

Long term effects of once-only flexible sigmoidoscopy screening after 17 years of follow-up: the UK Flexible Sigmoidoscopy Screening randomised controlled trial

Atlin W, Wooldrage K, Parkin DM i wsp.

Lancet 2017; 389: 1299–1311

Rak jelita grubego jest trzecim co do częstości występowania nowotworem na świecie. Wcześniejsze badania podawały wyniki obserwacji do 12 lat od giętkiej sigmoidoskopii. Celem badania była ocena częstości występowania i umieralności z powodu raka jelita grubego po jednej przesiewowej sigmoidoskopii po 17 latach obserwacji.

Metody. Do wieloośrodkowego badania z randomizacją (UK Flexible Sigmoidoscopy Screening Trial) prowadzonego od 14 listopada 1994 do 30 marca 1999 roku włączono 170 432 mężczyzn i kobiet, którzy we wcześniej wypełnionym kwestionariuszu podali, że prawdopodobnie zgłoszą się na badanie przesiewowe, gdyby zostali zaproszeni. Osoby te przydzielono losowo (1:2) do grupy badanej (której zaproponowano przesiewową sigmoidoskopię) lub do grupy kontrolnej (osoby, z którymi się nie skontaktowano). Randomizację przeprowadzano centralnie, stratyfikowano wg ośrodka oraz rodzaju praktyki. Natura interwencji nie pozwalała na zaślepienie personelu, ale randomizacja była prowadzona w taki sposób, że osoby z grupy kontrolnej i uczestnicy jeszcze nieprzydzieleni do grup nie znali swojej sytuacji. Głównym punktem końcowej oceny była zachorowalność i umieralność z powodu raka jelita grubego. Współczynniki ryzyka (HRs) i 95% przedziały ufności (Cis) oszacowano dla analizy zgodnej z intencją leczenia i zgodnej z protokołem.

Wyniki. Do analizy włączono 170 034 osób: 112 936 z grupy kontrolnej i 57 098 z grupy badanej, w której 40 621 (71%) poddano badaniu przesiewowemu, a 16 477 (29%) nie. Podczas badań przesiewowych i mediana 17,1 roku obserwacji raka jelita grubego rozpoznano u 1230 osób z grupy badanej i 3253 z grupy kontrolnej, 353 chorych z grupy badanej i 996 z grupy kontrolnej zmarło z powodu raka jelita grubego. W analizie zgodnej z intencją leczenia zachorowalność na raka jelita grubego w grupie badanej została obniżona o 26% (HR 0,74 [95% CI 0,70–0,80]; $p < 0,0001$), a umieralność o 30% (0,70 [0,62–0,79]; $p < 0,0001$) w porównaniu do grupy kontrolnej. W analizie zgodnej z protokołem, uwzględniającej niezgłoszenie się na badanie, zachorowalność i umieralność z powodu raka jelita grubego w grupie poddanej

badaniu przesiewowemu były niższe odpowiednio o 35% (HR 0,65 [95% CI 0,59–0,71]) i 41% (0,59 [0,49–0,70]).

Wnioski. Jedna sigmoidoskopia wiąże się ze znamienym obniżeniem ryzyka zachorowania i zgonu z powodu raka jelita grubego, które utrzymuje się przez przynajmniej 17 lat.

11 years' follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive early breast cancer: final analysis of the HERceptin adjuvant (HERA) trial

Cameron D, Piccart-Gebhart MJ, Gelbert RD i wsp.

Lancet 2017; 389: 1195–1205

Badania kliniczne wykazały, że trastuzumab, rekombinowane przeciwciało monoklonalne przeciw receptorowi HER2, znamiennie wydłuża czas całkowitego przeżycia i czas wolny od nawrotu u chorych na wczesnego raka piersi z obecnością receptora HER2, ale potrzebne są dane z długim okresem obserwacji. Przedstawiono wyniki porównujące roczne i dwuletnie leczenie trastuzumabem z medianą obserwacji 11 lat dla chorych włączonych do badania HERA (HERceptin Adjuvant).

