

Temozolomide chemotherapy alone versus radiotherapy alone for malignant astrocytoma in the elderly: the NOA-08 randomised, phase 3 trial

Wick W, Platten M, Meisner C i wsp.

Lancet Oncol 2012; 13: 707–715

Standardowym postępowaniem u chorych w podeszłym wieku na złośliwe glejaki mózgu jest radioterapia, natomiast rola chemioterapii jest nadal niejasna. Przeprowadzono badanie kliniczne z randomizacją porównujące skuteczność i bezpieczeństwo temozolomidu stosowanego w schemacie o dużej intensywności dawki oraz radioterapii u chorych na złośliwe glejaki mózgu w podeszłym wieku.

Metody. Od 15 maja 2005 r. do 2 listopada 2009 r. do badania włączano chorych na glejaka wielopostaciowego lub gwiaździka anaplastycznego w wieku > 65 lat oraz w stanie sprawności $\geq 60\%$ w skali Karnofskiego. Chorych przydzielano losowo do leczenia temozolomidem w dawce 100 mg/m^2 w dniach 1–7 z tygodniową przerwą lub do trwającej 6–7 tygodni radioterapii 60 Gy w 30 frakcjach po 1,8–2,0 Gy. Oceniano czas całkowitego przeżycia. Wyznaczono 25% margines dla uznania leczenia eksperymentalnego za nie gorsze od leczenia standardowego; w analizie uwzględniono wszystkich chorych, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę zaplanowanego leczenia. Badanie zarejestrowano w *ClinicalTrials.gov* pod numerem NCT01502241.

Wyniki. Do badania włączono 412 spośród 584 chorych poddanych skryningowi. 373 chorych (195 przydzielonych losowo do temozolomidu oraz 178 do radioterapii) otrzymało przynajmniej jedną dawkę zaplanowanego leczenia i zostało włączonych do analizy skuteczności. Mediana czasu całkowitego przeżycia wyniosła 8,6 miesiąca (95% przedział ufności 7,3–10,2) w grupie leczonej temozolomidem w porównaniu z 9,6 miesiąca (8,2–10,8) w grupie poddanej napromienianiu [współczynnik ryzyka (HR) 1,09, 95% przedział ufności 0,84–1,42, p (*non-inferiority*) = 0,033]. Mediana czasu wolnego od zdarzeń nie różniła się znamiennej między grupami [odpowiednio 3,3 miesiąca dla temozolomidu (95% przedział ufności 3,2–4,1) oraz 4,7 dla radioterapii (95% przedział ufności 4,2–5,2); współczynnik ryzyka HR 1,15, 95% przedział ufności 0,92–1,43, p (*non-inferiority*) = 0,043]. Metylację promotora genu *MGMT* w guzie stwierdzono u 73 (35%) spośród 209 ocenionych chorych. Wiązała się ona z dłuższym czasem przeżycia [11,9 miesiąca [95% przedział ufności 9,0 do nie osiągnięto] w porównaniu z 8,2 miesiąca

(7,0–10,0); współczynnik ryzyka HR 0,62, 95% przedział ufności 0,42–0,91, $p = 0,014$]. Czas przeżycia wolnego od zdarzeń był dłuższy wśród chorych z metylacją promotora genu *MGMT* leczonych temozolomidem niż wśród napromienianych [8,4 miesiąca (95% przedział ufności 5,5–11,7) w porównaniu z 4,6 (4,2–5,0)], podczas gdy u chorych bez metylacji promotora genu *MGMT* uzyskano wyniki przeciwne [3,3 miesiąca (3,0–3,5) vs 4,6 miesiąca (3,7–6,3)]. Najczęściej występującym powikłaniem w stopniu 3–4 wymagającym interwencji były: neutropenia (16 chorych w grupie leczonej temozolomidem vs 2 w grupie napromienianej), limfopenia (46 vs 1), małopłytkowość (14 vs 4), podwyższenie stężenia enzymów wątrobowych (30 vs 16), zakażenia (35 vs 23) oraz powikłania zakrzepowo-zatorowe (24 vs 8).

Wnioski. Temozolomid jest leczeniem nie gorszym niż radioterapia dla starszych chorych na złośliwe glejaki mózgu. Metylacja promotora genu *MGMT* wydaje się użytecznym markerem w przewidywaniu wyników leczenia i może ułatwić podejmowanie decyzji o rodzaju stosowanego leczenia.

Pazopanib for metastatic soft-tissue sarcoma (PALETTE): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial

van der Graaf WT, Blay JY, Chawla SP i wsp.

EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group

Lancet 2012; 379: 1879–1886

Pazopanib, inhibitor wielu kinaz tyrozynowych, stosowany w monoterapii wykazuje aktywność w leczeniu mięsaków tkanek miękkich innych niż tłuszczakomięsak (*non-adipocytic soft-tissue sarcoma*). Oceniono skuteczność pazopanibu mierzoną czasem wolnym od progresji w populacji chorych na mięsaki tkanek miękkich inne niż tłuszczakomięsak po niepowodzeniu standardowej chemioterapii.

