

### First-line crizotinib vsus chemotherapy in ALK-positive lung cancer

Solomon B, Mok T, Kim D i wsp.

*N Engl J Med* 2014; 371: 2167–2177

Dotychczas nieznaną była skuteczność kryzotybinu w porównaniu ze standardową chemioterapią pierwszej linii w grupie chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z potwierdzoną rearanżacją genu *EML-ALK*.

**Metody.** W otwartym badaniu III fazy porównano skuteczność kryzotybinu i chemioterapii w grupie 343 chorych na zaawansowanego niepłaskonabłonkowego, niedrobnokomórkowego raka płuca z obecnością rearanżacji genu *EML4-ALK*, którzy wcześniej nie otrzymali systemowego leczenia. Chorych przydzielono losowo do podawanego doustnie kryzotybinu w dawce dobowej  $2 \times 250$  mg lub do dożyłnej chemioterapii (pemetreksed  $500 \text{ mg/m}^2$  z cisplatyną  $75 \text{ mg/m}^2$  lub karboplatiną AUC 5–6 mg/ml/min) podawanej co 3 tygodnie do 6 cykli. Dopuszczano *crossover* chorych otrzymujących chemioterapię do ramienia z kryzotybinem po potwierdzeniu progresji choroby. Pierwotnym punktem końcowym był czas do progresji w badaniu radiologicznym.

**Wyniki.** Czas do progresji w grupie chorych otrzymujących kryzotybin był znacząco dłuższy w porównaniu z grupą otrzymującą chemioterapię (mediana 10,9 vs 7,0 miesięcy; iloraz ryzyka progresji choroby lub zgonu w grupie otrzymującej kryzotybin 0,45; 95% przedział ufności [CI] 0,35 do 0,60;  $p < 0,001$ ). Udział obiektywnych odpowiedzi wyniósł odpowiednio 74% i 45% ( $p < 0,001$ ). Nie osiągnięto mediany czasu całkowitego przeżycia w żadnej z grup (iloraz ryzyka zgonu w grupie otrzymującej kryzotybin 0,82; 95% CI 0,54 do 1,26;  $p = 0,36$ ); udział rocznych przeżyć w grupie chorych otrzymujących kryzotybin i chemioterapię wyniósł odpowiednio 84% i 79%. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi kryzotybinu były: zaburzenia widzenia, biegunka, nudności i obrzęki, a chemioterapii: nudności, zmęczenie, wymioty i zmniejszenie apetytu. Leczenie kryzotybinem wiązało się ze skuteczniejszym zmniejszeniem objawów choroby i poprawą jakości życia.

**Wnioski.** W grupie uprzednio nieleczonych chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z potwierdzoną rearanżacją *EML-ALK* zastosowanie kryzotybinu było skuteczniejsze od standardowej chemioterapii pierwszej linii — skojarzenia związku platyny z pemetreksedem.

### Genetic basis for clinical response to CTLA-4 blockade in melanoma

Snyder A, Makarov V, Merghoub T i wsp.

*N Engl J Med* 2014; 371: 2189–2199

Inhibitory immunologicznych punktów kontrolnych są skuteczne w leczeniu chorych na nowotwory, ale molekularne podstawy tych korzyści klinicznych nie są znane. Ipilimumab i tremelimumab są przeciwciałami przeciwko antygenowi 4. cytotoksycznych limfocytów T (CTLA-4). Immunoterapia anty-CTLA-4 wydłuża czas przeżycia chorych na czerniaka. Inaktywacja CTLA-4 aktywuje limfocyty T i umożliwia niszczenie komórek nowotworowych.

**Metody.** Zebrano materiał tkankowy chorych na czerniaka leczonych ipilimumabem lub tremelimumabem. Przeprowadzono sekwencjonowanie całego egzomu w materiale guzów oraz odpowiadających im próbkach krwi. Znalezione mutacje somatyczne oraz odpowiadające im neoantygeny. Zbadano, czy peptydy neoantygenów aktywują limfocyty chorych leczonych ipilimumabem.

**Wyniki.** Analizę egzomów czerniaków 64 chorych poddanych leczeniu anty-CTLA-4 przeprowadzono przy użyciu równoległego sekwencjonowania. Porównano wyniki w grupie 11 chorych, którzy odnieśli długotrwałą korzyść kliniczną, oraz w grupie 14 chorych, którzy odnieśli niewielką korzyść lub nie odnieśli korzyści klinicznej z zastosowanego leczenia. Liczba mutacji wiązała się ze stopniem korzyści klinicznej ( $p = 0,01$ ), ale rozpatrywana samodzielnie nie stanowiła czynnika predykcyjnego. Określono potencjalne neoantygeny guza dla każdego z chorych, stosując genomową analizę somatycznych neoepitopów oraz indywidualne dla każdego chorego typowanie antygenów HLA. Przeprowadzono validację sygnatury w grupie dodatkowych 39 chorych leczonych przeciwciałami anty-CTLA-4. Predykcyjne neoantygeny aktywowały limfocyty T chorych leczonych ipilimumabem.

