

Adaptive randomization of neratinib in early breast cancer

Park JW, Liu MC, Yee D i wsp.

N Engl J Med 2016; 375: 11–22

Heterogenność raka piersi stanowi wyzwanie związane z określeniem skutecznych metod leczenia. W wieloośrodkowym adaptacyjnym badaniu II fazy I-SPY, dotyczącym indukcyjnego leczenia chorych na raka piersi w stopniu II lub III z czynnikami wysokiego ryzyka, oceniano wpływ wielu nowych leków dodawanych do standardowej chemioterapii na udział całkowitych odpowiedzi patologicznych (tzn. nieobecność komórek raka w piersi i węzłach chłonnych w materiale pooperacyjnym).

Metody. Do oceny standardowej indukcyjnej chemioterapii w połączeniu z inhibitorem kinazy tyrozynowej neratynibem w porównaniu do grupy kontrolnej zastosowano adaptacyjną randomizację. Chore spełniające kryteria włączenia podzielono wg 8 biomarkerów na podstawie stanu HER2, receptorów hormonalnych oraz ryzyka ocenianego na podstawie profilu 70 genów. Neratynib oceniano w porównaniu do grupy kontrolnej w zależności od sygnatur 10 biomarkerów (prospektywnie określano połączenie podtypów). Głównym punktem końcowej oceny był udział całkowitych odpowiedzi patologicznych. Zmiany objętości guza oceniano w seryjnych badaniach rezonansu magnetycznego celem oceny prawdopodobieństwa uzyskania takiej odpowiedzi. Adaptacyjną przydział do grup eksperymentalnych w ramach każdego podtypu był oparty na bayesowskim modelu prawdopodobieństwa wyższości metody badanej nad kontrolną. Przydział do grupy badanej zatrzymywano po osiągnięciu 85% prawdopodobieństwa powodzenia w potwierdzającym badaniu III fazy, gdy leczenie indukcyjne osiągnęło wcześniej określony próg dla każdego wzoru biomarkerów („stopniowanie”). Nabór wstrzymywano również, jeśli prawdopodobieństwo spadło poniżej 10% dla każdej sygnatury biomarkerów.

Wyniki. Neratynib osiągnął wcześniej określoną skuteczność w odniesieniu do podtypu HER2-dodatniego, hormono-ujemnego. Wśród chorych na raka HER2-dodatniego, hormono-ujemnego, średni szacowany udział całkowitych odpowiedzi patologicznych wyniósł 56% (95% przedział prawdopodobieństwa w modelu bayesowskim [PI], 37% do 73%) wśród 115 chorych w grupie leczonej neratynibem w porównaniu do 33% wśród 78 w grupie kontrolnej (95% PI,

11 do 54%). Końcowe prawdopodobieństwo przewidzenia sukcesu w badaniu III fazy wyniosło 79%.

Wnioski. Neratynib dołączony do leczenia standardowego stwarzał wysokie prawdopodobieństwo uzyskania wyższych udziałów całkowitych odpowiedzi patologicznych w porównaniu do standardowej chemioterapii w połączeniu z trastuzumabem u chorych na HER2-dodatniego, hormono-ujemnego raka piersi.

Adaptive randomization of veliparib-carboplatin treatment in breast cancer

Rugo HS, Olopade OI, DeMichele A i wsp.

N Engl J Med 2016; 375: 23–34

Genetyczna i kliniczna heterogenność raka piersi stanowi wyzwanie do określenia skutecznych sposobów leczenia. Zaprojektowano wieloośrodkowe badanie kliniczne II fazy I-SPY 2 z adaptacyjną randomizacją do oceny wielu eksperymentalnych schematów leczenia w porównaniu do standardowej indukcyjnej chemioterapii u chorych na raka piersi. Celem było dopasowanie badanych schematów do odpowiadających na nie podtypów raka. Przedstawiono wyniki dla weliparibu, inhibitora polimerazy poliADP-rybozy (PARP) w połączeniu z karboplatiną.

Metody. Do tego nadal trwającego badania włączane są chore na raka piersi w II lub III stopniu zaawansowania, z guzem średnicy $\geq 2,5$ cm. Raki są dzielone na 8 podtypów opartych na biomarkerach, na podstawie stanu HER2, receptorów hormonalnych i 70-genowego profilu. Przy użyciu adaptacyjnej randomizacji chore z każdego z podtypów biomarkerowych są przydzielane do leczenia, które ma wyższą skuteczność od leczenia standardowego. Schematy są oceniane wewnątrz 10 biomarkerowych sygnatur (tzn. prospektywnie ocenia się połączenie podtypów opartych na biomarkerach). Weliparib z karboplatiną w połączeniu z leczeniem standardowym stosowano u chorych bez ekspresji HER2 i z tego powodu był on oceniany w 3 sygnaturach. Głównym punktem końcowej oceny był udział całkowitych odpowiedzi patologicznych. Zmiany w objętości guza mierzone przy użyciu rezonansu magnetycznego w trakcie leczenia były wykorzystane do przewidywania prawdopodobieństwa uzyskania całkowitej odpowiedzi patologicznej. Schematy z badania II fazy, jeśli będą się charakteryzowały wysokim prawdopodobieństwem (wg modelu bayesow-

skiego) sukcesu w badaniach III fazy, będą stosowane w indukcyjnym leczeniu we wzorach biomarkerów, w których były skuteczne.

Wyniki. U chorych na potrójnie ujemnego raka piersi weliparib w połączeniu z karboplatiną stwarzał 88-procentowe prawdopodobieństwo powodzenia w badaniu III fazy. 72 chore przydzielono losowo do leczenia weliparibem z karboplatiną, a 44 do grupy kontrolnej; po zakończeniu chemioterapii szacowany udział całkowitych odpowiedzi patologicznych wśród chorych na potrójnie ujemnego raka piersi wyniósł 51% (95% przedział prawdopodobieństwa w modelu bayesowskim [PI — *Bayesian probability interval*], 36% do 66%) wśród leczonych weliparibem z karboplatiną w porównaniu do 26% (95% PI, 9 do 43%) w grupie kontrolnej. Toksyczność leczenia weliparibem z karboplatiną była wyższa niż w grupie kontrolnej.

