidem z rytuksymabem zastosowane w 1. linii było skuteczne u chorych na chłoniaka z komórek płaszcza.

Second cancer risk up to 40 years after treatment for Hodgkin's lymphoma

Schaapveld M, Berthe Aleman BMP, van Eggermond AM i wsp.
N Engl J Med 2015; 373: 2499–2511

Chorzy wyleczeni z chłoniaka Hodgkina mają zwiększone ryzyko zachorowania na nowotwory wtórne związane z przebytym leczeniem. Wpływ mniej toksycznego leczenia stosowanego od późnych lat 80. na odległe ryzyko powstawania nowotworów wtórnych pozostaje nieznany.

Metody. Do badania włączono 3905 osób z Holandii, które przeżyły przynajmniej 5 lat od rozpoczęcia leczenia chłonia-

ka Hodgkina. Chorzy byli leczeni od 1965 r. do 2000 r., kiedy byli w wieku od 15 do 50 lat. Porównano ryzyko występowania wtórnych nowotworów u tych chorych w porównaniu z ryzykiem w ogólnej populacji, z uwzględnieniem ryzyka w zależności od stosowanego leczenia.

Wyniki. Po medianie czasu obserwacji 19,1 roku rozpoznano 1055 wtórnych nowotworów u 908 chorych, co wiązało się ze standaryzowanym współczynnikiem występowania (SIR) 4,6 (95% przedział ufności [CI] 4,3 do 4,9) w badanej grupie w porównaniu ogólną populacją. Ryzyko było nadal podwyższone po ponad 35 latach od zakończenia leczenia (SIR 3,9; 95% CI 2,8 do 5,4), a skumulowane występowanie wtórnych nowotworów w badanej grupie po 40 latach wyniosło 48,5% (95% CI 45,4 do 51,5). Skumulowane występowanie wtórnych nowotworów litych nie różniło się pomiędzy okresami badania (1965–76, 1977–88 i 1989–2000; p = 0,71 dla heterogenności). Chociaż ryzyko raka piersi było niższe wśród chorych poddanych nadprzeponowej radioterapii bez objęcia pach w porównaniu z polami płaszczonymi (współczynnik ryzyka 0,37; 95% CI 0,19 do 0,72), ryzyko raka piersi nie było niższe wśród chorych leczonych w latach 1989–2000 w porównaniu z leczonymi w latach wcześniejszych. Kumulacyjna dawka prokarbazyny ≥ 4,3 g/m^2 (związana z przedwczesną menopauzą) wiązała się ze znamiennie niższym ryzykiem raka piersi (współczynnik ryzyka porównań z brakiem chemioterapii 0,57; 95% CI 0,39 do 0,84), ale z wyższym ryzykiem raka przewodu pokarmowego (współczynnik ryzyka 2,70; 95% CI 1,69 do 4,30).

Wnioski. Ryzyko wtórnych nowotworów litych nie wydaje się niższe wśród chorych leczonych w latach 1989–2000 w porównaniu z leczonymi we wcześniejszych okresach. Dla wyleczonych z chłoniaka Hodgkina istotna jest świadomość zwiększonego ryzyka zachorowania na wtórne nowotwory.

Ibrutinib as initial therapy for patients with chronic lymphocytic leukemia

Burger JA, Tedeschi A, Barr PM i wsp.
N Engl J Med 2015; 373: 2425–2437

Przewlekła białaczka limfatyczna (CLL) występuje głównie u osób w starszym wieku, często z chorobami towarzyszącymi, w połączeniu z zależną od choroby immunosupresją i mielosupresją. Przeprowadzono otwarte międzynarodowe badanie III fazy porównujące ibrutynib i chlorambucyl u wcześniej nieleczonych starszych chorych na CLL lub chłoniaka z małych limfocytów.

Metody. 269 wcześniej nieleczonych chorych na CLL lub chłoniaka z małych limfocytów w wieku ≥ 65 lat przydzielono losowo do leczenia ibrutynibem lub chlorambucylem. Pierwotnym punktem końcowej oceny był czas wolny od progresji, oceniany przez niezależną komisję.