Metody. Badanie kliniczne z randomizacją przeprowadzono w 72 ośrodkach znajdujących się w 13 krajach. Chorych na rozsiane mięsaki tkanek miękkich wcześniej nieotrzymujących leków antyangiogennych, z progresją choroby pomimo zastosowania standardowej chemioterapii, przydzielano losowo w stosunku 2:1 (randomizacja blokowa po 6) do leczenia pazopanibem w dawce 800 mg raz dziennie lub placebo, bez możliwości otrzymywania leku po progresji przez chorych z grupy placebo. Badanie było zaślepienie dla chorych, lekarzy, osób przydzielających leki oraz przeprowadzających analizę. Oceniano czas wolny od progresji.

Analizę skuteczności przeprowadzono zgodnie z zasadą *intention to treat*. Badanie zarejestrowano w *ClinicalTrials.gov* pod numerem NCT00753688.

Wyniki. Zarejestrowano 372 chorych, a 369 przydzielono losowo do leczenia pazopanibem ($n = 246$) lub placebo ($n = 123$). Mediana czasu wolnego od progresji wyniosła 4,6 miesiąca (95% przedział ufności 3,7–4,8) w grupie otrzymującej pazopanib w porównaniu z 1,6 miesiąca (0,9–1,8) w grupie otrzymującej placebo (współczynnik ryzyka [HR] 0,31, 95% przedział ufności 0,24–0,40; $p < 0,0001$). Czas całkowitego przeżycia wyniósł 12,5 miesiąca (10,6–14,8) w grupie leczonej pazopanibem w porównaniu z 10,7 miesiąca (8,7–12,8) w grupie otrzymującej placebo (współczynnik ryzyka 0,86, 0,67–1,11; $p = 0,25$). Najczęstszymi działaniami niepożądanymi były: zmęczenie [60 w grupie placebo (49%) vs 155 w grupie z pazopanibem (65%)], biegunka [20 (16%) vs 138 (58%)], nudności [34 (28%) vs 129 (54%)], utrata masy ciała [25 (20%) vs 115 (48%)] oraz nadciśnienie tętnicze [8 (7%) vs 99 (41%)]. Mediana względnej intensywności dawki wyniosła odpowiednio 100% i 96% dla chorych otrzymujących placebo oraz pazopanib.

Wnioski. Pazopanib stanowi nową opcję leczenia chorych na rozlane mięsaki inne niż tłuszczakomięsaki po niepowodzeniu chemioterapii.

Improved survival with MEK inhibition in BRAF-mutated melanoma

Flaherty KT, Robert C, Hersey P i wsp. METRIC Study Group
N Engl J Med 2012; 367: 107–114

Aktywujące mutacje genu kodującego kinazę serynowo-treoninową *B-RAF* stwierdza się u około 50% chorych na zaawansowanego czerniaka. Leczenie selektywnymi inhibitorami BRAF w porównaniu z chemioterapią wydłuża czas przeżycia, ale odpowiedzi na leczenie są krótkotrwałe. W uprzednio prowadzonych badaniach wykazano obiecujące działanie inhibitora MEK w tej populacji chorych.

Metody. Do otwartego badania trzeciej fazy włączono 322 chorych na rozlanego czerniaka z mutacjami *BRAF* V600E lub V600K. Chorych przydzielano losowo do chemioterapii w stosunku 2:1 do leczenia trametynibem, doustnym selektywnym inhibitorem MEK lub chorzy otrzymywali trametynib (2 mg doustnie) raz dziennie, lub dakarbazyne dożylnie (1000 mg /m²), lub paklitaksel (175 mg/m²) co 3 tygodnie. U chorych otrzymujących chemioterapię po progresji można było zastosować leczenie trametynibem (*crossover*). Oceniano czas wolny od progresji. Drugorzędowym punktem oceny był czas całkowitego przeżycia.

Wyniki. Mediana czasu wolnego od progresji wyniosła 4,8 miesiąca dla chorych leczonych trametynibem, a 1,5 miesiąca dla otrzymujących chemioterapię [współczynnik ryzyka progresji choroby lub zgonu w grupie leczonej

trametynibem 0,45; 95% (przedział ufności 0,33 do 0,63; $p < 0,001$)]. Po 6 miesiącach udział całkowitych przeżyć wynosił 81% w grupie leczonej trametynibem oraz 67% w grupie otrzymującej chemioterapię pomimo możliwości *crossover* (współczynnik ryzyka zgonu 0,54; 95% przedział ufności 0,32 do 0,92; $p = 0,01$). Wysypka, biegunka oraz obwodowe obrzęki były najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi trametynibu i wymagały przerw w leczeniu oraz obniżenia dawki; rzadko obserwowano bezobjawowe odwracalne obniżenie frakcji wyrzutowej serca oraz objawy oczne. Nie obserwowano wtórnych nowotworów skóry.

Wnioski. Trametynib w porównaniu z chemioterapią zwiększa udział przeżyć wolnych od progresji choroby oraz przeżyć całkowitych chorych na rozlanego czerniaka złośliwego z mutacjami *BRAF* V600E lub V600K.