Wnioski. Weliparib z karboplatiną dołączony do standardowego leczenia wiązał się z wyższym udziałem całkowitych odpowiedzi patologicznych w porównaniu do leczenia standardowego, szczególnie wśród chorych na potrójnie ujemnego raka piersi.

Economic downturns, universal health coverage, and cancer mortality in high-income and middle-income countries, 1990–2010: a longitudinal analysis

Maruthappu M, Watkins J, Noor AM i wsp.
Lancet 2016; 388: 684–695

Światowy kryzys ekonomiczny spowodował zwiększenie bezrobocia i obniżenie wydatków na ochronę zdrowia w sektorze publicznym (PEH — *public-sector expenditure on health care*). Oceniono wpływ zmian w bezrobociu i PEH na umieralność z powodu nowotworów oraz określono, jak powszechne ubezpieczenie zdrowotne (UHC — *universal health coverage*) wpłynęło na te zależności.

Metody. Do analizy wykorzystano dane Banku Światowego i WHO (1990–2010). Połączono dane dotyczące umieralności z powodu nowotworów, w których udziały przeżyć przekraczają 50% (raka piersi u kobiet, raka gruczołu krokowego u mężczyzn i raka jelita grubego u obu płci), które określono jako nowotwory uleczalne. Podobnie połączono dane chorych na raka płuca i trzustki, gdzie udziały 5-letnich przeżyć nie przekraczały 10%. Określono je jako nieuleczalne. Stosowano wieloczynnikową analizę regresji, uwzględniając demografię i infrastrukturę poszczególnych krajów, analizy przedziałów czasowych i badań trwałości do oceny zależności pomiędzy bezrobociem, PEH i umieralnością z powodu nowotworów, z UHC i bez UHC. Stosowano analizy trendów do określenia udziałów umieralności na podstawie trendów przed szczytem wzrostu bezrobocia, które wystą-

piło w wielu krajach od 2008 do 2010 roku, i porównano je z obserwowanymi.

Wyniki. Dane dotyczące bezrobocia były dostępne dla 75 krajów, obejmujących 2106 miliardów osób, a do analiz PEH z 79 krajów, obejmujących 2156 miliardów osób. Wzrost bezrobocia wiązał się zmiennie ze wzrostem umieralności z powodu wszystkich nowotworów oraz z powodu wszystkich pojedynczych nowotworów oprócz raka płuca u kobiet. Z kolei umieralność z powodu nieuleczalnych nowotworów nie wiązała się zmiennie ze zmianami w zatrudnieniu. Analizy opóźnień wykazały, że znamienne zależności dla uleczalnych nowotworów utrzymywały się przez 5 lat po wzroście bezrobocia. Analizy uwzględniające stan UHC zniosły te znamienne zależności. Umieralność z powodu wszystkich nowotworów, uleczalnych nowotworów i poszczególnych nowotworów obniżyła się, gdy wzrosło PEH. W analizach czasowych na podstawie trendów 2000–2007 oszacowano wzrost liczby zgonów na więcej niż 40000 w grupie uleczalnych nowotworów w latach 2008–2010. Większość zgonów wystąpiła w krajach bez UHC.

Wnioski. Wzrost bezrobocia wiązał się ze wzrostem umieralności z powodu nowotworów; UHC wydaje się chronić przed tym zjawiskiem. Wzrost PEH wiąże się z obniżeniem umieralności z powodu nowotworów. Podłożem tych zależności mógł być dostęp do opieki zdrowotnej. Oszacowano, że kryzys ekonomiczny w latach 2008–2010 był związany ze wzrostem o około 260 000 zgonów z powodu nowotworów wyłącznie w ramach Organizacji Współpracy Gospodarczej i Rozwoju.

Addition of high-dose cytarabine to immunochemotherapy before autologous stem-cell transplantation in patients aged 65 years or younger with mantle cell lymphoma (MCL Younger): a randomised, open-label, phase 3 trial of the European Mantle Cell Lymphoma Network

Hermine O, Hoster E, Walewski J i wsp.
Lancet 2016; 388: 565–575

Chłoniak z komórek płaszczka (MCL — *mantle cell lymphoma*) wiąże się ze złym odległym rokowaniem. Celem badania przeprowadzonego przez European Mantle Cell Lymphoma Network była ocena, czy dołączenie wysokich dawek cytarabiny do immunochemioterapii przed autologicznym przeszczepieniem komórek macierzystych (ASCT) poprawia wyniki leczenia.

Metody. Otwarte badanie III fazy przeprowadzono w 128 hemato-onkologicznych szpitalach lub prywatnych gabinetach w Niemczech, Francji, Belgii i Polsce. Chorych na nieleczony MCL w II–IV stopniu zaawansowania (w wie-

ku ≤ 65 lat) przydzielono losowo (1:1) do 6 cykli R-CHOP (rytuksymab, cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizon), a następnie mieloablacyjnej radiochemioterapii i ASCT (grupa kontrolna) lub do 6 cykli R-CHOP lub R-DHAP (rytuksymab, deksametazon, wysokie dawki cytarabiny, cisplatyna), a następnie do kondycjonowania wysokimi dawkami cytarabiny, poprzedzającego ASCT (grupa z cytarabiną). Chorych stratyfikowano zależnie od grupy badanej i międzynarodowego wskaźnika rokowniczego. Pierwotnym punktem końcowej oceny był czas do niepowodzenia leczenia (od randomizacji do stabilizacji choroby po przynajmniej 4 cyklach indukcyjnych) oraz czas do progresji lub zgonu z każdej przyczyny. Chorych na MCL w II–IV stopniu zaawansowania włączano do pierwotnej analizy, jeśli rozpoczęto leczenie zgodnie z randomizacją. Do analiz bezpieczeństwa włączano chorych zależnie od rozpoczętego leczenia.