**Wnioski.** Powyższe dane stanowią molekularną podstawę korzyści płynących z blokady antygeny CTLA-4 oraz uzasadnienie badania egzomów chorych kwalifikowanych do leczenia przeciwciałami anty-CTLA-4.

## Crizotinib in *ROS1*-rearranged non-small-cell lung cancer

Shaw A, Ou S, Yung-Jue Bang Y i wsp.

*N Engl J Med* 2014; 371: 1963–1971

Obecność chromosomalnej rearanżacji genu kodującego receptor kinazy tyrozynowej protoonkogenu *ROS1* charakteryzuje odrębną molekularnie podgrupę niedrobnokomórkowych raków płuca, potencjalnie wrażliwych na lecznicze hamowanie aktywności kinazy *ROS1*. Kryzotynib jest drobnocząsteczkowym inhibitorem kinaz tyrozynowych: ALK, *ROS1* i MET.

**Metody.** Do badania I fazy z kryzotynibem włączono 50 chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z potwierdzoną rearanżacją *ROS1*. Chorzy otrzymywali kryzotynib w standardowej dawce 2 × 250 mg/d. Oceniano bezpieczeństwo stosowania leku, farmakokinetykę i odpowiedź na leczenie. Partnerów fuzyjnych genu *ROS1* wykrywano metodą sekwencjonowania nowej generacji lub łańcuchową reakcją polimerazy z odwrotną transkryptazą.

**Wyniki.** Udział obiektywnych odpowiedzi wyniósł 72% (95% przedział ufności [CI] 58 do 84). Odnotowano 3 całkowite odpowiedzi oraz 33 odpowiedzi częściowe. Mediana czasu trwania odpowiedzi wyniosła 17,6 miesiąca (95% CI 14,5 — nieosiągnięty). Mediana czasu do progresji wyniosła 19,2 miesiąca (95% CI, 14,4 — nieosiągnięty), z 25 chorymi (50%) pozostającymi w trakcie obserwacji. Zbadano materiał pochodzący z 30 guzów i określono 7 partnerów fuzyjnych genu *ROS1*: 5 znanych oraz 2 zupełnie nowych. Nie wykazano korelacji pomiędzy typem rearanżacji *ROS1* a kliniczną odpowiedzią na kryzotynib. Profil bezpieczeństwa kryzotynibu był podobny do obserwowanego u leczonych kryzotynibem chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca z rearanżacją *ALK*.

**Wnioski.** W badaniu wykazano aktywność przeciwnowotworową kryzotynibu w grupie chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z potwierdzoną rearanżacją *ROS1*. Obecność rearanżacji *ROS1* charakteryzuje drugą molekularną podgrupę chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca, u których kryzotynib wykazuje wysoką aktywność.

## Combined vemurafenib and cobimetinib in *BRAF*-mutated melanoma

Larkin J, Ascierto P, Dréno B i wsp.

*N Engl J Med* 2014; 371: 1867–1876

Postawiono hipotezę, że skojarzone hamowanie aktywności *BRAF* i *MEK* może poprawić wyniki leczenia chorych na czerniaka poprzez zapobieganie lub opóźnianie powstawania oporności powstającej przy stosowaniu inhibitorów *BRAF*

w monoterapii. W badaniu III fazy zbadano skuteczność skojarzonego leczenia inhibitorem *BRAF* — wemurafenibem i inhibitorem *MEK* — kobimetynibem.

**Metody.** 495 uprzednio nieleczonych chorych na nieresekcyjnego, miejscowo zaawansowanego lub rozsiańnięgo czerniaka z potwierdzoną mutacją *BRAF*V600 przydzielono losowo do wemurafenibu i kobimetynibu (grupa otrzymująca skojarzone leczenie) lub wemurafenibu i placebo (grupa kontrolna). Pierwotnym punktem końcowym był czas do progresji oceniany przez badacza.