Metody. Do międzynarodowego wieloośrodkowego otwartego badania III fazy HERA (BIG 1–01) prowadzonego w 39 krajach od 7 grudnia 2001 do 20 czerwca 2005 roku włączono 5102 chorych na wczesnego raka piersi z obecnością HER2. Po zakończeniu wcześniejszego leczenia (chirurgii, chemioterapii i radioterapii, wg wskazań) chore przydzielano losowo (1:1:1) do leczenia trastuzumabem przez rok (dożylnie 1×8 mg/kg, a następnie 6 mg/kg co 3 tygodnie), przez 2 lata (wg tego samego schematu) lub do obserwacji. Pierwotnym punktem końcowej oceny był czas wolny od nawrotu. Analizy przeprowadzano zgodnie z intencją leczenia. HRs oszacowano w modelu Coxa, a krzywe przeżycia metodą Kaplana-Meiera. Porównanie 2 lat i roku leczenia trastuzumabem oparto o okresy 366 dni.

Wyniki. Poddano obserwacji 5099 chorych z grupy zgodnej z intencją leczenia (1697 poddanych obserwacji, 1702 z grupy leczonej trastuzumabem przez rok i 1700 z grupy leczonej przez 2 lata). Po medianie czasu obserwacji 11 lat (IQR 10,09–11,53) roczne leczenie trastuzumabem znamiennie obniżyło ryzyko nawrotu choroby (HR 0,76, 95% CI 0,68–0,86) i zgonu (0,74, 0,64–0,86) w porównaniu do obserwacji. Dwuletnie uzupełniające leczenie trastuzumabem nie wydłużyło czasu wolnego od choroby w porównaniu do leczenia przez rok (HR 1,02, 95% CI

0,89–1,17). Oszacowane udziały 10-letnich przeżyć wyniosły 63% w grupie obserwowanej, 69% w grupie leczonej przez rok i 69% w grupie leczonej przez 2 lata. 884 chorych (52%) przydzielonych do obserwacji otrzymało w późniejszym okresie leczenie trastuzumabem (*crossover*). Kardiotoxyczność była niska we wszystkich grupach i występowała głównie w okresie leczenia. Wtórne zdarzenia sercowe wystąpiły u 122 chorych (7,3%) w grupie leczonej przez 2 lata, u 74 (4,4%) w grupie leczonej przez rok i u 15 (0,9%) w grupie kontrolnej.

Wnioski. Roczne uzupełniające leczenie trastuzumabem po chemioterapii u chorych na HER2-dodatniego wczesnego raka piersi znamienne wydłuża czas wolny od nawrotu w porównaniu do obserwacji. Dwuletnie leczenie trastuzumabem nie wiązało się z dodatkową korzyścią.

Comparison of adjuvant gemcitabine and capecitabine with gemcitabine monotherapy in patients with resected pancreatic cancer (ESPAC-4): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial

Neoptolemos JP, Palmer DH, Ghaneh P i wsp.

Lancet 2017; 389: 1011–1024

W badaniu ESPAC-3 wykazano, że uzupełniające leczenie gemcytabiną chorych na raka trzustki po zabiegu operacyjnym powinno stanowić standard postępowania ze względu na podobny czas przeżycia i mniejszą toksyczność w porównaniu do 5-fluorouracylu z kwasem folinowym. W innych badaniach klinicznych obejmujących chorych na zaawansowanego lub rozsianego raka trzustki wykazano dłuższy czas przeżycia oraz lepszą odpowiedź po zastosowaniu gemcytabiny z kapecytabiną w porównaniu do wyłącznej gemcytabiny. Celem badania była ocena skuteczności i bezpieczeństwa leczenia gemcytabiną w połączeniu z kapecytabiną w porównaniu do leczenia wyłącznie gemcytabiną u chorych na raka trzustki po zabiegu operacyjnym.

Metody. Przeprowadzono otwarte wieloośrodkowe badanie kliniczne w 92 szpitalach w Anglii, Szkocji, Walii, Niemczech, Francji i Szwecji. Do badania włączano chorych w wieku \geq 18 lat po makroskopowo doszczętnym usunięciu przewodowego gruczolaka trzustki (resekcja R0 lub R1). W ciągu 12 tygodni po zabiegu chorych przydzielano losowo (1:1) do 6 cykli 1000 mg/m² gemcytabiny podawanej co tydzień przez 3 spośród 4 tygodni (1 cykl) w monoterapii lub w połączeniu z kapecytabiną (1660 mg/m²) podawaną doustnie przez 21 dni z 7-dniową przerwą (1 cykl). Randomizację oparto o zasadę minimizacji, kraj był czynnikiem stratyfikującym. Głównym punktem końcowej oceny był czas całkowitego przeżycia, mierzony od randomizacji do zgonu z jakiegokolwiek przyczyny i oceniany w populacji zgodnej z intencją leczenia. Toksyczność oceniano u wszystkich chorych, którzy otrzymali leczenie w badaniu.