Wyniki. Mediana wieku chorych wyniosła 73 lata. Podczas mediany czasu obserwacji 18,4 miesiąca stosowanie ibrutynibu wiązało się ze znamiennym wydłużeniem czasu do progresji w porównaniu z chlorambucylem (mediana nieosiągnięta *vs* 18,9 miesiąca), ryzyko progresji lub zgonu było o 84% niższe wśród leczonych ibrutynibem w porównaniu z chlorambucylem (współczynnik ryzyka 0,16; p < 0,001). Ibrutynib znamiennie wydłużył czas całkowitego przeżycia; udział 2-letnich przeżyć wyniósł 98% wśród leczonych ibrutynibem w porównaniu z 85% wśród leczonych chlorambucylem, względne ryzyko zgonu było o 84% niższe w grupie leczonej ibrutynibem w porównaniu z leczonymi chlorambucylem (współczynnik ryzyka 0,16; p = 0,001). Udział odpowiedzi był wyższy wśród leczonych ibrutynibem w porównaniu z leczonymi chlorambucylem (86% *vs* 35%, p < 0,001). Udziały utrzymujących się podwyższonych w stosunku do wyjściowego stanu wartości hemoglobiny i płytek krwi były wyższe wśród leczonych ibrutynibem. Niepożądane działania jakiegokolwiek stopnia (w tym biegunka, zmęczenie, kaszel i nudności) wystąpiły u przynajmniej 20% chorych leczonych ibrutynibem oraz u przynajmniej 20% chorych leczonych chlorambucylem (w tym nudności, zmęczenie, neutropenia, niedokrwistość i wymioty). Wśród leczonych ibrutynibem u 4 chorych wystąpiło krwawienie 3. stopnia i u jednego krwawienie 4. stopnia. 87% chorych z grupy leczonej ibrutynibem nadal przyjmuje lek.

Wnioski. Ibrutinib był skuteczniejszy od chlorambucylu u wcześniej nieleczonych chorych na CLL lub chłoniaka z małych komórek pod względem czasu do progresji, czasu całkowitego przeżycia, udziału odpowiedzi oraz poprawy parametrów hematologicznych.

Germline mutations in predisposition genes in pediatric cancer

Zhang J, Walsh MF, Wu G i wsp.
N Engl J Med 2015; 373: 2336–2346

Występowanie oraz rodzaje predysponujących mutacji u dzieci i młodzieży chorujących na nowotwory są nieznane. Znajomość takich mutacji może zwiększyć zrozumienie kancerogenezy, poprawić opiekę nad chorymi oraz umożliwić konsultacje genetyczne dla chorych i ich rodzin.

Metody. U 1120 chorych poniżej 20. roku życia przeprowadzono sekwencjonowanie całego genomu (u 595 chorych), całego egzomu (u 456) lub oba testy (u 69). Oceniono sekwencję DNA 565 genów, w tym 60, które były związane z obecnością autosomalnie dominujących mutacji zarodkowych predysponujących do zachorowania na nowotwór. Patogeniczność tych mutacji określał panel ekspertów w oparciu o genetyczne bazy danych (*cancer-specific* i *locus-specific*), medyczne piśmiennictwo, obliczeniowe prawdo-

podobieństwo i obecność mutacji obu alleli znalezionych w genomie guza. To samo lub podobne podejście stosowano, oceniając dane 966 osób, które nie miały rozpoznanego nowotworu w *1000 Genomes Project* i w badaniu autyzmu (515 chorych na autyzm i 208 osób bez autyzmu).

Wyniki. Mutacje, które wydawały się być patogeniczne lub prawdopodobnie patogeniczne, stwierdzono u 95 chorych na nowotwór (8,5%) w porównaniu z 1,1% wśród osób z *1000 Genomes Project* oraz 0,6% wśród uczestników badania autyzmu. Najczęściej zmutowanymi genami były *TP53* (u 50 chorych), *APC* (u 6), *BRCA2* (u 6), *NF1* (u 4), *PMS2* (u 4), *RB1* (u 3), oraz *RUNX1* (u 3). U 18 pozostałych chorych stwierdzono mutacje powodujące utratę części białka w genach supresorowych. Wśród 58 chorych z predysponującymi mutacjami i znanym wywiadem rodzinnym u 23 (40%) występowały nowotwory w rodzinie.