Wyniki. Spośród 497 chorych (mediana wieku 55 lat [IQR 49–60]) poddanych randomizacji od 20 lipca 2004 do 18 marca 2010 roku 234 z 249 w grupie kontrolnej i 232 z 248 w grupie przyjmujących cytarabinę włączono do pierwotnej analizy. Po medianie czasu obserwacji 6,1 roku (95% CI 5,4–6,4) czas do niepowodzenia leczenia był znacząco dłuższy wśród leczonych cytarabiną (mediana 9,1 roku [95% CI 6,3 — nieosiągnięta], udział 5-letnich przeżyć 65% [95% CI 57–71]) w porównaniu do grupy kontrolnej (3,9 roku [3,2–4,4], 40% [33–46]; współczynnik ryzyka 0,56; $p = 0,038$). Hematologiczna toksyczność 3 lub 4 stopnia podczas indukcyjnej immunochemioterapii była wyższa wśród leczonych z udziałem wysokich dawek cytarabiny (niedokrwistość 71 [29%] spośród 241 vs 19 [8%] wśród 227 w grupie kontrolnej; małopłytkowość 176 [73%] spośród 240 vs 21 [9%] spośród 225), gorączka neutropeniczna 3 lub 4 stopnia (39 [17%] spośród 230 vs 19 [8%] spośród 224) i toksyczność nerkowa 1 i 2 stopnia (wzrost stężenia kreatyniny 102 [43%] spośród 236 vs 22 [10%] spośród 224). Udział zgonów związanych z ASCT był podobny w obu grupach (8 [3,4%]).

Wnioski. Immunochemioterapia z wysokimi dawkami cytarabiny, a następnie ASCT powinno stanowić standard leczenia chorych na MCL w wieku ≤ 65 lat.

Olaratumab and doxorubicin versus doxorubicin alone for treatment of soft-tissue sarcoma: an open-label phase 1b and randomised phase 2 trial

Tap WD, Jones RL, Van Tine BA i wsp.

Lancet 2016; 388: 488–497

Doksorubicyna stanowi obecnie standard leczenia chorych na rozlane mięsaki tkanek miękkich, a mediana całkowitego czasu przeżycia po tym leczeniu wynosi 12–16 miesięcy. Nowe metody leczenia lub schematy wielolekowej chemioterapii w niewielkim stopniu, jeśli w ogóle, poprawiały

te złe wyniki. Olaratumab, ludzkie przeciwciało monoklonalne przeciw receptorowi α dla płytkopochodnego czynnika wzrostu, wykazało aktywność przeciwnowotworową w przeszczepach obcogatunkowych ludzkiego mięsaka. Oceniono skuteczność olaratumabu w połączeniu z doksorubicyną u chorych na zaawansowane lub rozlane mięsaki tkanek miękkich.

Metody. Otwarte badanie fazy Ib i randomizowane badanie II fazy z zastosowaniem doksorubicyny w połączeniu z olaratumabem u chorych na nieoperacyjnego lub rozlanego mięsaka tkanek miękkich przeprowadzono w 16 klinicznych ośrodkach w Stanach Zjednoczonych. Zarówno do badania fazy Ib, jak i II włączano chorych w wieku >18 lat, z histologicznie potwierdzonym miejscowo zaawansowanym lub rozlanym mięsakiem tkanek miękkich, wcześniej nieleczonych antracyklinami, w stanie sprawności 0–2 wg ECOG, z wycinkami z guza do immunohistochemicznej oceny ekspresji PDGFR α . W badaniu II fazy chorych przydzielano losowo w stosunku 1:1 do leczenia olaratumabem (15 mg/kg) dożylnie w dniu 1. i 8. w połączeniu z doksorubicyną (75 mg/m²) lub do wyłącznej doksorubicyny (75 mg/m²) w 1. dniu 21-dniowego cyklu do 8 cykli. Głównym punktem końcowym badania fazy Ib było bezpieczeństwo, a fazy II — czas do progresji, przy użyciu dwustronnych testów z poziomem $\alpha = 0,2$ i mocą testu 0,8.

Wyniki. W ramach fazy Ib włączono i leczono olaratumabem z doksorubicyną 15 chorych, natomiast w ramach fazy II randomizacji poddano 133 chorych (66 przydzielono do ramienia z olaratumabem z doksorubicyną; 67 wyłącznie do leczenia doksorubicyną). Spośród tych chorych 129 (97%) otrzymało przynajmniej jedną dawkę leku (64 otrzymało olaratumab z doksorubicyną, 65 — doksorubicynę). Mediana czasu do progresji w badaniu II fazy wyniosła 6,6 miesiąca (95% CI 4,1–8,3) wśród leczonych olaratumabem z doksorubicyną i 4,1 miesiąca (2,8–5,4) wśród leczonych doksorubicyną (stratyfikowany współczynnik ryzyka [HR] 0,67; 0,44–1,02, $p = 0,0615$). Mediana czasu całkowitego przeżycia wyniosła 26,5 miesiąca (20,9–31,7) wśród leczonych olaratumabem w połączeniu z doksorubicyną i 14,7 miesiąca (9,2–17,1) wśród leczonych doksorubicyną (stratyfikowany HR 0,46, 0,30–0,71, $p = 0,0003$). Udział obiektywnych odpowiedzi wyniósł 18,2% (9,8–29,6) wśród leczonych olaratumabem w połączeniu z doksorubicyną i 11,9% (5,3–22,2) wśród leczonych doksorubicyną ($p = 0,3421$). Stałe stężenia olaratumabu w surowicy osiągnęto w trakcie 3. cyklu, średnie maksymalne stężenie wyniosło od 419 $\mu\text{g/ml}$ (geometryczny współczynnik zmienności w procentach [CV%] 26,2) do 487 $\mu\text{g/ml}$ (CV% 33,0), a zakres od 123 $\mu\text{g/ml}$ (CV% 31,2) do 156 $\mu\text{g/ml}$ (CV% 38,0). Niepożądane działania były częstsze wśród leczonych olaratumabem z doksorubicyną w porównaniu do wyłącznej doksorubicyny; były to neutropenia (37 [58%] vs 23 [35%]), zapalenie błon śluzowych (34 [53%] vs 23 [35%]), nudności (47 [73%] vs 34 [52%]), wymioty (29 [45%] vs 12

[18%]) i biegunka (22 [34%] vs 15 [23%]). Częstość gorączki neutropenicznej ≥ 3 . stopnia była podobna w obu grupach (olaratumab w połączeniu z doksorubicyną: 8 spośród 64 [13%] vs doksorubicyna: 9 spośród 65 chorych [14%]).