Wyniki. Spośród 732 chorych włączonych do badania, 730 włączono do ostatecznej analizy, w tym 366 przydzielonych losowo do leczenia gemcytabiną i 364 do leczenia gemcytabiną w połączeniu z kapecytabiną. Niezależna komisja oceniająca dane i bezpieczeństwo leczenia nakazała przedstawienie wyników po wystąpieniu 458 spośród planowanych 480 zgonów (95%). Mediana czasu całkowitego przeżycia w grupie otrzymującej gemcytabinę w połączeniu z kapecytabiną wyniosła 28,0 miesięcy (95% CI 23,5–31,5) w porównaniu do 25,5 miesiąca (22,7–27,9) w grupie leczonej gemcytabiną (współczynnik ryzyka 0,82 [95% CI 0,68–0,98], $p = 0,032$). 608 działań niepożądanych 3–4 stopnia wystąpiło u 226 spośród 359 chorych leczonych gemcytabiną w połączeniu z kapecytabiną w porównaniu do 481 u 196 spośród 366 chorych leczonych gemcytabiną.

Wnioski. Uzupełniające leczenie gemcytabiną w połączeniu z kapecytabiną powinno stanowić nowy standard leczenia chorych na przewodowego gruczolaka trzustki po zabiegu operacyjnym.

First-line ceritinib versus platinum-based chemotherapy in advanced ALK-rearranged non-small-cell lung cancer (ASCEND-4): a randomised, open-label, phase 3 study

Sorja JC, Tan DSW, Chiari R i wsp.

Lancet 2017; 389: 917–929

Skuteczność cerytynibu u nieleczonych chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca (NSCLC) z rearanżacją genu kinazy anaplastycznego chłoniaka (*ALK*) nie jest znana. Oceniono skuteczność i bezpieczeństwo cerytynibu w porównaniu do chemioterapii w tej grupie chorych.

Metody. Otwarte badanie kliniczne III fazy przeprowadzono w 134 ośrodkach w 28 krajach. Nieleczonych chorych na niepłaskonabłonkowego NSCLC z rearanżacją *ALK* w stopniu zaawansowania IIIB/IV przydzielano losowo do leczenia doustnym cerytynibem 750 mg/dzień lub do chemioterapii zawierającej związku platyny ([cisplatyna 75 mg/m² lub karboplatyna AUC 5–6 w połączeniu z pemetreksedem 500 mg/m²] co 3 tygodnie przez 4 cykle, a następnie podtrzymujące leczenie pemetreksedem). Chorych stratyfikowano wg stanu sprawności wg World Health Organization (0 vs 1–2), wcześniejszej indukcyjnej lub uzupełniającej chemioterapii i obecności przerzutów do mózgowia. Badacze i chorzy znali przydział do porównywanych grup. Głównym punktem końcowej oceny był czas do progresji wśród wszystkich chorych przydzielonych losowo do leczenia, oceniany przez niezależną komisję. Do analiz bezpieczeństwa włączono wszystkich chorych, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę leczenia.

Wyniki. Od 19 sierpnia 2013 roku do 11 maja 2015 roku 376 chorych przydzielono losowo do leczenia cerytynibem

(n = 189) lub do chemioterapii (n = 187). Mediana czasu do progresji (oceniana przez niezależną komisję) wyniosła 16,6 miesiąca (95% CI 12,6–27,2) w grupie leczonej certynibem i 8,1 miesiąca (5,8–11,1) w grupie poddanej chemioterapii (współczynnik ryzyka 0,55 [95% CI 0,42–0,73]; $p < 0,00001$). Do najczęstszych działań niepożądanych należały: biegunka (u 160 spośród 189 chorych [85%]), nudności (130 [69%]), wymioty (125 [66%]) oraz wzrost stężenia aminotransferazy alaninowej (114 [60%]) w grupie leczonej certynibem i nudności (u 97 spośród 175 chorych [55%]), wymioty (63 [36%]) oraz niedokrwistość (62 [35%]) w grupie poddanej chemioterapii.