Colorectal-cancer incidence and mortality with screening flexible sigmoidoscopy

Schoen RE, Pinsky PF, Weissfeld JL i wsp.
N Engl J Med 2012; 366: 2345–2357

Korzyści płynące z zastosowania technik endoskopowych w badaniach przesiewowych w kierunku raka jelita grubego są niepewne. Oceniono wpływ zastosowania giętkiej sigmoidoskopii na częstość występowania oraz umieralność z powodu raka jelita grubego.

Metody. Od 1993 r. do 2001 r. 154 900 mężczyzn i kobiet w wieku 55–74 lat przydzielono losowo do przesiewowych badań z zastosowaniem giętkiej sigmoidoskopii powtarzanych po 3 lub 5 latach lub do postępowania standardowego. Weryfikowano rozpoznane przypadki zachorowań i zgonów z powodu raka jelita grubego.

Wyniki. Spośród 77 445 uczestników przydzielonych losowo do badań przesiewowych u 83,5% przeprowadzono wyjściową giętką sigmoidoskopię, a u 54,0% badanie powtórzono po 3 lub 5 latach. Częstość występowania raka jelita grubego po medianie czasu obserwacji 11,9 roku wyniosła 11,9 przypadków na 10 000 osobolat w grupie interwencyjnej (1012 przypadków) w porównaniu z 15,2 przypadków na 10 000 osobolat w grupie objętej standardową opieką (1287 przypadków), co odpowiada 21% obniżeniu ryzyka (ryzyko względne 0,79; 95% przedział ufności 0,72 do 0,85; $p < 0,001$). Znamienne obniżenie częstości występowania dotyczyło raków zarówno dystalnego (479 zachorowań w grupie interwencyjnej vs 669 w grupie objętej standardową opieką medyczną; ryzyko względne 0,71; 95% przedział ufności 0,64 do 0,80; $p < 0,001$), jak i proksymalnego (512 zachorowań vs 595 zachorowań; ryzyko względne 0,86; 95% przedział ufności 0,76 do 0,97; $p = 0,01$) odcinka jelita grubego. Stwierdzono 2,9 zgonów z powodu raka jelita grubego na 10 000 osobolat w grupie poddanej badaniom przesiewowym (252 zgony) w porównaniu z 3,9 na

10 000 osobolat w grupie objętej standardową opieką medyczną (341 zgonów), co odpowiada obniżeniu o 26% ryzyka (ryzyko względne 0,74; 95% przedział ufności 0,63 do 0,87; $p < 0,001$). Umieralność z powodu raka dystalnego odcinka jelita grubego obniżyła się o 50% (87 zgonów w grupie badanej vs 175 w grupie obserwowanej; ryzyko względne 0,50; 95% przedział ufności 0,38 do 0,64; $p < 0,001$); umieralność z powodu raka proksymalnego odcinka jelita grubego nie zmieniła się (odpowiednio 143 oraz 147 zgonów, ryzyko względne 0,97; 95% przedział ufności 0,77 do 1,22; $p = 0,81$).

Wnioski. Badania przesiewowe z zastosowaniem giętkiej sigmoidoskopii prowadzą do znamiennego obniżenia częstości występowania raka jelita grubego (zarówno w odcinku dystalnym, jak i proksymalnym) oraz obniżenia umieralności (wyłącznie raki odcinka dystalnego).

Combination chemotherapy in advanced adrenocortical carcinoma

Fassnacht M, Terzolo M, Allolio B i wsp.
N Engl J Med 2012; 366: 2189–2197

Rak kory nadnerczy jest rzadkim nowotworem mało wrażliwym na leczenie cytotoksyczne.

Metody. 304 chorych na zaawansowanego raka kory nadnerczy przydzielono losowo do leczenia mitotanem w połączeniu z etopozydem (100 mg/m² w dniach od 2 do 4), doksorubicyną (40 mg/m² w dniu 1) oraz cisplatyną (40 mg/m² w dniach od 3 do 4; EDP) podawanymi co 4 tygodnie lub w połączeniu ze streptozocyną (1 g w dniach od 1 do 5 w 1 cyklu; 2 g w dniu 1 w kolejnych cyklach) podawaną co 3 tygodnie. Chorzy z progresją otrzymywali alternatywny schemat w drugiej linii leczenia. Głównym wskaźnikiem końcowej oceny był czas całkowitego przeżycia.

Wyniki. W pierwszej linii leczenia znamienne wyższy udział odpowiedzi (23,2% vs 9,2%, $p < 0,001$) oraz dłuższą medianę czasu do progresji (5,0 miesiące vs 2,1 miesiąca; współczynnik ryzyka 0,55; 95% przedział ufności [CI] 0,43 do 0,69; $p < 0,001$) stwierdzono wśród chorych otrzymujących EDP z mitotanem w porównaniu z leczonymi streptozocyną z mitotanem; nie było znamiennej różnicy w czasie całkowitego przeżycia pomiędzy grupami (odpowiednio 14,8 i 12,0 miesiące; współczynnik ryzyka 0,79; 95% przedział ufności 0,61 do 1,02; $p = 0,07$). Wśród 185 chorych otrzymujących alternatywny schemat w 2. linii leczenia mediana czasu do progresji wyniosła 5,6 miesiąca w grupie otrzymującej EDP z mitotanem oraz 2,2 miesiąca w grupie leczonej streptozocyną z mitotanem. Czas całkowitego przeżycia chorych, którzy nie otrzymywali alternatywnego leczenia 2. linii, był dłuższy wśród leczonych EDP z mitotanem w 1. linii (17,1 miesiąca) w porównaniu z leczonymi streptozocyną z mitotanem (4,7 miesiąca). **Udziały poważnych działań niepożądanych** nie różniły się pomiędzy grupami.