Wnioski. W badaniu z olaratumabem i doksorubicyną u chorych na zaawansowane mięsaki tkanek miękkich osiągnięto wcześniej określony punkt końcowy czasu do progresji i osiągnięto wysoce znamienne wydłużenie mediany czasu całkowitego przeżycia o 11,8 miesiąca, sugerujące potencjalny zwrot w leczeniu mięsaków tkanek miękkich.

Adjuvant chemotherapy of S-1 versus gemcitabine for resected pancreatic cancer: a phase 3, open-label, randomised, non-inferiority trial (JASPAC 01)

Uesaka K, Boku N, Fukutomi A i wsp.

Lancet 2016; 388: 248–257

Uzupełniająca chemioterapia z zastosowaniem gemcytabiny stanowi standard pooperacyjnego leczenia chorych na raka trzustki, ale S-1 okazało się nie gorsze od gemcytabiny w leczeniu choroby zaawansowanej. Celem badania była ocena, czy S-1 nie jest mniej skuteczne (*non-inferiority*) niż gemcytabina w uzupełniającym leczeniu chorych na raka trzustki w odniesieniu do czasu całkowitego przeżycia.

Metody. Chorych na histologicznie potwierdzonego inwazyjnego przewodowego raka trzustki w stopniu I–III, po radykalnym zabiegu operacyjnym, w wieku > 20 lat, włączano do randomizowanego otwartego wieloośrodkowego badania III fazy typu *non-inferiority* w 33 szpitalach w Japonii. Chorych po usunięciu raka trzustki przydzielano losowo (w stosunku 1:1) do leczenia gemcytabiną (1000 mg/m² dożylnie w dniach 1., 8. i 15. co 4 tygodnie [jeden cykl], do 6 cykli) lub S-1 (40 mg, 50 mg lub 60 mg zależnie od powierzchni ciała, doustnie 2 \times dziennie przez 28 dni z 14-dniową przerwą, co 6 tygodni [jeden cykl], do 6 cykli) zależnie od radykalności zabiegu, zajęcia węzłów chłonnych i ośrodka. Głównym punktem końcowej oceny był czas całkowitego przeżycia w obu grupach oceniany w grupie leczonej zgodnie z protokołem, z wyłączeniem chorych niespełniających kryteriów i nieotrzymujących przydzielonego leczenia. Protokół przewidywał, że wyższość S-1 w odniesieniu do czasu całkowitego przeżycia będzie również oceniana w grupie leczonej zgodnie z protokołem przy użyciu testu log-rank, jeżeli zostanie spełnione kryterium *non-inferiority* S-1. Czas całkowitego przeżycia i czas do nawrotu oszacowano przy użyciu krzywych Kaplana-Meiera i oceniono *non-inferiority* S-1 w porównaniu do gemcytabiny przy użyciu modelu Coxa. Oczekiwany współczynnik ryzyka (HR) zgonu wyniósł 0,87 z marginesem *non-inferiority* 1,25 (moc 80%; jednostronny błąd typu I — 2,5%).

Wyniki. Od 11 kwietnia 2007 do 29 czerwca 2010 roku 385 chorych przydzielono losowo do leczenia (193 do leczenia gemcytabiną i 192 do S-1), 3 spośród nich wyłączono z powodu niespełnienia kryteriów włączenia, a 5 nie otrzymało chemioterapii. Zgodnie z protokołem leczono 190 chorych w ramieniu z gemcytabiną i 187 chorych w grupie S-1. 15 września 2012 roku, po zaleceniu niezależnej komisji oceniającej dane i bezpieczeństwo, badanie przerwano z powodu spełnienia uprzednio określonych kryteriów wcześniejszego zakończenia w przeprowadzonej w trakcie badania analizy skuteczności, po ukończeniu przez wszystkich chorych przewidzianego protokołem leczenia. W analizie zawierającej dane z obserwacji, przeprowadzonej 15 stycznia 2016 roku, HR umieralności wyniosło 0,57 (95% CI 0,44–0,72, *p non-inferiority* $< 0,0001$, *p* $< 0,0001$ dla przewagi), a udział 5-letnich całkowitych przeżyć — 24,4% (18,6–30,8) w grupie leczonej gemcytabiną i 44,1% (36,9–51,1) w grupie S-1. Działania niepożądane 3. lub 4. stopnia (leukopenia, neutropenia, wzrost aminotransferaz) występowały częściej w grupie leczonej gemcytabiną, podczas gdy zapalenie błon śluzowych jamy ustnej i biegunka występowały częściej w grupie S-1.

Wnioski. Uzupełniająca chemioterapia S-1 może być nowym standardem leczenia japońskich chorych po usunięciu raka trzustki. Niniejsze wyniki wymagają potwierdzenia wśród nieazjatyckich chorych.

Olanzapine for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting

Navari RM, Qin R, Ruddy KJ i wsp.

N Engl J Med 2016; 375: 134–142

Oceniono skuteczność olanzapiny w zapobieganiu nudnościom i wymiotom u chorych otrzymujących wysoce emetogenną chemioterapię.

Metody. W randomizowanym, podwójnie zaślepionym badaniu III fazy porównano olanzapinę z placebo (w połączeniu z deksametazonem, aprepitantem lub fosaprepitantem, antagonistą receptora 5-hydroksytryptaminy typu 3.) u chorych otrzymujących cisplatynę (≥ 70 mg/m²) lub cyklofosfamid z doksorubicyną, którzy wcześniej nie otrzymywali chemioterapii. Dawki wyżej wymienionych 3 leków podawanych przed chemioterapią i po chemioterapii były podobne w obu grupach. Obie grupy otrzymywały 10 mg olanzapiny doustnie lub placebo raz dziennie w dniach 1–4. Pierwotnym punktem oceny końcowej było zapobieganie nudnościom, a wtórnym całkowita odpowiedź (brak nudności i wymiotów i nieużywanie leków ratunkowych).