Wnioski. Certynib w pierwszej linii leczenia znamienne wydłużył czas do progresji u chorych na zaawansowanego NSCLC z rearanżacją ALK w porównaniu do chemioterapii.

Optimal fractionation of preoperative radiotherapy and timing to surgery for rectal cancer (Stockholm III): a multicentre, randomised, non-blinded, phase 3, non-inferiority trial

Erlandsson J, Holm T, Pettersson D i wsp.

Lancet Oncol 2017; 18: 336–346

Radioterapia zmniejsza ryzyko miejscowego nawrotu raka odbytnicy, jednak optymalne frakcjonowanie oraz odstęp pomiędzy radioterapią i zabiegiem operacyjnym nie są ustalone. Oceniono udział nawrotów u chorych na raka odbytnicy przydzielonych losowo do 3 schematów leczenia różniących się frakcjonowaniem i/lub czasem do zabiegu operacyjnego.

Metody. Do otwartego wieloośrodkowego badania III fazy typu *non-inferiority* (Sztokholm III) włączano chorych na potwierdzonego histologicznie gruczolakoraka odbytnicy, bez dowodów na nieresekcyjność i bez przerzutów odległych oraz ciężkich chorób sercowo-naczyniowych, zakwalifikowanych do resekcji brzusznej w 18 szwedzkich szpitalach. Chorych stratyfikowano względem ośrodka i przydzielano do radioterapii 5×5 Gy z zabiegiem operacyjnym wykonywanym po tygodniu (*short-course radiotherapy*), po 4–8 tygodniach (*short-course radiotherapy with delay*) lub do radioterapii 25×2 Gy z zabiegiem operacyjnym wykonywanym po 4–8 tygodniach (*long-course radiotherapy with delay*). Po poprawce do protokołu randomizacja mogła dotyczyć wszystkich 3 ramion leczenia lub tylko 2 krótkich schematów radioterapii, zależnie od preferencji ośrodka. Głównym punktem końcowej oceny był czas od randomizacji do nawrotu miejscowego. Porównania pomiędzy grupami były traktowane jako nie gorsze, jeśli górna granica dwustronnego 90% CI współczynnika ryzyka (HR) nie przekraczała 1,7. Chorych oceniano zgodnie z intencją leczenia we wszystkich punktach końcowych.

Wyniki. Od 5 października 1998 do 31 stycznia 2013 roku do leczenia przydzielono losowo 840 chorych: 385 chorych w randomizacji trójramiennej, w tym 129 do krótkiej radioterapii, 128 do krótkiej radioterapii z opóźnionym zabiegiem i 128 do długiej radioterapii oraz 455 chorych w randomizacji dwuramiennej, w tym 228 do krótkiej radioterapii i 227 do krótkiej radioterapii z opóźnionym zabiegiem. U chorych z jakąkolwiek wznową miejscową mediana czasu od randomizacji do nawrotu miejscowego dla porównań obu krótkich schematów radioterapii wyniosła 33,4 miesiąca (zakres 18,2–62,2) w grupie poddanej krótkiej radioterapii i 19,3 miesiąca (8,5–39,5) w grupie krótkiej radioterapii z opóźnionym zabiegiem operacyjnym. Mediana czasu do nawrotu miejscowego w grupie poddanej długiej radioterapii wyniosła 33,3 miesiąca (zakres 17,8–114,3). Kumulacyjne występowanie miejscowych nawrotów w całym badaniu wyniosło 8 spośród 357 chorych poddanych krótkiej radioterapii, 10 spośród 355 poddanych krótkiej radioterapii z opóźnionym zabiegiem operacyjnym oraz 7 spośród 128 poddanych długiej radioterapii (HR vs krótka radioterapia: krótka radioterapia z opóźnionym zabiegiem operacyjnym 1,44 [95% CI 0,41–5,11]; długa radioterapia 2,24 [0,71–7,10]; $p = 0,48$; oba uznane za nie mniej skuteczne). Ostra toksyczność po radioterapii wystąpiła u jednego spośród 357 chorych ($< 1\%$) poddanych krótkiej radioterapii, u 23 spośród 355 (7%) po krótkiej radioterapii z opóźnionym zabiegiem operacyjnym i u 6 spośród 128 (5%) po długiej radioterapii. Częstość powikłań pooperacyjnych była podobna we wszystkich ramionach w analizie 3-ramiennej randomizacji (65 spośród 129 chorych [50%] w grupie poddanej krótkiej radioterapii; 48 spośród 128 chorych [38%] w grupie poddanej krótkiej radioterapii z opóźnionym zabiegiem operacyjnym; 50 spośród 128 chorych [39%] w grupie poddanej długiej radioterapii; iloraz szans [OR] vs krótka radioterapia: krótka radioterapia z opóźnionym zabiegiem operacyjnym 0,59 [95% CI 0,36–0,97], długa radioterapia 0,63 [0,38–1,04], $p = 0,075$). W połączonej analizie obu krótkich schematów radioterapii, ryzyko pooperacyjnych powikłań było jednak znamienne niższe po krótkiej radioterapii z opóźnionym zabiegiem operacyjnym niż po krótkiej radioterapii bez opóźnienia zabiegu (144 spośród 355 [53%] vs 188 spośród 357 [41%]; OR 0,61 [95% CI 0,45–0,83] $p = 0,001$).