Wnioski. Udział odpowiedzi oraz czas do progresji były znamienne lepsze w grupie otrzymującej EDP z mitotanem w porównaniu z otrzymującymi streptozocynę z mitotanem w pierwszej linii leczenia. Toksyczność leczenia była podobna, nie stwierdzono znamiennych różnic w czasie całkowitego przeżycia.

Preoperative chemoradiotherapy for esophageal or junctional cancer

van Hagen P, Hulshof MCCM, van Lanschot JJB i wsp.
N Engl J Med 2012; 366: 2074–2084

Rola indukcyjnej radiochemioterapii w leczeniu chorych na raka przełyku lub na raka zespolenia przełykowo-żołądkowego nie jest ustalona. Porównano przedoperacyjną radiochemioterapię i wyłączną chirurgię w tej grupie chorych.

Metody. Chorych z resekcyjnym guzem przydzielano losowo do zabiegu operacyjnego lub do zabiegu operacyjnego poprzedzonego chemioterapią z udziałem karboplatyny (AUC 2) i paklitakselu (50 mg/m²) podawanymi co tydzień przez 5 tygodni w połączeniu z jednoczesną radioterapią (41,4 Gy w 23 frakcjach, 5 dni w tygodniu).

Wyniki. Od marca 2004 do grudnia 2008 do badania włączono 368 chorych, spośród których 366 włączono do analizy (275 [75%] chorych na gruczolakoraka, 84 [23%] — na raka płaskonabłonkowego oraz 7 [2%] — na nieodróżnionego raka wielkokomórkowego). Spośród 366 chorych 178 przydzielono losowo do zabiegu operacyjnego poprzedzonego radiochemioterapią, a 188 — do wyłącznego zabiegu operacyjnego. Najczęstszym poważnym hematologicznym działaniem niepożądanym w grupie poddanej radiochemioterapii była leukopenia (6%) oraz neutropenia (2%); najczęstszym niehematologicznym działaniem niepożądanym był brak apetytu (5%) oraz zmęczenie (3%). Udział całkowitych resekcji R0 (z marginesem > 1 mm) wyniósł 92% w grupie poddanej przedoperacyjnej radiochemioterapii w porównaniu do 69% wśród poddanych wyłącznie zabiegowi operacyjnemu ($p < 0,001$). **Całkowitą odpowiedź patologiczną** stwierdzono u 47 (29%) spośród 161 chorych poddanych zabiegowi operacyjnemu po radiochemioterapii. Powikłania pooperacyjne były podobne w obu grupach, umieralność w trakcie hospitalizacji po zabiegu operacyjnym wyniosła 4%. Mediana czasu całkowitego przeżycia wyniosła 49,4 miesiąca w grupie poddanej przedoperacyjnej radiochemioterapii w porównaniu z 24 miesiącami wśród poddanych wyłącznie zabiegowi operacyjnemu. Czas całkowitego przeżycia był znamienne dłuższy w grupie poddanej radiochemioterapii (współczynnik ryzyka 0,657; 95% przedział ufności 0,495 do 0,871; $p = 0,003$).

Wnioski. Przedoperacyjna radiochemioterapia wydłużyła czas przeżycia chorych na potencjalnie operacyjnego raka przełyku lub raka zgięcia przełykowo-żołądkowego przy akceptowalnej toksyczności.

Lenalidomide after stem-cell transplantation for multiple myeloma

McCarthy PL, Owzar K, Hofmeister CC i wsp.

N Engl J Med 2012; 366:1770–1781

Nie ma danych oceniających wpływ podtrzymującego leczenia lenalidomidem po autologicznym przeszczepieniu komórek macierzystych krwi na czas do progresji u chorych na szpiczaka mnogiego.

Metody. Od kwietnia 2005 r. do lipca 2009 r. 460 chorych < 71 lat ze stabilizacją choroby lub z niewielką, częściową lub całkowitą odpowiedzią 100 dni po przeszczepieniu komórek macierzystych krwi przydzielano losowo do leczenia lenalidomidem lub placebo podawanymi do progresji. Początkowa dawka lenalidomidu wyniosła 10 mg dziennie (zakres: 5 do 15 mg).