**Wyniki.** Mediana czasu do progresji wyniosła 9,9 miesiąca w grupie otrzymującej skojarzone leczenie i 6,2 miesiąca w grupie kontrolnej (iloraz ryzyka zgonu lub progresji choroby 0,51; 95% przedział ufności [CI] 0,39 do 0,68;  $p < 0,001$ ). Udział całkowitych i częściowych odpowiedzi w grupie otrzymującej skojarzone leczenie wyniósł 68% w porównaniu z 45% w grupie kontrolnej ( $p < 0,001$ ), w tym udział całkowitych odpowiedzi — odpowiednio 10% w grupie otrzymującej leczenie skojarzone i 4% w grupie kontrolnej. Czas do progresji oceniony w niezależnym raporcie był zbliżony do czasu do progresji ocenionego przez badacza. W pośredniej analizie czasu całkowitego przeżycia udział 9-miesięcznych przeżyć wyniósł 81% (95% CI 75 do 87) w grupie otrzymującej leczenie skojarzone i 73% (95% CI 65 do 80) w grupie kontrolnej. Stosowanie wemurafenibu z kobimetynibem wiązało się z nieznamieninnie wyższym udziałem działań niepożądanych w stopniu nasilenia  $\geq 3$  w porównaniu z wemurafenibem z placebo (65% vs 59%). Nie wykazano znamiennej różnicy w odsetku rezygnacji z leczenia. Odnotowano mniej wtórnych raków skóry w grupie chorych otrzymujących skojarzone leczenie.

**Wnioski.** W grupie chorych na czerniaka z potwierdzoną mutacją *BRAF*V600 skojarzenie kobimetynibu z wemurafenibem było związane ze znamienym wydłużeniem czasu do progresji, przy nieco wyższej toksyczności.

## Combined *BRAF* and *MEK* inhibition versus *BRAF* inhibition alone in melanoma

Long G, Stroyakovskiy D, Gogas H i wsp.

*N Engl J Med* 2014; 371: 1877–1888

Skojarzone hamowanie aktywności *BRAF* i *MEK* opóźnia powstanie oporności i zmniejsza toksyczność leczenia w grupie chorych na czerniaka z mutacją *BRAF*V600E lub V600K w porównaniu z hamowaniem wyłącznie *BRAF*.

**Metody.** W badaniu III fazy 423 uprzednio nieleczonych chorych na nieresekcyjnego czerniaka w stopniu zaawansowania klinicznego IIIC lub IV, z mutacją *BRAF*V600E lub V600K, przydzielono losowo do skojarzonego leczenia dabrafenibem (2 × 150 mg/d doustnie) i trametynibem (1 × 2 mg/d doustnie) lub dabrafenibu i placebo. Pierwotnym punktem końcowym był czas do progresji. Wtórnymi

punktami końcowymi były: czas całkowitego przeżycia, udział odpowiedzi, czas trwania odpowiedzi i bezpieczeństwo. Przeprowadzono zaplanowaną wcześniej pośrednią analizę całkowitego przeżycia.

**Wyniki.** Mediana czasu do progresji wyniosła 9,3 miesiąca w grupie otrzymującej dabrafenib z trametynibem i 8,8 miesiąca w grupie otrzymującej wyłącznie dabrafenib (iloraz ryzyka progresji lub zgonu w grupie otrzymującej dabrafenib z trametynibem, 0,75; 95% przedział ufności [CI] 0,57 do 0,99;  $p = 0,03$ ). Udział odpowiedzi wyniósł 67% w grupie chorych otrzymujących dabrafenib z trametynibem i 51% w grupie otrzymującej wyłącznie dabrafenib ( $p = 0,002$ ). Po 6 miesiącach pośredni wskaźnik całkowitego przeżycia wyniósł 93% w grupie otrzymującej dabrafenib z trametynibem i 85% w grupie otrzymującej wyłącznie dabrafenib (iloraz ryzyka zgonu 0,63; 95% CI 0,42 do 0,94;  $p = 0,02$ ). Określony próg skuteczności przerywający prowadzone badanie nie został przekroczony (dwustronny wskaźnik  $p = 0,0002$ ). Udziały działań niepożądanych były zbliżone w obu grupach. Częstsze modyfikacje dawek leków odnotowano w grupie otrzymującej dabrafenib z trametynibem. Udział płaskonabłonkowych raków skóry był niższy w grupie otrzymującej dabrafenib z trametynibem w porównaniu z grupą leczoną wyłącznie dabrafenibem (2% vs 9%). W grupie chorych otrzymujących dabrafenib z trametynibem częściej występowała gorączka (51% vs 28%) i częściej była ona określana jako ciężka (3. stopień 6% vs 2%).

**Wnioski.** Skojarzone leczenie dabrafenibem i trametynibem wydłużyło czas do progresji uprzednio nieleczonych chorych na rozlanego czerniaka z potwierdzoną mutacją *BRAF* V600E lub V600K w porównaniu z monoterapią dabrafenibem.