Wyniki. Do badania włączono 380 chorych (192 przydzielono do olanzapiny, a 188 do placebo). Udział chorych bez nudności związanych z chemioterapią był znamienne wyż-

szy wśród leczonych olanzapiną w porównaniu do placebo w ciągu pierwszych 24 godzin po chemioterapii (74% vs 45%, $p = 0,002$), w ciągu 25 do 120 godzin po chemioterapii (42% vs 25%, $p = 0,002$) i podczas całego 120-godzinowego okresu (37% vs 22%, $p = 0,002$). Udział całkowitych odpowiedzi był również znamienne wyższy wśród leczonych olanzapiną i wyniósł w powyższych 3 okresach odpowiednio: 86% vs 65% ($p < 0,001$), 67% vs 52% ($p = 0,007$) i 64% vs 41% ($p < 0,001$). Nie zanotowano toksyczności 5 stopnia, u niektórych chorych otrzymujących olanzapinę występowała zwiększona senność (ciężka u 5%) w dniu 2.

Wnioski. Olanzapina dodana do standardowego leczenia przeciwwymiotnego skuteczniej zapobiegała nudnościom oraz nudnościom i wymiotom u chorych poddanych wysoce emetogenicnej chemioterapii w porównaniu do placebo.

Improved survival with prostate radiation in addition to androgen deprivation therapy for men with newly diagnosed metastatic prostate cancer

Rusthoven CG, Jones BL, Flaq TW i wsp.

J Clin Oncol 2016; 34: 2835–2842

Cel. Istnieje duże zainteresowanie dotyczące roli miejscowego leczenia, w tym teleradioterapii (RT) u chorych na rozszianego raka gruczołu krokowego (mPCa). Wykorzystano National Cancer Database (NCDB) do oceny czasu całkowitego przeżycia (OS) u chorych na mPCa leczonych blokadą hormonalną (ADT) z RT lub bez RT gruczołu krokowego.

Metody. Przeszukano NCDB, aby znaleźć chorych na mPCa leczonych ADT z kompletnymi informacjami dotyczącymi RT, chirurgii, stężenia PSA, skali Gleasona i wskaźnika chorób towarzyszących Charlson-Deyo. OS oceniano, stosując krzywe Kaplana-Meiera, test log-rank, modele proporcjonalnego ryzyka Coxa oraz analizy tendencji dopasowania wyniku.

Wyniki. Od 2004 do 2012 roku leczono 6 382 chorych na mPCa, w tym 538 (8,4%) poddano RT na gruczoł krokowy. Po medianie czasu obserwacji 5,1 roku, dołączenie RT do ADT wiązało się z wydłużeniem OS w analizie jedno- ($p < 0,001$) i wieloczynnikowej (współczynnik ryzyka 0,624; 95% CI, 0,551 do 0,706; $p < 0,001$), uwzględniającej wiek, rok, rasę, wskaźnik chorób towarzyszących, stężenia PSA, skalę Gleasona, cechę T i N, podanie chemioterapii, metody leczenia i ubezpieczenia. Analiza tendencji dopasowania wyniku cech wyjściowych wykazała dłuższą medianę (55 vs 37 miesięcy) i wyższy udział 5-letnich OS (49% vs 33%) po RT w połączeniu z ADT w porównaniu do wyłącznej ADT ($p < 0,001$). Analizy ograniczone do długiego czasu przeżycia ≥ 1 , ≥ 3 i ≥ 5 lat wykazały wydłużenie OS w grupie poddanej RT we wszystkich podgrupach (wszystkie $p < 0,05$). Wtórne analizy porównujące czas przeżycia chorych poddanych RT

dawką terapeutyczną w połączeniu z ADT i prostatektomii w połączeniu z ADT, podczas tego samego przedziału czasu, nie wykazały znamienych różnic w OS, podczas gdy obie metody leczenia były skuteczniejsze od wyłącznej ADT.

Wnioski. W niniejszej dużej analizie porównawczej chorzy na mPCa poddani RT na okolicę gruczołu krokowego w połączeniu z ADT żyli znamienne dłużej w porównaniu do otrzymujących wyłącznie ADT. Konieczne są prospektywne badania oceniające skuteczność miejscowego leczenia chorych na mPCa.

Baseline prostate-specific antigen levels in midlife predict lethal prostate cancer

Preston MA, Batista JL, Wilson KM i wsp.

J Clin Oncol 2016; 34: 2705–2711

Cel. Stężenie PSA w średnim wieku wiązało się z późniejszą umieralnością z powodu raka gruczołu krokowego (PCa) wśród Szwedów niepoddanych badaniom przesiewowym. Celem badania była ocena, czy stężenie PSA w średnim wieku przewiduje umieralność z powodu PCa w Stanach Zjednoczonych w grupie poddanej oportunistycznym badaniom przesiewowym.

Materiał i metody. Przeprowadzono badanie *nested case-control* u mężczyzn w wieku 40–59 lat, którzy oddali krew przed losowym przydzieleniem do Physicians' Health Study. Było to badanie z randomizacją z użyciem aspiryny i β -karotenu z placebo w grupie kontrolnej, rozpoczęte wśród 22 071 amerykańskich lekarzy w 1982 roku, a następnie przekształcone w prospektywną grupę z 30-letnim okresem obserwacji. Wyjściowe stężenie PSA było dostępne dla 234 chorych na PCa i 711 zdrowych mężczyzn dobranych względem wieku. Do 71 chorych, którzy zmarli z powodu Pca, dobrano 213 zdrowych mężczyzn. Stosowano model logistycznej regresji do oszacowania ilorazu szans i AUC z 95% CIs, oceniających zależności pomiędzy wyjściowym stężeniem PSA i ryzykiem zgonu z powodu PCa.

Wyniki. Mediana PSA w grupie kontrolnej wśród mężczyzn w wieku 40–49, 50–54 i 55–59 lat wyniosła odpowiednio 0,68, 0,88 i 0,96 ng/ml. Ryzyko zgonu z powodu PCa było silnie związane z wyjściowym PSA w średnim wieku: ilorazy szans (95% CIs) porównujące PSA > 90. percentyla i \leq od mediany wyniosły 8,7 (1,0 do 78,2) w wieku 40–49 lat, 12,6 (1,4 do 110,4) w wieku 50–54 lat i 6,9 (2,5 do 19,1) w wieku 55–59 lat. 82%, 71% i 86% zgonów z powodu PCa wystąpiło u mężczyzn ze stężeniem PSA powyżej mediany w wieku odpowiednio: 40–49, 50–54 i 55–59 lat.