Wyniki. Dane „odślepiono” w 2009 r., gdy planowa analiza przeprowadzona w trakcie badania wykazała znamienne wydłużenie czasu do progresji w grupie leczonej lenalidomidem. Do czasu odśledzenia danych u 20% chorych otrzymujących lenalidomid oraz u 44% chorych otrzymujących placebo wystąpiła progresja choroby lub zgon ($p < 0,001$); u 86 spośród pozostałych 128 chorych bez progresji otrzymujących placebo zastosowano lenalidomid (*cross over*). Po medianie czasu obserwacji wynoszącej 34 miesiące u 86 spośród 231 chorych otrzymujących lenalidomid (37%) oraz u 132 spośród 229 chorych otrzymujących placebo (58%) wystąpiła progresja lub zgon. Mediana czasu do progresji wyniosła 46 miesięcy w grupie leczonej lenalidomidem i 27 miesięcy w grupie placebo ($p < 0,001$). 35 chorych spośród otrzymujących lenalidomid (15%) oraz 53 chorych z grupy placebo (23%) zmarło ($p = 0,03$). Więcej hematologicznych działań niepożądanych 3. lub 4. stopnia oraz niehematologicznych 3. stopnia wystąpiło wśród leczonych lenalidomidem ($p < 0,001$ dla obu porównań). Inne pierwotne nowotwory złośliwe wystąpiły u 18 chorych leczonych lenalidomidem (8%) oraz u 6 chorych otrzymujących placebo (3%).

Wnioski. Podtrzymujące leczenie lenalidomidem rozpoczęte 100 dni po autologicznym przeszczepieniu komórek macierzystych krwi wiązało się z większą toksycznością oraz liczbą nowotworów wtórnych, ale znamienne wydłużało czas do progresji oraz czas całkowitego przeżycia chorych na szpiczaka mnogiego.

Continuous lenalidomide treatment for newly diagnosed multiple myeloma

Palumbo A, Hajek R, Delforge M i wsp.

N Engl J Med 2012; 366: 1759–1769

Lenalidomid wykazuje aktywność cytotoksyczną i immunomodulacyjną u chorych na szpiczaka mnogiego. W podwójnie ślepych wieloośrodkowym badaniu z losowym doborem chorych porównywano leczenie indukcyjne melfalan–prednizon–lenalidomid z późniejszym leczeniem podtrzymującym lenalidomidem (MPR-R) z leczeniem melfalan–prednizon–lenalidomid (MPR) lub melfalan–prednizon (MP), a następnie placebo u chorych (≥ 65 . roku życia) na nowo rozpoznanego szpiczaka mnogiego.

Metody. Chorych niekwalifikujących się do przeszczepienia komórek macierzystych przydzielano losowo do MPR-R (9 4-tygodniowych cykli MPR, a następnie lenalidomid do nawrotu lub progresji [152 chorych]), lub do MPR (153 chorych), lub MP (154 chorych) bez leczenia podtrzymującego. Głównym punktem końcowej oceny był czas do progresji.

Wyniki. Mediana czasu obserwacji wyniosła 30 miesięcy. Mediana czasu do progresji była znamienne dłuższa wśród leczonych MPR-R (31 miesięcy) w porównaniu z leczonymi MPR (14 miesięcy; współczynnik ryzyka 0,49; $p < 0,001$) lub MP (13 miesięcy; współczynnik ryzyka 0,40; $p < 0,001$). Udział odpowiedzi był wyższy w grupie MPR-R oraz MPR (odpowiednio 77% i 68% w porównaniu z 50% w grupie MP; odpowiednio $p < 0,001$ i $p = 0,002$ dla porównania z MP). Zysk w czasie do progresji wśród leczonych MPR-R stwierdzono w grupie chorych od 65 do 75 roku życia, ale nie wśród starszych niż 75 lat ($p = 0,001$ dla interakcji wiek–leczenie). Stwierdzono niezależne od wieku obniżenie ryzyka progresji o 66% po leczeniu indukcyjnym MPR-R (współczynnik ryzyka dla porównania z MPR 0,34; $p < 0,001$). Najczęstszymi działaniami niepożądanymi podczas leczenia indukcyjnego były powikłania hematologiczne; neutropenia 4 stopnia w grupie MPR-R, MPR i MP wystąpiła odpowiednio u 35%, 32% i 8% chorych. Udział innych pierwotnych nowotworów w ciągu 3 lat wyniósł 7% w grupie MPR-R, 7% w MPR oraz 3% w MP.

Wyniki. MPR-R znamienne wydłużał czas do progresji chorych na nowo rozpoznanego szpiczaka mnogiego, niekwalifikujących się do przeszczepienia komórek macierzystych; największy zysk odnotowano w grupie chorych od 65 do 75 roku życia.

Dabrafenib in BRAF-mutated metastatic melanoma: a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial

Hauschild A, Grob JJ, Demidov LV i wsp.
Lancet 2012 Jun 22

W badaniach I i II fazy dabrafenib, inhibitor zmutowanego genu *BRAF*, wykazał kliniczną aktywność i akceptowalny profil toksyczności w populacji chorych na rozlanego czerniaka z potwierdzoną mutacją *BRAF* (V600). Analizowano skuteczność dabrafenibu w grupie chorych na rozlanego czerniaka z mutacją *BRAF* (V600E).