### Cost-effectiveness of CT screening in the National Lung Screening Trial

Black WC, Gareen IF, Soneji SS i wsp.  
*N Engl J Med* 2014; 371: 1793–1802

W *National Lung Screening Trial* (NLST) wykazano, że badania przesiewowe przy użyciu niskodawkowej tomografii komputerowej (CT) pozwalają obniżyć umieralność z powodu raka płuca. Oceniono kosztową efektywność badań przesiewowych przy użyciu niskodawkowej CT w badaniu NLST. **Metody.** Oszacowano średnią liczbę zyskanych lat życia, lat życia z uwzględnieniem jego jakości (QALYs), koszty poniesione na jedną osobę oraz współczynniki wzrastającej efektywności kosztowej (ICERs) dla 3 różnych strategii: badań przesiewowych przy użyciu niskodawkowej CT, przy użyciu zdjęcia rentgenowskiego oraz przy braku badań przesiewowych. Oszacowane lata życia na podstawie liczby zgonów w czasie badania oraz przewidywanego czasu przeżycia osób, które żyły w chwili zakończenia badania.

Jakość życia uwzględniono na podstawie podgrupy chorych wybranych do wypełnienia formularzy jakości życia. Koszty były oparte o wskaźniki eksploatacji oraz refundacji *Medicare*. Przeprowadzono również analizy podgrup zależnie od wieku, płci, palenia papierosów i ryzyka zachorowania na raka płuca oraz przeprowadzono analizy czułości oparte o kilka założeń.

**Wyniki.** Badania przesiewowe przy użyciu niskodawkowej CT wiązały się z kosztem dodatkowych \$1,631 na osobę (95% przedział ufności [CI] 1,557 do 1,709), dodatkowym 0,0316 lat życia na osobę (95% CI, 0,0154 do 0,0478) oraz 0,0201 QALYs na osobę (95% CI 0,0088 do 0,0314) w porównaniu z brakiem badań przesiewowych. Odpowiadające ICERs wyniosły 52,000 \$ na zyskany rok życia (95% CI 34,000 do 106,000) oraz 81,000 \$ na zyskany QALY (95% CI 52,000 do 186,000), przy dużych różnicach ICER dla podgrup i analiz czułości.

**Wnioski.** Oszacowano, że badania przesiewowe w kierunku wykrywania raka płuca przy użyciu niskodawkowej CT kosztowałyby 81,000 \$ na zyskany QALY, ale niewielkie zmiany w założeniach wpłynęłyby znacząco na tę wartość. Kosztowa efektywność badań przesiewowych poza badaniem klinicznym będzie zależała od sposobu jego wprowadzenia.

### Screening and prostate cancer mortality: results of the European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) at 13 years of follow-up

Schröder FH, Hugosson J, Monique J Roobol MJ i wsp.  
*Lancet* 2014; 384: 2027–2035

W *European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer* (ERSPC) wykazano znamienne obniżenie umieralności z powodu raka gruczołu krokowego po 9 i 11 latach obserwacji, ale stosowanie badań przesiewowych jest kontrowersyjne z powodu niepożądanych działań wynikających z nadrozpoznowalności. Przedstawiono nowe wyniki dotyczące umieralności z powodu raka gruczołu krokowego po obserwacji trwającej do 2010 roku, obejmujące analizy przeprowadzone po 9, 11 oraz 13 latach.

**Metody.** W wieloośrodkowym randomizowanym badaniu ERSPC z określoną centralną bazą danych, planem analiz oraz ustaloną grupą wiekową (55–69 lat) oceniano PSA w 8 europejskich krajach. Mężczyzn w wieku 50–74 lat z rejestrów populacyjnych przydzielano losowo, przy użyciu komputerowego systemu randomizacyjnego, do badań przesiewowych lub do obserwacji (grupa kontrolna). Badacze nie znali przydziału do grup. Głównym punktem końcowej oceny była umieralność z powodu raka gruczołu krokowego w określonej grupie wiekowej. Analizę przeprowadzono zgodnie z intencją leczenia. Przeprowadzono dodatkowe analizy uwzględniające błąd wynikający z niezgłaszania się

na badania. We francuskich ośrodkach podano jedynie dane dotyczące zachorowalności podczas 9 lat obserwacji, bez danych dotyczących umieralności. Badanie zarejestrowano w *Current Controlled Trials* pod numerem ISRCTN49127736.

**Wyniki.** Podczas 13 lat obserwacji rozpoznano 7408 raków gruczołu krokowego w grupie badanej w porównaniu z 6 107 w grupie kontrolnej. Stosunek wskaźników zachorowalności na raka gruczołu krokowego w grupie badanej i grupie kontrolnej wyniósł 1,91 (95% CI 1,83–1,99) po 9 latach (1,64 [1,58–1,69], włączając Francję), 1,66 (1,6–1,73) po 11 latach oraz 1,57 (1,51–1,62) po 13 latach. Udział wskaźników umieralności z powodu raka gruczołu krokowego wyniósł 0,85 (0,70–1,03) po 9 latach, 0,78 (0,66–0,91) po 11 latach oraz 0,79 (0,69–0,91) po 13 latach. Bezwzględne obniżenie ryzyka zgonu z powodu raka gruczołu krokowego po 13 latach wyniosło 0,11 na 1000 osobolat lub 1,28 na 1000 mężczyzn poddanych randomizacji, co odpowiada uniknięciu jednego zgonu z powodu raka gruczołu krokowego na 781 (95% CI 490–1929) mężczyzn zaproszonych do udziału w badaniach przesiewowych lub jednego na 27 (17–66) wykrytych dodatkowych raków gruczołu krokowego. Po uwzględnieniu nieuczestniczenia, udział współczynników umieralności z powodu raka gruczołu krokowego wśród mężczyzn poddanych badaniu przesiewowemu wyniósł 0,73 (95% CI 0,61–0,88).