Wnioski. Opóźniony zabieg operacyjny po krótkiej radioterapii wiąże się z podobnymi wynikami do krótkiej radioterapii z natychmiastowym zabiegiem operacyjnym. Długi schemat radioterapii z opóźnionym zabiegiem operacyjnym jest podobny do obu krótkich schematów radioterapii, ale znacznie wydłuża czas leczenia. Wprawdzie obserwowano toksyczność w grupie poddanej krótkiemu schematowi radioterapii z opóźnionym zabiegiem operacyjnym, jednak powikłania pooperacyjne były znamienne mniejsze w porównaniu do krótkiego schematu radioterapii z natychmiastowym zabiegiem operacyjnym. Na podstawie

niniejszych wyników krótki schemat radioterapii z opóźnionym zabiegiem operacyjnym wydaje się być alternatywą dla konwencjonalnego krótkiego schematu radioterapii z natychmiastowym zabiegiem operacyjnym.

Lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone with transplantation for myeloma

Attal M, Lauwers-Cances V, Hulin C i wsp.
N Engl J Med 2017; 376: 1311–1320

Standardem leczenia chorych na szpiczaka mnogiego ≤ 65 roku życia jest wysokodawkowa chemioterapia z autologicznym przeszczepieniem komórek macierzystych. Obiecujące dane dotyczące skuteczności skojarzenia lenalidomidu, bortezomibu i deksametazonu (RVD) w tej grupie chorych nakazują ponowną ocenę roli przeszczepienia oraz czasu jego przeprowadzenia.

Metody. 700 chorych na szpiczaka mnogiego przydzielono losowo do indukcyjnej chemioterapii (3 cykle RVD), a następnie leczenia konsolidującego — 5 dodatkowych cykli RVD (350 chorych), lub do wysokodawkowego melfalanu z przeszczepieniem komórek macierzystych oraz 2 dodatkowymi cyklami RVD (350 chorych). Chorzy w obu grupach otrzymali leczenie podtrzymujące lenalidomidem przez rok. Pierwotnym punktem końcowym był czas wolny od progresji.