Metody. Do otwartego badania III fazy włączano chorych w okresie od 23 grudnia 2010 r. do 1 września 2011 r. Poniższa analiza oparta jest na danych zebranych do 19 grudnia 2011 r. Dorosłych chorych na uprzednio nieleczonego czerniaka w IV stopniu klinicznego zaawansowania lub w stopniu III, niepodlegającym resekcji, z potwierdzoną mutacją *BRAF* (V600E), przydzielano losowo (3:1) do dabrafenibu (150 mg 2 razy na dobę, doustnie) lub dakarbazyny (1000 mg/m² dożylnie co 3 tygodnie). Chorych stratyfikowano według stopnia zaawansowania *American Joint Committee on Cancer* (nieoperacyjny III + IV M1a + IV M1b w porównaniu z IV M1c). Pierwotnym wskaźnikiem końcowej oceny był czas wolny od progresji, oceniany przez badacza i analizowany według intencji leczenia; bezpieczeństwo było oceniane według protokołu badania. Badanie zarejestrowano pod numerem NCT01227889.

Wyniki. Spośród 733 chorych poddanych skryningowi 250 przydzielono losowo do dabrafenibu (187 chorych) lub dakarbazyny (63 chorych). Mediana czasu wolnego od progresji wyniosła 5,1 miesiąca w grupie chorych otrzymujących dabrafenib i 2,7 miesiąca w grupie leczonej dakarbazyną, współczynnik ryzyka (HR) 0,30 (95% CI 0,18–0,51; $p < 0,0001$). W chwili przeprowadzania analizy 107 chorych (57%) otrzymywało dabrafenib, a 14 (22%) — dakarbazynę. Niepożądane działania związane z leczeniem (w stopniu ≥ 2) obserwowano u 100 (53%) spośród 187 chorych otrzymujących dabrafenib i u 26 (44%) spośród 59 chorych otrzymujących dakarbazynę. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi dabrafenibu były: toksyczność skórna, gorączka, zmęczenie, bóle stawów i ból głowy. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi dakarbazyny były: nudności, wymioty, neutropenia, zmęczenie i astenia. Niepożądane działania w 3 i 4 stopniu nasilenia występowały rzadko w obu leczonych grupach.

Wnioski. Zastosowanie dabrafenibu znacząco wydłużyło czas przeżycia wolny od progresji w porównaniu z leczeniem dakarbazyną.

Reduced-intensity chemotherapy and PET-guided radiotherapy in patients with advanced stage Hodgkin's lymphoma (HD15 trial): a randomised, open-label, phase 3 non-inferiority trial

Engert A, Haverkamp H, Kobe C i wsp.
Lancet 2012; 379: 1791–1799

Intensywność schematów chemioterapii oraz konieczność stosowania uzupełniającej radioterapii u chorych na zaawansowanego chłoniaka Hodgkina jest nadal przedmiotem kontrowersji. Zaprojektowano prospektywne badanie kliniczne z losowym doбором chorych porównujące 2 schematy chemioterapii o obniżonej intensywności z poprzednio stosowanym standardowym schematem. Po zakończeniu chemioterapii chorych poddawano radioterapii zaplanowanej na podstawie badania PET.

Metody. W otwartym, wieloośrodkowym badaniu klinicznym typu *non-inferiority* (HD15) 2182 chorych na zaawansowanego chłoniaka Hodgkina w wieku 18–60 lat przydzielano losowo do 8 cykli BEACOPP (schemat z eskalacją dawki; grupa 8xB[esc]), 6 cykli BEACOPP (schemat z eskalacją dawki; grupa 6xB[esc]) lub 8 cykli BEACOPP(14; grupa 8xB[14]). Randomizację (1:1:1) przeprowadzono centralnie metodą stratyfikowanej minimizacji. Równoważność (*non-inferiority*) punktu końcowego, niewystąpienie niepowodzenia leczenia, była oceniana na podstawie szacowanych powtarzalnych przedziałów ufności dla współczynnika ryzyka (HR) zgodnie z intencją leczenia. Chorzy z przetrwałą po chemioterapii patologiczną masą $\geq 2,5$ cm lub dodatnią w badaniu PET otrzymywali uzupełniającą radioterapię (30 Gy). Niezależnym punktem końcowym była ujemna wartość predykcyjna badania PET wykonywanego po 12 miesiącach dla oszacowania ryzyka nawrotu choroby. Badanie zarejestrowano w *Current Controlled Trials* pod numerem ISRCTN32443041.

Wyniki. Spośród 2182 włączonych do badania chorych 2126 chorych uwzględniono w analizie *intention-to-treat*, w tym 705 z grupy 8xB(esc), 711 z grupy 6xB(esc) i 710 z grupy 8xB(14). Niewystąpienie niepowodzenia leczenia było sekwencyjnie równoważne (*non-inferior*) dla grup 6xB(esc) i 8xB(14) w porównaniu z grupą 8xB(esc). 5-letni udział niewystąpienia niepowodzenia leczenia wyniósł 84,4% (97,5% CI 81,0–87,7) dla grupy 8xB(esc), 89,3% (86,5–92,1) dla grupy 6xB(esc) i 85,4% (82,1–88,7) dla grupy 8xB(14; 97,5% CI dla różnicy pomiędzy 6xB[esc] i 8xB[esc] wyniósł 0,5–9,3). Udział całkowitych przeżyć wyniósł odpowiednio: 91,9%, 95,3% i 94,5%, i był znacząco wyższy w grupie 6xB(esc) w porównaniu z grupą 8xB(esc; 97,5% CI 0,2–6,5). W grupie 8xB(esc) obserwowano wyższą umieralność (7,5%) w porównaniu z grupą 6xB(esc; 4,6%) i grupą 8xB(14; 5,2%), co wiązało się głównie z różnicą w częstości występowania zdarzeń związanych z leczeniem (2,1%, 0,8% i 0,8%) oraz wtórnych nowotworów (1,8%, 0,7% i 1,1%). Ujemna wartość

predykcyjna badania PET wykonywanego po 12 miesiącach wyniosła 94,1% (95% CI 92,1–96,1). Uzupełniającą radioterapię otrzymało 225 (11%) spośród 2126 chorych.