**Wnioski.** Nowa analiza ERSPC potwierdza znamienne obniżenie umieralności z powodu raka gruczołu krokowego związane w wykonywaniu badania PSA, ze znacznym wzrostem bezwzględnego efektu po 13 latach w porównaniu z danymi po 9 i 11 latach. Niezależnie od tych wyników konieczna jest dalsza ocena potencjalnych szkód i możliwości ich obniżania, co stanowi konieczny warunek przed wprowadzeniem populacyjnych badań przesiewowych.

### **Effect of adjuvant capecitabine or fluorouracil, with or without oxaliplatin, on survival outcomes in stage III colon cancer and the effect of oxaliplatin on post-relapse survival: a pooled analysis of individual patient data from four randomised controlled trials**

Schmoll HJ, Twelves C, Sun W i wsp.

*Lancet Oncol* 2014; 15: 1481–1492

Chemioterapia zawierająca oksaliplatinę jest standardem uzupełniającego leczenia raka okrężnicy w III stopniu zaawansowania. Uzupełniające leczenie kapecytabiną w połączeniu z oksaliplatiną lub bez oksaliplatinę nie było bezpośrednio porównywane z fluorouracylem z leukoworyną w połączeniu z oksaliplatiną lub bez oksaliplatinę. Porównano skuteczność i bezpieczeństwo tych sposobów

leczenia, oceniając dane poszczególnych chorych uczestniczących w 4 badań klinicznych z randomizacją. Oceniono również czas przeżycia po nawrocie; wcześniejsze wyniki badań sugerowały, że może być on krótszy wśród chorych leczonych oksaliplatiną.

**Metody.** Oceniano dane chorych na raka okrężnicy w wieku powyżej 18 lat po zabiegu operacyjnym, w stanie sprawności 0–1 wg *Eastern Cooperative Oncology Group*, z 4 kontrolowanych badań klinicznych z randomizacją (NSABP C-08, XELOXA, X-ACT oraz AVANT; łącznie 8734 chorych). Oceniano schematy: XELOX (oksalipiatyna z kapecytabiną); LF (leukoworyna z fluorouracylem); kapecytabinę; FOLFOX-4 (leukoworyna, fluorouracyl, oksaliplatinę) oraz zmodyfikowany FOLFOX-6 (mFOLFOX-6). Pierwotnym punktem końcowej oceny wszystkich badań był czas do progresji. W niniejszej analizie porównano czas do nawrotu oraz czas całkowitego przeżycia pomiędzy grupami leczonymi kapecytabiną z oksaliplatiną lub bez oksaliplatinę oraz LF z oksaliplatiną lub bez oksaliplatinę. Czas przeżycia po nawrocie porównano pomiędzy grupami otrzymującymi XELOX i FOLFOX z grupami leczonymi LF oraz pomiędzy grupami otrzymującymi kapecytabinę z oksaliplatiną lub bez oksaliplatinę z LF z lub bez oksaliplatinę.

**Wyniki.** Czas wolny od progresji nie różnił się znamienne między chorymi otrzymującymi LF lub kapecytabinę w skorygowanych (współczynnik ryzyka [HR] 1,02 [0,93–1,11; p = 0,72]) lub nieskorygowanych analizach (HR 1,01 [95% CI 0,92–1,10; p = 0,86]); czas wolny od nawrotu był podobny (skorygowany HR 1,02 [0,93–1,12; p = 0,72] i nieskorygowany HR 1,01 [95% CI 0,92–1,11; p = 0,86]), podobnie jak czas całkowitego przeżycia (skorygowany HR 1,04 [95% CI 0,93–1,15; p = 0,50] i nieskorygowany HR 1,02 [0,92–1,14]; p = 0,65). W wieloczynnikowej analizie regresji Coxa stwierdzono znamiennej interakcję pomiędzy leczeniem oksaliplatiną i fluoropirimidyną w odniesieniu do czasu całkowitego przeżycia (p = 0,014). Czas przeżycia po nawrocie był podobny w skorygowanych (p = 0,23) i nieskorygowanych analizach (p = 0,33) dla porównania XELOX lub FOLFOX z LF oraz był również podobny dla schematów zawierających kapecytabinę w porównaniu ze schematami zawierającymi LF (nieskorygowane p = 0,26).