Wnioski. Stężenie PSA w średnim wieku silnie przewiduje zgonu z powodu PCa wśród Amerykanów poddanych oportunistycznym badaniom przesiewowym. Badania przesiewowe zależne od ryzyka na podstawie stężenia PSA w średnim wieku powinny być rozważane u mężczyzn w wieku 45–59 lat.

70-gene signature as an aid to treatment decisions in early-stage breast cancer

Cardoso F, van't Veer LJ, Bogaerts J i wsp.

N Engl J Med 2016; 375: 717–729

Udowodniono, że 70-genowa sygnatura *MammaPrint* jest użytecznym narzędziem w ocenie rokowania chorych na wczesnego raka piersi. W prospektywnej analizie oceniono kliniczną wartość dodania 70-genowej sygnatury do kliniczno-patologicznych, standardowych kryteriów kwalifikacji chorych do uzupełniającej chemioterapii.

Metody. Do badania III fazy z losowym doбором włączono 6693 chore na wczesnego raka piersi i oceniono ich ryzyko na podstawie wskaźników genomowych (przy użyciu 70-genowej sygnatury) oraz klinicznych (przy użyciu zmodyfikowanej wersji nomogramu *Adjuvant! Online*). Chore z grupy niskiego klinicznego i genomowego ryzyka nie otrzymywały chemioterapii, natomiast u chorych z grupy wysokiego, zarówno klinicznego, jak i genomowego ryzyka, zastosowano chemioterapię. U chorych ze sprzecznymi wynikami obu testów uwzględniono jeden z nich w kwalifikacji do chemioterapii. W analizie sprawdzono, czy w grupie chorych wysokiego ryzyka klinicznego i niskiego ryzyka genomowego, którzy nie otrzymali chemioterapii, niższa granica 95% przedziału ufności dla udziału 5-letniego przeżycia wolnego od odległych przerzutów wyniesie $\geq 92\%$.

Wyniki. U 1550 chorych (23,2%) oceniono ryzyko kliniczne jako wysokie, a genomowe jako niskie. W tak stratyfikowanej względem ryzyka grupie, która nie otrzymała chemioterapii, udział 5-letnich przeżyć wolnych od odległych przerzutów wyniósł 94,7% (95% przedział ufności, 92,5 do 96,2%). Bez-względna różnica w udziałach przeżyć pomiędzy chorymi z tak ocenionym ryzykiem, które nie otrzymały lub otrzymały chemioterapię, wyniosła 1,5 punktu procentowego (wskaźnik niższy dla chorych, które nie otrzymały chemioterapii). Zbliżone wyniki uzyskano w analizie podgrup: dla chorych z obecnością receptorów estrogenowych, bez receptora HER2, dla chorych z cechą N0 lub obecnością przerzutów w węzłach chłonnych.

Wnioski. Odstąpienie od chemioterapii na podstawie wyników 70-genowej sygnatury u chorych na wczesnego raka piersi z grupy wysokiego klinicznego i niskiego genomowego ryzyka nawrotu skutkowało niższym o 1,5% udziałem 5-letnich przeżyć wolnych od odległych przerzutów w porównaniu do chorych poddanych chemioterapii. W świetle tych danych około 46% chorych na raka piersi z klinicznie wysoko ocenionym ryzykiem nawrotu nie wymaga stosowania chemioterapii.

Inotuzumab ozogamicin versus standard therapy for acute lymphoblastic leukemia

Kantarjian HM, DeAngelo DJ, Stelljes M i wsp.

N Engl J Med 2016; 375: 740–753

Rokowanie chorych z nawrotem ostrej białaczki limfoblastycznej jest złe. Porównano skuteczność inotuzumabu ozogamicyny, przeciwciała anty-CD22 połączonego z kalicheamycyną, ze standardowym leczeniem chorych na oporną lub nawrotową ostrą białaczkę limfoblastyczną.

Metody. W badaniu III fazy dorosłych chorych na oporną lub nawrotową ostrą białaczkę limfoblastyczną przydzielono losowo do inotuzumabu ozogamicyny lub do standardowej wysokodawkowej chemioterapii. Pierwotnymi punktami końcowymi były: całkowita remisja (włączając całkowitą remisję z niepełną odnową hematologiczną) oraz całkowite przeżycie.

Wyniki. Pierwszych 218 (109 z każdej z grup) spośród 326 chorych poddanych randomizacji włączono do zgodnej z intencją leczenia pierwotnej analizy odsetka całkowitych remisji. Udział całkowitych remisji był znamienne wyższy w grupie otrzymującej inotuzumab ozogamicyny w porównaniu do chorych otrzymujących standardowe leczenie (80,7% [95% przedział ufności (CI) 72,1 do 87,7] vs 29,4% [95% CI 21,0 do 38,8], $p < 0,001$). Wśród chorych z potwierdzoną całkowitą remisją poziom blastów poniżej kryteriów minimalnej choroby resztkowej (0,01% blastów w szpiku kostnym) stwierdzano częściej w grupie otrzymującej inotuzumab ozogamicyny (78,4% vs 28,1%, $p < 0,001$); remisja trwała dłużej w grupie otrzymującej inotuzumab ozogamicyny (mediana 4,6 miesiąca [95% CI 3,9 do 5,4] vs 3,1 miesiąca [95% CI 1,4 do 4,9]; HR 0,55 [95% CI 0,31 do 0,96]; $p = 0,03$). W analizie przeżycia, do której włączono 326 chorych, czas wolny od progresji był znamienne dłuższy wśród otrzymujących inotuzumab ozogamicyny (mediana 5,0 miesiąca [95% CI 3,7 do 5,6] vs 1,8 miesiąca [95% CI 1,5 do 2,2]; HR 0,45 [97,5% CI 0,34 do 0,61]; $p < 0,001$); mediana przeżycia całkowitego wyniosła 7,7 miesiąca (95% CI 6,0 do 9,2) vs 6,7 miesiąca (95% CI 4,9 do 8,3); HR 0,77 (97,5% CI 0,58 do 1,03; $p = 0,04$). W grupie chorych otrzymujących inotuzumab ozogamicyny najczęstszymi niehematologicznymi działaniami niepożądanymi w stopniu ≥ 3 były toksyczności wątrobowe. Chorobę zarostową żył wątrobowych odnotowano u 15 chorych (11%) otrzymujących inotuzumab ozogamicyny i u 1 chorego (1%) po leczeniu standardowym.