Wyniki. Mediana czasu wolnego od progresji była znacznie dłuższa w grupie poddanej przeszczepieniu w porównaniu do grupy otrzymującej wyłącznie RVD (50 vs 36 miesięcy; skorygowany współczynnik ryzyka dla progresji choroby lub zgonu 0,65; $p < 0,001$). Korzyść obserwowano we wszystkich podgrupach chorych, także z uwzględnieniem stratyfikacji względem *International Staging System* i ryzyka cytogenetycznego. Udział chorych z całkowitą odpowiedzią był wyższy w grupie chorych poddanych przeszczepieniu w porównaniu do chorych otrzymujących wyłącznie RVD (59% vs 48%, $p = 0,03$), podobnie jak udział chorych, u których nie wykryto choroby resztkowej (79% vs 65%, $p < 0,001$). Udział 4-letnich przeżyć nie różnił się znacząco między grupą poddaną przeszczepieniu a grupą otrzymującą wyłącznie RVD (odpowiednio 81% i 82%). Udział neutropenii w 3 lub 4 stopniu nasilenia był znacząco wyższy w grupie poddanej przeszczepieniu w porównaniu z grupą otrzymującą wyłącznie RVD (92% vs 47%). W grupie chorych poddanych przeszczepieniu odnotowano także wyższy udział działań niepożądanych dotyczących przewodu pokarmowego w 3 lub 4 stopniu nasilenia (28% vs 7%) oraz zakażeń (20% vs 9%). Nie obserwowano znaczących różnic między grupami w udziałach zgonów związanych z leczeniem, niezależnych pierwotnych nowotworów, zdarzeń zakrzepowo-zatorowych oraz neuropatii obwodowej.

Wnioski. Zastosowanie chemioterapii według schematu RVD z przeszczepieniem u chorych na szpiczaka mnogiego

więzało się ze znacząco dłuższym czasem wolnym od progresji w porównaniu do wyłącznej chemioterapii RVD, ale czas całkowitego przeżycia nie różnił się znacząco między grupami.

Pembrolizumab as second-line therapy for advanced urothelial carcinoma

Bellmunt J, de Wit R, Vaughn DJ i wsp.
N Engl J Med 2017; 376: 1015–1026

Rokowanie u chorych na zaawansowanego raka urotelialnego z progresją po chemioterapii opartej na związkach platyny jest złe. Możliwości leczenia w tej sytuacji klinicznej są ograniczone.

Metody. W otwartym międzynarodowym badaniu klinicznym III fazy 542 chorych na zaawansowanego raka urotelialnego z nawrotem lub progresją po chemioterapii zawierającej związek platyny przydzielono losowo do pembrolizumabu (selektywnego humanizowanego przeciwciała monoklonalnego IgG4κ przeciwko 1. receptorowi zaprogramowanej śmierci [PD-1]) w dawce 200 mg co 3 tygodnie lub wybranej przez badacza chemioterapii paklitakselem, docetakselem lub winfluniną. Pierwotnymi punktami końcowymi były czas całkowitego przeżycia oraz czas wolny od progresji, które oceniano u wszystkich chorych, a także u chorych ze skojarzoną ekspresją liganda PD-L1 $\geq 10\%$ (ocenianą jako odsetek komórek guza oraz komórek układu immunologicznego wykazujących ekspresję PD-L1 względem całkowitej liczby komórek guza).

Wyniki. Mediana czasu całkowitego przeżycia w grupie otrzymującej pembrolizumab wyniosła 10,3 miesiąca (95% przedział ufności [CI] 8,0–11,8) w porównaniu do 7,4 miesiąca (95% CI 6,1–8,3) w grupie otrzymującej chemioterapię (współczynnik ryzyka zgonu 0,73; 95% CI 0,59–0,91; $p = 0,002$). U chorych z ekspresją PD-L1 $\geq 10\%$ mediana czasu całkowitego przeżycia w grupie otrzymującej pembrolizumab wyniosła 8,0 miesiąca (95% CI 5,0–12,3) w porównaniu do 5,2 miesiąca (95% CI 4,0–7,4) w grupie otrzymującej chemioterapię (współczynnik ryzyka 0,57; 95% CI 0,37–0,88; $p = 0,005$). Nie wykazano znaczącej różnicy między grupami w czasie wolnym od progresji (współczynnik ryzyka zgonu lub progresji 0,98; 95% CI 0,81–1,19; $p = 0,42$), w tym także w grupie chorych z ekspresją PD-L1 $\geq 10\%$ (współczynnik ryzyka, 0,89; 95% CI 0,61–1,28; $p = 0,24$). Udział związanych z leczeniem działań niepożądanych był niższy w grupie otrzymującej pembrolizumab w porównaniu z grupą otrzymującą chemioterapię (60,9% vs 90,2%). W grupie otrzymującej pembrolizumab odnotowano mniej zdarzeń niepożądanych w 3, 4 lub 5 stopniu nasilenia w porównaniu z grupą otrzymującą chemioterapię (15,0% vs 49,4%).