Wnioski. Zarodkowe mutacje predysponujące do zachorowania na nowotwory złośliwe stwierdzono u 8,5% dzieci i młodzieży chorych na nowotwory. U większości chorych wywiad rodzinny nie wiązał się z obecnością zespołów predysponujących do zachorowania na raka.

Nedaplatin plus docetaxel versus cisplatin plus docetaxel for advanced or relapsed squamous cell carcinoma of the lung (WJOG5208L): a randomised, open-label, phase 3 trial

Shukuya T, Yamanaka T, Seto T

Lancet Oncol 2015; 16: 1630–1638

W badaniach I i II fazy wykazano obiecującą aktywność połączenie nedaplatyny, pochodnej cisplatyny, z docetakselem w leczeniu chorych na zaawansowanego płaskonabłonkowego raka płuca. Porównano wpływ nedaplatyny w połączeniu z docetakselem z cisplatyną w połączeniu z docetakselem na czas całkowitego przeżycia chorych na wcześniej nieleczonego zaawansowanego lub nawrotowego płaskonabłonkowego raka płuca.

Metody. Przeprowadzono badanie III fazy w 53 japońskich ośrodkach. Kryteria kwalifikacji obejmowały: patologicznie potwierdzony płaskonabłonkowy rak płuca w stopniu zaawansowania IIIB/IV lub nawrót po zabiegu operacyjnym, wiek 20–74 lata, stan sprawności 0–1 wg ECOG, brak wcześniejszej chemioterapii lub nawrót po ponad roku po uzupełniającej chemioterapii i odpowiednia wydolność narządowa. Chorych przydzielano losowo (1:1) do 100 mg/m^2 nedaplatyny i 60 mg/m^2 docetakselu lub do 80 mg/m^2 cisplatyny i 60 mg/m^2 docetakselu, podawanych dożylnie co 3 tygodnie przez 4–6 cykli (do decyzji onkologa prowadzącego). Randomizacja była prowadzona centralnie metodą dynamicznej minimizacji, co pozwoliło na zbalansowanie grup wg stopnia zaawansowania (IIIB/IV lub nawrót po leczeniu operacyjnym), płci i ośrodka. Głównym punktem końcowym był czas całkowitego przeżycia w zmodyfikowanej populacji zgodnej z intencją leczenia (wszyscy chorzy poddani randomizacji i spełniający kryteria włączenia do badania). Analizy bezpieczeństwa przeprowadzono u wszystkich chorych, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę leku. Badanie jest zarejestrowane w UMIN Clinical Trials Registry pod numerem UMIN000002015 i zamknięte dla nowych chorych.

Wyniki. Od 6 lipca 2009 r. do 26 lipca 2012 r. 355 chorych przydzielono losowo do leczenia, w tym 349 chorych włączono do zmodyfikowanej analizy zgodnej z intencją leczenia (177 w grupie z nedaplatyną i 172 w grupie z cisplatyną). Czas całkowitego przeżycia był znamiennie dłuższy w grupie leczonej nedaplatyną (mediana 13,6 miesiąca, 95% przedział ufności [CI] 11,6–15,6) w porównaniu z leczonymi cisplatyną (11,4 miesiąca, 10,2–12,2; współczynnik ryzyka 0,81, 95% CI 0,65–1,02; p = 0,037, jednostronny test log-rank). Nudności (7 spośród 177 chorych leczonych nedaplatyną i 25 spośród 175 leczonych cisplatyną), zmęczenie (6 *vs* 20), hiponatremia (24 *vs* 53) i hipokaliemia (4 *vs* 15) w stopniu ≥ 3 były częstsze wśród leczonych cisplatyną w porównaniu z leczonymi nedaplatyną, podczas gdy leukopenia (98 *vs* 77), neutropenia (146 *vs* 123) i małopłytkowość (16 *vs* 0) w stopniu ≥ 3 występowały częściej wśród leczonych nedaplatyną niż wśród leczonych cisplatyną. Zgony związane z leczeniem stwierdzono u 4 chorych leczonych nedaplatyną i 3 chorych leczonych cisplatyną.