Wnioski. W grupie chorych otrzymujących inotuzumab ozogamicyny wyższy był udział całkowitych remisji oraz udział chorych z poziomem blastów poniżej kryteriów minimalnej choroby resztkowej. Czas wolny od progresji oraz czas całkowitego przeżycia były dłuższe w grupie chorych otrzymujących inotuzumab ozogamicyny. Głównym działaniem niepożądanym inotuzumabu ozogamicyny była choroba zarostowa żył wątrobowych.

Daratumumab, bortezomib, and dexamethasone for multiple myeloma

Palumbo A, Chanan-Khan A, Weisel K i wsp.

N Engl J Med 2016; 375: 754–766

Daratumumab (ludzkie przeciwciało monoklonalne anty-CD38 klasy IgGk) wykazał skuteczność w leczeniu chorych na opornego szpiczaka mnogiego, a także — w skojarzeniu z bortezomibem — w pierwszej linii leczenia tego nowotworu.

Metody. W badaniu III fazy 498 chorych na nawrotowego lub nawrotowego i opornego szpiczaka mnogiego przydzielono losowo do bortezomibu (1,3 mg/m²) z deksametazonem (20 mg) lub bortezomibu z deksametazonem w skojarzeniu z daratumumabem (16 mg/m²). Pierwotnym punktem końcowym był czas wolny od progresji.

Wyniki. Zaplanowana częściowa analiza wykazała znamienne wyższy udział przeżyć wolnych od progresji w grupie otrzymującej daratumumab: udział 12-miesięcznych przeżyć wolnych od progresji wyniósł 60,7% w grupie otrzymującej daratumumab w porównaniu do 26,9% w grupie kontrolnej. Po medianie czasu obserwacji równej 7,4 miesiąca, mediana czasu wolnego od progresji nie została osiągnięta w grupie otrzymującej daratumumab, a wyniosła 7,2 miesiąca w grupie kontrolnej (współczynnik ryzyka progresji lub zgonu dla leczonych daratumumabem w porównaniu z grupą kontrolną 0,39; 95% przedział ufności 0,28 do 0,53; $p < 0,001$). Ogólny udział odpowiedzi, udziały bardzo dobrych częściowych odpowiedzi i całkowitych odpowiedzi były wyższe w grupie otrzymującej daratumumab w porównaniu do grupy kontrolnej (odpowiednio 82,9% vs 63,2%, $p < 0,001$; 59,2% vs 29,1%, $p < 0,001$; 19,2% vs 9,0%, $p = 0,001$). W grupie otrzymującej daratumumab i w grupie kontrolnej najczęstszymi działaniami niepożądanymi w 3. i 4. stopniu nasilenia były małopłytkowość (odpowiednio 45,3% i 32,9%), niedokrwistość (odpowiednio 14,4% i 16,0%) oraz neutropenia (odpowiednio 12,8% i 4,2%). Działania niepożądane związane z leczeniem daratumumabem odnotowano u 45,3% chorych. Były to głównie reakcje w 1. i 2. stopniu nasilenia (stopień 3. u 8,6% chorych) i w 98,2% przypadków wystąpiły w trakcie pierwszego wlewu.

Wnioski. W grupie chorych na nawrotowego lub nawrotowego i opornego szpiczaka mnogiego zastosowanie daratumumabu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem wiązało się ze znamienym wydłużeniem czasu wolnego od progresji w porównaniu do zastosowania bortezomibu z deksametazonem. W grupie otrzymującej daratumumab odnotowano wyższy udział reakcji poinfuzyjnych, małopłytkowości i neutropenii.

Inherited DNA-repair gene mutations in men with metastatic prostate cancer

Pritchard CC, Mateo J, Walsh MF i wsp.

N Engl J Med 2016; 375: 443–453

Dziedziczne mutacje genów naprawy DNA (np. *BRCA2*) wiążą się ze zwiększonym ryzykiem raka gruczołu krokowego. Częstość dziedzicznych mutacji w genach naprawy DNA u chorych na wczesnego raka gruczołu krokowego, niewyselekcjonowanych pod względem rodzinnego występowania, jest niewystarczająca dla wprowadzenia rutynowych testów. Nie oceniono dotychczas częstości występowania tych mutacji w grupie chorych na rozsialego raka gruczołu krokowego.

Metody. Do badania włączono 692 chorych na raka gruczołu krokowego, niewyselekcjonowanych pod względem rodzinnego występowania nowotworów. Wyizolowano germinalne DNA i oceniono mutacje w 20 genach naprawy DNA, związane z dziedzicznymi autosomalnie dominującymi zespołami predysponującymi do zachorowania na nowotwory.

Wyniki. U 82 chorych wykryto 84 mutacje dziedziczne (11,8%) w 16 genach naprawy DNA, w tym w *BRCA2* (37 chorych [5,3%]), *ATM* (11 [1,6%]), *CHEK2* (10 [1,9%] spośród 534 chorych), *BRCA1* (6 [0,9%]), *RAD51D* (3 [0,4%]) i *PALB2* (3 [0,4%]). Nie wykazano zależności pomiędzy częstością występowania mutacji a rodzinnym obciążeniem rakiem gruczołu krokowego i wiekiem w chwili rozpoznania. Częstość występowania dziedzicznych mutacji w genach naprawy DNA w grupie chorych na rozsialego raka gruczołu krokowego była znamienne wyższa od częstości tych mutacji w grupie 499 chorych na wczesnego raka gruczołu krokowego (w tym chorych z grupy wysokiego ryzyka), która wyniosła 4,6% ($p < 0,001$), a także wyższa od częstości szacowanej na podstawie analiz Exome Aggregation Consortium (2,7%), w których uwzględniono 53105 chorych bez rozpoznania nowotworu ($p < 0,001$).