Wnioski. Zastosowanie 6 cykli eskalowanego schematu BEACOPP i uzupełniającej radioterapii zaplanowanej z wykorzystaniem badania PET było bardziej skuteczne (na podstawie analizy niewystępowania niepowodzenia leczenia) i mniej toksyczne w porównaniu z 8 cyklami tego samego schematu chemioterapii. 6 cykli eskalowanego schematu BEACOPP powinno być leczeniem z wyboru w zaawansowanych stadiach chłoniaka Hodgkina. Badanie PET wykonane po zakończeniu chemioterapii może wskazywać na konieczność zastosowania uzupełniającej radioterapii.

Updated analysis of SWOG-directed Intergroup Study 0116: a phase III trial of adjuvant radiochemotherapy versus observation after curative gastric cancer resection

Smalley S, Benedetti J, Haller D i wsp.
J Clin Oncol 2012; 30: 2327–2333

Wyniki operacyjnego leczenia raka żołądka pozostają niezadawalające mimo licznych badań klinicznych, w których stosowano pooperacyjną chemioterapię lub bardziej agresywne zabiegi operacyjne. Przeprowadzono badanie III fazy z losowym doborem chorych oceniające skuteczność pooperacyjnej chemioradioterapii u chorych ze średnim ryzykiem miejscowo-regionalnego nawrotu (LRF). Poprzednio przedstawiono wyniki po 4 latach obserwacji. Poniższe doniesienie uwzględnia wyniki z ponad 10 lat obserwacji, dane dotyczące niepowodzeń leczenia, wtórnych nowotworów oraz wybrane analizy podgrup.

Metody. 559 chorych na raka żołądka po resekcji R0 z cechą $\geq T3$ i/lub cechą N+ przydzielano losowo do obserwacji lub radiochemioterapii. Chorzy otrzymywali fluorouracyl i leukoworynę przed radioterapią, w trakcie oraz po radioterapii. Napromieniano obszary ryzyka miejscowo-regionalnego nawrotu dawką 45Gy.

Wyniki. Dane dotyczące czasu całkowitego przeżycia (OS) oraz przeżycia wolnego od nawrotu (RFS) wykazały stałą silną korzyść z pooperacyjnej radiochemioterapii. Współczynnik ryzyka dla OS wyniósł 1,32 (95% CI 1,10 do 1,60; $p=0,0046$), zaś współczynnik ryzyka dla RFS — 1,51 (95% CI 1,25 do 1,83; $p<0,001$). Uzupełniająca radiochemioterapia przyczyniła się do znaczącego obniżenia liczby nawrotów, zarówno miejscowo-regionalnych, jak i odległych. Wtórne nowotwory wystąpiły u 21 chorych poddanych radiochemioterapii w porównaniu z 8 z grupy kontrolnej ($p=0,21$). Analizy podgrup wykazały silną korzyść z leczenia uzupełniającego, z wyjątkiem chorych z typem rozlanym raka żołądka, którzy odnieśli jedynie niewielką, nieznamienną korzyść z zastosowanej radiochemioterapii.

Wnioski. Badanie *Intergroup* 0116 (INT-0116) wykazało silną, utrzymującą się korzyść z zastosowanej radiochemioterapii. Profil toksyczności leczenia, włączając ryzyko wystąpienia wtórnych nowotworów, wydaje się akceptowalny przy wydłużeniu RFS i OS. Głównym czynnikiem wpływającym na zmniejszenie ogółu nawrotów wydaje się zmniejszenie liczby miejscowo-regionalnych nawrotów. Uzupełniająca radiochemioterapia pozostaje racjonalnym standardem leczenia dla chorych na raka żołądka po zabiegu operacyjnym z cechą $\geq T3$ i/lub cechą N+.

Strategies of radioiodine ablation in patients with low-risk thyroid cancer

Schlumberger M, Catargi B, Borget I i wsp.
N Engl J Med 2012; 366: 1663–1673

Dotychczas nie udowodniono, że podawanie radiojodu przynosi korzyść chorym na raka tarczycy z grupy niskiego ryzyka poddanym doszczętnej resekcji. Podanie najmniejszej możliwej ilości radiojodu może poprawić wyniki leczenia.