Wnioski. Czas całkowitego przeżycia był znamiennie dłuższy po leczeniu nedaplatyną z docetakselem w porównaniu z leczeniem cisplatyną z docetakselem; schematy miały inny profil bezpieczeństwa. Nedaplatyna z docetakselem może stanowić nową opcję leczenia chorych na zaawansowanego lub nawrotowego płaskonabłonkowego raka płuca.

Clinical relevance of DPYD variants c.1679T>G, c.1236G>A/HapB3, and c.1601G>A as predictors of severe fluoropyrimidine-associated toxicity: a systematic review and meta-analysis of individual patient data

Meulendijks D, Henricks LM, Sonke GS i wsp.

Lancet Oncol 2015; 16: 1639–1650

Najlepiej poznaną przyczyną nietolerancji fluoropirymidyn jest niedobór aktywności dehydrogenazy dihydropirymidynowej (DPD), który może być wynikiem występowania niekorzystnego polimorfizmu genu kodującego DPD (DPYD), w tym DPYD*2A i c.2846A>T. Trzy inne odmiany DPYD c.1679T>G, c.1236G>A/HapB3 i c.1601G>A są związane z niedoborem aktywności DPD, ale brak danych dotyczących ich klinicznego znaczenia. Celem niniejszego przeglądu i metaanalizy była ocena klinicznej przydatności c.1679T>G, c.1236G>A/HapB3 i c.1601G>A jako markerów przewidu-

jących wystąpienie ciężkich powikłań po zastosowaniu fluoropirymidyn.

Metody. Przeprowadzono przegląd piśmiennictwa opublikowanego przed 17 grudnia 2014 roku w celu znalezienia badań oceniających zależność pomiędzy występowaniem polimorfizmów DPYD c.1679T>G, c.1236G>A/HapB3 i c.1601G>A a ciężkimi (stopień ≥ 3) objawami niepożądanymi leczenia fluoropirymidynami u chorych leczonych fluorouracylem, kapecytabiną i tegafurem-uracylem w monoterapii lub w połączeniu z innymi lekami, lub z radioterapią. Skorygowane względne ryzyko (RR) ustalono na podstawie wieloczynnikowej analizy danych poszczególnych chorych. Zastosowano losowy model metaanalizy, za znamienne przyjęto p < 0,0167 (poprawka Bonferroniego).

Wyniki. Do metaanalizy włączono 7365 chorych z 8 badań. Występowanie DPYD c.1679T>G wiązało się znamiennie z toksycznością po zastosowaniu fluoropirymidyn (skorygowane RR 4,40, 95% CI 2,08–9,30; p < 0,0001), podobnie jak c.1236G>A/HapB3 (1,59, 1,29–1,97; p < 0,0001). Zależność pomiędzy występowaniem c.1601G>A i toksycznością po zastosowaniu fluoropirymidyn nie była znamienna (skorygowane RR 1,52, 95% CI 0,86–2,70; p = 0,15). Obecność c.1679T>G i c.1236G>A/HapB3 wiązała się z występowaniem toksyczności ze strony przewodu pokarmowego (skorygowany RR odpowiednio 5,72, 95% CI 1,40–23,33; p = 0,015 i 2,04, 1,49–2,78; p < 0,0001) i hematologicznej (skorygowane RR 9,76, 95% CI 3,03–31,48; p = 0,00014 i 2,07, 1,17–3,68; p = 0,013), ale nie z występowaniem zespołu ręka-stopa. Występowanie DPYD*2A i c.2846A>T wiązało się znamiennie z ciężką toksycznością po zastosowaniu fluoropirymidyn (skorygowane RR odpowiednio 2,85, 95% CI 1,75–4,62; p < 0,0001 i 3,02, 2,22–4,10; p < 0,0001).

Wnioski. Warianty DPYD c.1679T>G i c.1236G>A/HapB3 były klinicznie istotnymi markerami toksyczności po zastosowaniu fluoropirymidyn. Zaleca się badanie przesiewowe w kierunku wykrywania tych polimorfizmów, w połączeniu z polimorfizmami o ustalonym znaczeniu (DPYD*2A i c.2846A>T) w celu poprawy bezpieczeństwa chorych na nowotwory leczonych fluoropirymidynami.