Wnioski. Częstość występowania dziedzicznych mutacji w genach naprawy DNA w grupie chorych rozsialego raka gruczołu krokowego wynosi 11,8% i jest znamienne wyższa niż w grupie chorych na wczesnego raka gruczołu krokowego. Częstość tych mutacji u chorych na rozsialego raka gruczołu krokowego nie ma związku z wiekiem chorego w chwili rozpoznania ani z rodzinnym występowaniem raka gruczołu krokowego.

Extending aromatase-inhibitor adjuvant therapy to 10 years

Goss P, Ingle J, Pritchard K i wsp.

N Engl J Med 2016; 375: 209–219

Zastosowanie inhibitora aromatazy lub sekwencyjne zastosowanie inhibitora aromatazy po tamoksyfenie jest leżeniem z wyboru chorych na wczesnego raka piersi po menopauzie i z obecnością receptorów hormonalnych. Wydłużenie leczenia inhibitorem aromatazy do 10 lat może potencjalnie dodatkowo obniżyć ryzyko nawrotu raka piersi.

Metody. Przeprowadzono podwójnie zaślepienie, kontrolowane placebo badanie celem oceny wyników leczenia letrozolem, wydłużonego o kolejne 5 lat. Pierwotnym punktem końcowym był czas wolny od choroby.

Wyniki. Do badania włączono 1918 chorych. Po medianie czasu obserwacji 6,3 roku odnotowano 165 zdarzeń, w tym nawrót choroby lub raka drugiej piersi (67 w grupie otrzymującej letrozol i 98 w grupie otrzymującej placebo) oraz 200 zgonów (100 w każdej z grup). Udział 5-letnich przeżyć wolnych od choroby wyniósł 95% (95% przedział ufności [CI] 93 do 96) w grupie otrzymującej letrozol i 91% (95% CI 89 do 93) w grupie otrzymującej placebo (współczynnik ryzyka nawrotu choroby lub nowotworu drugiej piersi 0,66; $p = 0,01$ w dwustronnym teście log-rank, stratyfikowanym względem zajęcia węzłów chłonnych, stosowanej uzupełniającej chemioterapii, czasu od ostatniej dawki inhibitora aromatazy oraz czasu trwania leczenia tamoksyfenem). Udział 5-letnich przeżyć wyniósł 93% (95% CI 92 do 95) w grupie otrzymującej letrozol i 94% (95% CI 92 do 95) w grupie otrzymującej placebo (współczynnik ryzyka 0,97; $p = 0,83$). Roczny wskaźnik występowania raka drugiej piersi w grupie otrzymującej letrozol wyniósł 0,21% (95% CI 0,10 do 0,32), a w grupie placebo — 0,49% (95% CI 0,32 do 0,67; współczynnik ryzyka 0,42; $p = 0,007$). Działania niepożądane dotyczące układu kostnego, w tym ból, złamania kości i rozwój osteoporozy, występowały częściej w grupie chorych otrzymujących letrozol. Nie odnotowano znaczących różnic pomiędzy grupami w jakości życia.

Wnioski. Przedłużenie uzupełniającego leczenia inhibitorem aromatazy do 10 lat wiązało się z zamiennie wyższym udziałem przeżyć wolnych od choroby i mniejszą częstością występowania raka drugiej piersi w porównaniu do placebo, ale nie miało to wpływu na udział całkowitych przeżyć.

Ipilimumab for patients with relapse after allogeneic transplantation

Davids M, Haesook T, Bachireddy P i wsp.

N Engl J Med 2016; 375: 143–153

Utrata zależnej od dawcy immunologicznej aktywności przeciwnowotworowej po allogenicznym przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych (HSCT) sprzyja nawrotom nowotworów hematologicznych. Sprawdzone hipotezę, czy zastosowanie ipilimumabu, przeciwciała anty-CTLA-4, może prowadzić do stymulacji odpowiedzi przeciwnowotworowej w mechanizmie przeszczep przeciwko gospodarzowi.

Metody. W wieloośrodkowym badaniu fazy I/Ib oceniono bezpieczeństwo i skuteczność ipilimumabu w grupie chorych z nawrotem nowotworu hematologicznego po allogenicznym przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych. Zastosowano leczenie indukcyjne ipilimumabem w dawce 3 lub 10 mg/kg co trzy tygodnie, w czterech podaniach. U chorych z obserwowaną korzyścią kliniczną podawano dodatkowe wlewy co 12 tygodni, do 60 tygodnia leczenia.

Wyniki. Do badania włączono 28 chorych. Immunologiczne działania niepożądane obserwowano u 6 chorych (21%), w tym 1 zgon, a choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi (GVHD), która uniemożliwiła kontynuację leczenia, wystąpiła u 4 chorych (14%). U chorych otrzymujących ipilimumab w dawce 3 mg/kg nie obserwowano spełniającej założone kryteria odpowiedzi na leczenie. W grupie 22 chorych, którzy otrzymali dawkę 10 mg/kg, u 5 (23%) obserwowano całkowitą odpowiedź, u 2 (9%) — częściową odpowiedź, natomiast u 6 (27%) — zmniejszenie objętości ognisk choroby. Całkowite odpowiedzi odnotowano u 4 chorych z lokalizacją pozaszpikową ostrej białaczki szpikowej i u 1 chorego z ostrą białaczką szpikową na podłożu zespołu mielodysplastycznego. U 4 chorych obserwowano długotrwałe odpowiedzi (>12 miesięcy). Wykazano związek odpowiedzi z naciekiem cytotosycychnych limfocytów T CD8+ *in situ*, zmniejszoną aktywnością regulatorowych limfocytów T i zwiększeniem odsetka efektorowych limfocytów T w krwi obwodowej.

Wnioski. Zastosowanie ipilimumabu u chorych z nawrotem hematologicznych nowotworów po allogenicznym przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych jest możliwe pomimo obserwowanych immunologicznych działań niepożądanych i choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi. Długotrwałe odpowiedzi na leczenie obserwowano m.in. w pozaszpikowych lokalizacjach ostrej białaczki szpikowej.