Wnioski. Zastosowanie pembrolizumabu w drugiej linii leczenia platynoopornego zaawansowanego raka urotelial-

nego wiąże się ze znamienym wydłużeniem czasu całkowitego przeżycia (o ok. 3 miesiące) oraz niższym udziałem związanych z leczeniem działań niepożądanych w porównaniu z chemioterapią.

Short-course radiation plus temozolomide in elderly patients with glioblastoma

Perry JR, Laperriere N, O'Callaghan CJ i wsp.
N Engl J Med 2017; 376: 1027–1037

Rokowanie chorych w podeszłym wieku z rozpoznaniem glejaka wielopostaciowego jest złe. Dodanie temozolomidu do standardowej radioterapii (60 Gy/30 frakcji/6 tygodni) w grupie chorych w wieku ≤ 70 lat wydłuża czas przeżycia. U chorych w podeszłym wieku często wykorzystuje się skrócone schematy radioterapii, ale korzyść z dodania temozolomidu do hipofrakcjonowanej radioterapii nie została dotychczas potwierdzona.

Metody. Chorych na glejaka wielopostaciowego w wieku ≥ 65 lat przydzielono losowo do wyłącznej radioterapii (40 Gy w 15 frakcjach) lub radioterapii z jednoczasową i uzupełniającą chemioterapią temozolomidem.

Wyniki. Do każdego z ramion badania przydzielono po 281 chorych. Mediana wieku chorych wyniosła 73 lata (65–90). Mediana czasu całkowitego przeżycia była dłuższa w grupie otrzymującej radioterapię z temozolomidem w porównaniu z grupą poddaną wyłącznej radioterapii (9,3 miesiąca vs 7,6 miesiąca; współczynnik ryzyka zgonu 0,67; 95% przedział ufności [CI] 0,56–0,80; $p < 0,001$). Dłuższa była także mediana czasu wolnego od progresji (5,3 miesiąca vs 3,9 miesiąca; współczynnik ryzyka progresji lub zgonu 0,50; 95% CI 0,41–0,60; $p < 0,001$). W grupie 165 chorych z potwierdzoną metylacją promotora genu metylotransferazy O⁶-metylguaniny (MGMT), mediana czasu całkowitego przeżycia wyniosła 13,5 miesiąca w ramieniu z radioterapią i temozolomidem oraz 7,7 miesiąca w ramieniu z wyłączną radioterapią (współczynnik ryzyka zgonu 0,53; 95% CI 0,38–0,73; $p < 0,001$). W grupie 189 chorych bez metylacji MGMT mediana czasu całkowitego przeżycia wyniosła 10 miesięcy w ramieniu z radioterapią i temozolomidem oraz 7,9 miesiąca w ramieniu z wyłączną radioterapią (współczynnik ryzyka zgonu 0,75; 95% CI 0,56–1,01; $p = 0,055$; $p = 0,08$ dla interakcji). Parametry jakości życia były zbliżone w obu ramionach badania.

Wnioski. W grupie chorych w podeszłym wieku z rozpoznaniem glejaka wielopostaciowego dodanie temozolomidu do hipofrakcjonowanej radioterapii wiąże się z wydłużeniem czasu przeżycia w porównaniu do wyłącznej radioterapii.

Long-term outcomes of imatinib treatment for chronic myeloid leukemia

Hochhaus A, Larson RA, Guilhot F i wsp.
N Engl J Med 2017; 376: 917–997

Zastosowanie imatynibu, selektywnego inhibitora kinazy BCR-ABL1, poprawiło wyniki leczenia chorych na przewlekłą białaczkę szpikową (CML). Oceniono skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania imatynibu u chorych na przewlekłą białaczkę szpikową w okresie ponad 10-letniej obserwacji.

Metody. W otwartym wieloośrodkowym, dopuszczającym *crossover* badaniu klinicznym, nieleczonych wcześniej chorych na przewlekłą białaczkę szpikową przydzielono losowo do imatynibu lub do interferonu alfa z cytarabiną. Oceniano czas całkowitego przeżycia, odpowiedź na leczenie i występowanie poważnych działań niepożądanych.