Prostate cancer screening in men aged 50–69 years (STHLM3): a prospective population-based diagnostic study

Grönberg H, Adolfsson J, Aly M i wsp.
Lancet Oncol 2015; 16: 1667–1676

Stężenie antygenu swoistego dla gruczołu krokowego (PSA) jest stosowane w badaniach przesiewowych w kierunku wykrywania raka gruczołu krokowego, ale wiąże się z wysokim udziałem wyników fałszywie dodatnich, które powodują wykonywanie niepotrzebnych biopsji i nadrozpoznawalność raków gruczołu krokowego niskiego ryzyka. Celem badania było stworzenie i walidacja modelu rozpoznawania raka gruczołu krokowego wysokiego ryzyka (≥ 7 punktów w skali Gleasona), lepszego niż badania przesiewowe przy użyciu wyłącznie PSA.

Metody. Do prospektywnego populacyjnego badania Sztokholm 3 (STHLM3) zapraszano mężczyzn bez rozpoznanego raka gruczołu krokowego w wieku 50–69 lat ze szwedzkiego rejestru populacyjnego (*Swedish Population Register*) prowadzonego przez szwedzką agencję podatkową (*Swedish Tax Agency*). Mężczyzn z rozpoznanym rakiem gruczołu krokowego w chwili włączenia do badania wykluczano z badania. Zarówno model STHLM3 (połączenie biomarkerów białkowych w surowicy [PSA, wolne PSA, nietknięte PSA, hK2, MSMB, MIC1], genetycznych polimorfizmów [232 SNPs] i danych klinicznych [wiek, wywiad rodzinny, poprzednie biopsje gruczołu krokowego, badanie gruczołu krokowego]), jak i stężenie PSA były oceniane u wszystkich uczestników badania. Głównym celem był wzrost swoistości w rozpoznawaniu raka gruczołu krokowego wysokiego ryzyka w porównaniu z PSA bez obniżenia czułości. Głównymi punktami oceny były: liczba wykrytych raków wysokiego ryzyka (czułość) i liczba wykonanych biopsji gruczołu krokowego (swoistość). Badana kohorta STHLM3 została użyta do stworzenia modelu STHLM3, który był prospektywnie testowany w grupie walidacyjnej STHLM3. Do oceny zależności pomiędzy biomarkerami, cechami klinicznymi i występowaniem raka gruczołu krokowego z wynikiem ≥ 7 w skali Gleasona zastosowano logistyczną regresję. Badanie zarejestrowano w *ISCRTN.com* pod numerem ISRCTN84445406.

Wyniki. Model STHLM3 był znamiennie lepszy w wykrywaniu raków z wynikiem ≥ 7 w skali Gleasona (p < 0,0001) w porównaniu z badaniem wyłącznie PSA, powierzchnia pod krzywą wyniosła 0,56 (95% CI 0,55–0,60) dla PSA i 0,74 (95% CI 0,72–0,75) dla modelu STHLM3. Wszystkie zmienne użyte w modelu STHLM3 były znamiennie związane z występowaniem raka gruczołu krokowego z wynikiem ≥ 7 w skali Gleasona (p < 0,05) w wieloczynnikowym modelu logistycznej regresji. Użycie modelu STHLM3 do rozpoznania raka gruczołu krokowego wysokiego ryzyka pozwoliło obniżyć liczbę biopsji o 32% (95% CI 24–39) i uniknąć 44% (35–54) biopsji zmian łagodnych przy tym samym poziomie czułości co badanie PSA z punktem odcięcia ≥ 3 ng/ml.

Wnioski. Model STHLM3 może obniżyć liczbę niepotrzebnych biopsji bez obniżenia zdolności do rozpoznania raka gruczołu krokowego z wynikiem ≥ 7 w skali Gleasona i może się przyczynić do tworzenia opartych na indywidualnym ryzyku programów badań diagnostycznych wykrywających raka gruczołu krokowego.

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