**Wnioski.** Zastosowanie chemioterapii zawierającej oksaliplatinę związane jest z lepszymi wynikami leczenia uzupełniającego chorych na raka okrężnicy w III stopniu zaawansowania, bez niekorzystnego wpływu na czas przeżycia po nawrocie, niezależnie od tego, czy lek ten stosowano w skojarzeniu z kapecytabiną, czy z LF. Wyniki niniejszego badania potwierdzają, że oksaliplatinę w połączeniu z kapecytabiną lub LF stanowi standard uzupełniającego leczenia chorych na raka okrężnicy w III stopniu zaawansowania i umożliwia leczenie zależnie od stanu i preferencji chorego.

## Radiotherapy or surgery of the axilla after a positive sentinel node in breast cancer (EORTC 10981-22023 AMAROS): a randomised, multi-centre, open-label, phase 3 non-inferiority trial

Donker M, van Tienhoven G, Straver ME i wsp.

*Lancet Oncol* 2013; 15: 1303–1310

Usunięcie pachowych węzłów chłonnych jest standardem leczenia chorych na raka piersi z dodatnim węzłem wartowniczym. Takie postępowanie wiąże się z dobrą kontrolą miejscową, ale powoduje również znamienne działania niepożądane. Oceniono, czy zastosowanie radioterapii pozwala na uzyskanie porównywalnych wyników leczenia przy mniejszym udziale działań niepożądanych.

**Metody.** Chore na raka piersi w stopniu zaawansowania T1–2 bez wyczuwalnych pachowych węzłów chłonnych włączono do wieloośrodkowego randomizowanego otwartego badania III fazy typu *non-inferiority* EORTC 10981-22023 AMAROS. Chore z dodatnim węzłem wartowniczym po stratyfikacji wg ośrodka przydzielano losowo (1:1) przy użyciu systemu komputerowego do usunięcia pachowych węzłów chłonnych lub do radioterapii na obszar pachowych węzłów chłonnych. Pierwotnym punktem końcowej oceny (*non-inferiority*) był udział nawrotów w obszarze pachowych węzłów chłonnych w ciągu 5 lat; zakładano nie więcej niż 4% wśród poddanych radioterapii w porównaniu ze spodziewanymi 2% w grupie po usunięciu pachowych węzłów chłonnych. Analizy przeprowadzono zgodnie z intencją leczenia oraz zgodnie z protokołem. Badanie AMAROS zarejestrowano w *ClinicalTrials.gov* pod numerem NCT00014612.

**Wyniki.** Od 19 lutego 2001 do 29 kwietnia 2010 roku z 34 ośrodków z 9 europejskich krajów włączono do badania 4823 chore, spośród których 4806 poddano randomizacji. 2402 chore przydzielono losowo do usunięcia pachowych węzłów chłonnych, a 2404 do radioterapii. Spośród 1425 chorych z dodatnim węzłem wartowniczym 744 przydzielono losowo do usunięcia pachowych węzłów chłonnych, a 681 do radioterapii; te chore włączono do grupy ocenianej zgodnie z intencją leczenia. Mediana czasu obserwacji wyniosła 6,1 roku (IQR 4,1–8,0) wśród chorych z dodatnim węzłem wartowniczym. U 220 spośród 672 chorych (33%) poddanych usunięciu pachowych węzłów chłonnych stwierdzono dodatkowe zajęte przerzutami węzły chłonne. Do nawrotu w obszarze pachy doszło u 4 spośród 744 chorych po usunięciu pachowych węzłów chłonnych oraz u 7 spośród 681 poddanych radioterapii. Udział 5-letnich nawrotów w obszarze pachowych węzłów chłonnych wyniósł 0,43% (95% CI 0,00–0,92) po limfadenektomii w porównaniu z 1,19% (0,31–2,08) po radioterapii. Zaplanowany test *non-inferiority* miał niewystarczającą moc ze względu na małą liczbę zdarzeń. Jednostronny 95% CI dla testu *non-inferiority* z niewystarczającą mocą wyniósł 0,00–5,27, z marginesem *non-inferiority* równym 2. Obrzęk ramienia po stronie operowanej występował znamienne

częściej po usunięciu pachowych węzłów chłonnych niż po radioterapii po roku, po 3 i po 5 latach.

**Wnioski.** Usunięcie lub napromienianie pachowych węzłów chłonnych są dobrymi i porównywalnymi pod względem skuteczności sposobami leczenia chorych na raka piersi w stopniu T1–2 bez wyczuwalnych węzłów chłonnych, z zajęтым wartowniczym węzłem chłonnym. Radioterapia w obszarze pachy łączy się z mniejszym ryzykiem.