Metody. W badaniu klinicznym III fazy z losowym doborem chorych porównano 2 metody stymulacji wydzielania tyreotropiny (odstawienie hormonów tarczycowych i zastosowanie rekombinowanej ludzkiej tyreotropiny) oraz 2 dawki radiojodu (^{131}I) (zastosowane aktywności 1,1 GBq i 3,7 GBq) w schemacie 2x2. Do badania włączano chorych ≥ 18 lat; po całkowitej tyroidektomii z powodu zróżnicowanego raka tarczycy, w stopniu zaawansowania potwierdzonym badaniem patologicznym: pT1 (średnica guza ≤ 1 cm) i N1 lub Nx, pT1 (średnica guza $> 1-2$ cm) i dowolną cechą N, lub pT2N0; bez odległych przerzutów, u których nie stosowano dotychczas jodu. Ablację tarczycy oceniano 8 miesięcy po podaniu radiojodu w badaniu ultrasonograficznym i pomiarach stężenia rekombinowanej ludzkiej tyreoglobuliny.

Wyniki. W latach 2007–2010 do badania włączono 752 chorych, w tym 92% z rakiem brodawkowatym. Nie obserwowano nieoczekiwanych poważnych działań niepożądanych. Spośród 684 ocenionych chorych u 652 (95%) badanie ultrasonograficzne było prawidłowe, a stężenie tyreoglobuliny po stymulacji u 621 spośród 652 chorych (95%) bez wykrywalnych przeciwciał przeciwko tyreoglobulinie wyniosło $\leq 1,0$ ng/ml. Całkowitą ablację tarczycy osiągnięto u 631 (92%) spośród 684 chorych. Udział ablacji był porównywalny w grupie poddanej działaniu radiojodu i grupie poddanej stymulacji tyreotropiny.

Wnioski. Zastosowanie rekombinowanej ludzkiej tyreotropiny oraz niskiej dawki radiojodu (1,1 GBq) w pooperacyjnej ablacji tarczycy może być wystarczające u chorych na raka tarczycy z grupy niskiego ryzyka.

Ablation with low-dose radioiodine and thyrotropin alfa in thyroid cancer

Ujjal M, Clive H, Beng Y i wsp.

N Engl J Med 2012; 366: 1674–1685

Dotychczas nie potwierdzono, że w leczeniu chorych na zróżnicowanego raka tarczycy niska dawka radiojodu (1,1 GBq [30 mCi]) jest tak samo skuteczna jak dawka wysoka (3,7 GBq [100 mCi]), ani nie dowiedziono jednoznacznie, że działanie radiojodu (szczególnie w niskiej dawce) może być wspomagane przez zastosowanie rekombinowanej ludzkiej tyreotropiny (tyreotropina alfa) lub odstawienie hormonów tarczycowych.

Metody. W 29 ośrodkach w Wielkiej Brytanii przeprowadzono badanie typu *noninferiority* z losowym doбором chorych porównujące niską dawkę radiojodu z dawką wysoką stosowaną w skojarzeniu z tyreotropiną alfa lub odstawieniem hormonów tarczycowych przed ablacją. Do badania włączono chorych na raka tarczycy w wieku od 16–80 lat, w stopniu zaawansowania T1–T3 N0–3 M0. Punktami końcowymi były: udział skutecznych ablacji w okresie od 6 do 9 miesięcy, działania niepożądane, jakość życia oraz czas trwania hospitalizacji.

Wyniki. Oceniono dane 421 chorych spośród 438 chorych poddanych randomizacji. Skuteczność ablacji wyniosła

85,0% w grupie chorych, którzy otrzymali niską dawkę radiojodu w porównaniu z 88,9% wśród otrzymujących wysoką dawkę, 87,1% w grupie otrzymującej tyreotropinę alfa w porównaniu z 86,7% wśród chorych, u których odstawiono hormony tarczycy. Wszystkie 95% przedziały ufności dla ocenianych różnic mieściły się w zakresie ± 10 punktów procentowych, wskazując na równoważność (*noninferiority*). Wyniki były zbliżone dla niskich dawek radiojodu z tyreotropiną alfa (84,3%) w porównaniu z wysokimi dawkami radiojodu z odstawieniem hormonów tarczycowych (87,6%) lub wysokich dawek radiojodu w skojarzeniu z tyreotropiną alfa (90,2%). Więcej chorych otrzymujących wysokie dawki radiojodu wymagało hospitalizacji przez ≥ 3 dni w porównaniu z chorymi otrzymującymi niskie dawki (36,3% w porównaniu z 13,0%, $p < 0,001$). Udział chorych, u których wystąpiły działania niepożądane, wyniósł 21% w grupie leczonej niskimi dawkami radiojodu w porównaniu z 33% w grupie otrzymującej wysokie dawki radiojodu ($p = 0,007$) oraz 23% w grupie otrzymującej tyreotropinę alfa w porównaniu z 30% w grupie, w której odstawiono hormony tarczycy ($p = 0,11$).

Wnioski. Zastosowanie niskich dawek radiojodu w skojarzeniu z tyreotropiną alfa było tak samo skuteczne jak stosowanie wysokich dawek radiojodu, a wiązało się z niższym udziałem działań niepożądanych.

Opracowali:

Dr n. med. Anna Kowalczyk

Dr n. med. Ewa Szutowicz-Zielińska

Lek. Anna Wrona

Dr n. med. Krzysztof Konopa