Wyniki. Mediana czasu obserwacji wyniosła 10,9 roku. Ze względu na wysoki odsetek *crossover* chorych przydzielonych do ramienia z interferonem alfa i cytarabiną (65,6%) i krótki okres leczenia przed *crossover* w tej grupie (mediana 0,8 roku), w analizach uwzględniono tylko chorych przydzielonych do imatynibu. W grupie chorych otrzymujących imatynib oszacowany udział 10-letnich przeżyć wyniósł 83,3%. Prawie połowa chorych (48,3%) przydzielonych do imatynibu otrzymała pełne leczenie, a u 82,8% chorych potwierdzono całkowitą odpowiedź cytogenetyczną. Poważne działania niepożądane, oceniane przez badaczy jako związane z imatynibem, obserwowano rzadko i najczęściej w ciągu pierwszego roku leczenia.

Wnioski. Po prawie 11 latach obserwacji wykazano utrzymującą się skuteczność imatynibu. Długotrwałe stosowanie imatynibu nie wiązało się z nieakceptowalnymi albo późnymi konsekwencjami toksycznymi.

Blinatumomab versus chemotherapy for advanced acute lymphoblastic leukemia

Kantarjian H, Stein A, Gökbuegü N i wsp.
N Engl J Med 2017; 376: 836–847

Blinatumomab jest biswoistym przeciwciałem monoklonalnym, które aktywuje CD3-dodatnie limfocyty T do rozpoznawania i eliminowania CD19-dodatnich blastów ostrej białaczki limfoblastycznej (ALL). Na podstawie wyników jednoramiennych badań klinicznych, które wykazały skuteczność oraz akceptowalny profil toksyczności blinatumomabu, został on zarejestrowany w leczeniu nawrotowej lub odpornej ALL.

Metody. W wieloośrodkowym badaniu III fazy długotrwałe leczonych chorych na ALL z prekursorów limfocytów B przydzielono losowo w stosunku 2:1 do blinatumomabu lub standardowej chemioterapii. Pierwotnym punktem końcowym był czas całkowitego przeżycia.

Wyniki. Spośród 405 chorych przydzielonych losowo do blinatumomabu (271 chorych) lub chemioterapii (134 chorych), 376 chorych otrzymało przynajmniej jedną dawkę leku. Czas całkowitego przeżycia był znacząco dłuższy w grupie otrzymującej blinatumomab w porównaniu z grupą otrzymującą chemioterapię. Mediana czasu całkowitego przeżycia wyniosła 7,7 miesiąca w grupie otrzymującej blinatumomab i 4,0 miesiące w grupie otrzymującej chemioterapię (współczynnik ryzyka zgonu blinatumomab vs chemioterapia 0,71; 95% CI 0,55–0,93; $p = 0,01$). Udział remisji po 12 tygodniach leczenia był znacząco wyższy w grupie otrzymującej blinatumomab w porównaniu z chemioterapią, zarówno w przypadku całkowitej remisji i pełnej odnowy hematologicznej (34% vs 16%, $p < 0,001$), jak i całkowitej remisji z pełną, częściową lub niepełną odnową hematologiczną (44% vs 25%, $p < 0,001$). Leczenie blinatumomabem wiązało się z wyższym udziałem przeżyć wolnych od zdarzeń (6-miesięczne udziały odpowiednio

31% vs 12%; współczynnik ryzyka nawrotu po uzyskaniu całkowitej remisji z pełną, częściową lub niekompletną odnową hematologiczną lub zgonu 0,55; 95% CI 0,43–0,71; $p < 0,001$), a także z dłuższą medianą czasu trwania remisji (7,3 vs 4,6 miesiąca). W każdej z grup 24% chorych poddano allogenicznemu przeszczepieniu komórek macierzystych. Działania niepożądane w ≥ 3 . stopniu nasilenia wystąpiły u 87% chorych otrzymujących blinatumomab i 92% chorych otrzymujących chemioterapię.

Wnioski. Zastosowanie blinatumomabu w grupie dorosłych chorych na nawrotową lub oporną ALL z prekursorów limfocytów B wiązało się ze znacząco dłuższym przeżyciem w porównaniu do chemioterapii.

Opracowali:

Dr n. med. Anna Kowalczyk

Dr n. med. Ewa Szutowicz-Zielińska

Dr n. med. Anna Wrona

Dr n. med. Krzysztof Konopa