## Long-term outcomes in patients with muscle-invasive bladder cancer after selective bladder-preserving combined-modality therapy: a pooled analysis of Radiation Therapy Oncology Group protocols 8802, 8903, 9506, 9706, 9906, and 0233

Mak RH, Daniel Hunt D, Shipley WU i wsp.

*J Clin Oncol* 2014; 32: 3801–3809

**Cel.** W wielu prospektywnych badaniach *Radiation Therapy Oncology Group* (RTOG) oceniano skojarzone leczenie pozwalające na zachowanie pęcherza moczowego (*bladder-preserving combined-modality therapy* — CMT) u chorych na raka pęcherza moczowego naciekającego błonę mięśniową (MIBC), pozostawiając cystektomię jako leczenie ratunkowe. Wykonano analizę długotrwałych wyników leczenia chorych na MIBC, włączonych do wielu badań.

**Chorzy i metody.** 468 chorych na MIBC włączono do 6 badań RTOG oceniających zachowanie pęcherza moczowego, w tym do 5 badań II fazy (RTOG 8802, 9506, 9706, 9906 i 0233) oraz jednego badania III fazy (RTOG 8903). Czas całkowitego przeżycia (OS) oszacowano metodą Kaplana-Meiera, a czas do progresji (DSS), czas do miejscowego nawrotu z naciekaniem i bez naciekania błony mięśniowej (LF) oraz do przerzutów odległych (DM) oszacowano metodą kumulacji zdarzeń.

**Wyniki.** Mediana wieku wyniosła 66 lat (zakres 34 do 93 lat), udział nowotworów w stopniu T2 wyniósł 61%, T3 — 35%, a T4a — 4%. Udział całkowitych odpowiedzi po CMT wyniósł 69%. Po medianie czasu obserwacji 4,3 roku wszystkich chorych oraz 7,8 roku wśród żyjących chorych (n = 205) udziały 5- i 10-letnich OS wyniosły odpowiednio 57% i 36%, a 5- i 10-letnie udziały DSS — odpowiednio 71% i 65%. Udziały 5- i 10-letnich LF z naciekaniem błony mięśniowej, LF bez naciekania błony mięśniowej oraz DM wyniosły odpowiednio 13% i 14%, 31% i 36% oraz 31% i 35%.

**Wnioski.** Analiza wieloośrodkowych prospektywnych badań RTOG oceniających możliwość zachowania pęcherza moczowego wykazała długotrwały DSS porównywalny z wynikami po natychmiastowej cystektomii u chorych na MIBC w podobnym stopniu zaawansowania. Ze względu na małą liczbę późnych nawrotów po długim czasie obserwacji, CMT może stanowić alternatywę dla radykalnej cystektomii, szczególnie u starszych chorych, niekwalifikujących się do zabiegu operacyjnego.

### **Surveillance for stage I nonseminoma testicular cancer: outcomes and long-term follow-up in a population-based cohort**

Daugaard G, Gundgaard MG, Mortensen MS i wsp.  
*J Clin Oncol* 2014; 32: 3817–3823

**Cel.** Wyniki leczenia chorych na nienasieniaka (NSGCC) w I stopniu zaawansowania, poddanych obserwacji.

**Chorzy i metody.** Od 1 stycznia 1984 do 31 grudnia 2007 roku poddano obserwacji 1226 chorych na NSGCC w I stopniu zaawansowania, w tym chorych wysokiego ryzyka z naciekaniami naczyń.

**Wyniki.** Udział nawrotów po wyłącznym usunięciu jądra wyniósł w czasie 5 lat 30,6%. Obecność naciekania naczyń w połączeniu z obecnością komponentu raka zarodkowego oraz naciekaniami sieci jądra w grupie z pierwotnym nowotworem jądra wiązała się z ryzykiem nawrotu 50%. Udział nawrotów w grupie bez czynników ryzyka wyniósł 12%. 80% nawrotów wystąpiło w ciągu pierwszego roku po usunięciu jądra. Mediana czasu do nawrotu wyniosła 5 miesięcy (zakres 1 do 308 miesięcy). Wczesne nawroty były rozpoznawane na podstawie wzrostu stężenia markerów, a późne — w tomografii komputerowej. Udział nawrotów po 5 latach wyniósł 0,5% w całej grupie chorych oraz 1,6% wśród chorych z nawrotem. Większość nawrotów (94,4%) wystąpiła w grupie o korzystnym rokowaniu wg klasyfikacji *International Germ Cell Cancer Collaborative Group*. Udział 15-letnich przeżyć związanych z chorobą wyniósł 99,1%.

**Wnioski.** Obserwacja chorych na NSGCC w I stopniu zaawansowania jest bezpiecznym postępowaniem z doskonałym udziałem wyleczeń oraz niewielkim zakresem leczenia pomimo wysokiego udziału nawrotów w małej grupie chorych. Zalecanym sposobem postępowania w grupie chorych na NSGCC w I stopniu zaawansowania powinna być obserwacja, z natychmiastowym leczeniem w chwili nawrotu. Wskazano czynniki ryzyka, które mogą być pomocne w przypadku podjęcia decyzji o zastosowaniu leczenia zależnie od ryzyka nawrotu.

### **Efficacy, safety, and immunogenicity of the human papillomavirus 16/18 AS04-adjuvanted vaccine in women older than 25 years: 4-year interim follow-up of the phase 3, double-blind, randomised controlled VIVIANE study**

Skinner SR, Szarewski A, Romanowski B i wsp.  
*Lancet* 2014; 384: 2213–2227

Aczkolwiek główną grupą, która może być profilaktycznie zaszczepiona przeciw wirusowi brodawczaka ludzkiego (HPV) są młode dziewczęta, dorosłe kobiety, pozostające w ryzyku zachorowania na raka szyjki macicy, mogą być również poddane szczepieniu. Przedstawiono wyniki planowej analizy przeprowadzonej w trakcie trwającego badania VIVIANE, którego celem jest ocena skuteczności, bezpieczeństwa i immunogenności szczepionki przeciw HPV 16/18 połączonej z AS04 u dorosłych kobiet.

**Metody.** W międzynarodowym, podwójnie zaślepionym, kontrolowanym badaniu klinicznym III fazy zdrowe kobiety powyżej 25 lat przydzielano losowo do szczepionki HPV 16/18 lub do grupy kontrolnej (1:1), uwzględniając region, wiek, wyjściowy stan HPV DNA, stan HPV 16/18 w osoczu oraz badanie cytologiczne. Około 45% kobiet było w wieku 26–35 oraz 36–45 lat, a 10% w wieku powyżej 46 lat. Bliżko 15% kobiet w każdej stratyfikowanej grupie wiekowej mogło mieć w wywiadzie zakażenie HPV lub chorobę. Pierwotnym punktem końcowej oceny była skuteczność szczepionki przeciw występowaniu przetrwałego 6-miesięcznego zakażenia lub śród nabłonkowego nowotworu szyjki macicy w stopniu G1 lub wyższym (CIN1+), związanymi z HPV 16/18. Pierwotna analiza oceniająca skuteczność została wykonana w grupie leczonej zgodnie z protokołem, do której włączono kobiety, które otrzymały wszystkie 3 dawki szczepionki lub placebo, miały ujemne lub niskiego stopnia badanie cytologiczne w chwili włączenia do leczenia i nie miały w wywiadzie choroby związanej z HPV. Wtórne analizy obejmowały skuteczność szczepionki przeciw innym, nieobjętym szczepionką, onkogenym typom HPV. Średnia czasu obserwacji wyniosła 40,3 miesięcy. Badanie zarejestrowano w *ClinicalTrials.gov* pod numerem NCT00294047.

**Wyniki.** Pierwszą uczestniczkę włączono do badania 16 lutego 2006, a ostatnia wizyta w badaniu odbyła się 10 grudnia 2010; do badania włączono 5752 kobiet (2881 w grupie szczepionej, 2871 w grupie kontrolnej), a 4505 do grupy leczonej zgodnie z protokołem, w której oceniano skuteczność (2264 w grupie szczepionej, 2241 w grupie kontrolnej). Skuteczność szczepionki w zapobieganiu związanego z HPV 16/18 6-miesięcznego przetrwałego zakażenia lub CIN1+ była znamienna we wszystkich połączonych grupach wiekowych (81,1%, 97,7% CI 52,1–94,0), w grupie 26–35 lat (83,5%, 45,0–96,8) oraz w grupie 36–45 lat (77,2%, 2,8–96,9); nie stwierdzono takich przypadków u kobiet powyżej 45. roku życia. Skuteczność szczepionki przeciw występowaniu atypowych komórek płaskiego nabłonka o nieznanym znaczeniu lub bardziej zaawansowanych zmian związanych z HPV 16/18 była również znamienna. Stwierdzono również znamienne krzyżową ochronę przeciw przetrwałemu 6-miesięcznemu zakażeniu wirusem HPV 31 (79,1%, 97,7% CI 27,6–95,9) oraz HPV 45 (76,9%, 18,5–95,6)]. Poważne działania niepożądane wystąpiły u 285 spośród 2881 kobiet (10%) w grupie szczepionej oraz u 267 spośród 2971 (9%) w grupie kontrolnej; odpowiednio 5 (< 1%) i 8 (< 1%) spośród nich uznano za związane ze szczepieniem.

**Wnioski.** Szczepionka przeciw HPV 16/18 jest skuteczna u kobiet powyżej 25. roku życia w zapobieganiu zakażeniu i nieprawidłowościom w obrębie szyjki macicy związanym z typami HPV objętymi szczepionką oraz zakażeniem typami 31 i 45.

Opracowali:

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