

Adjuvant chemotherapy, with or without postoperative radiotherapy, in operable non-small-cell lung cancer: two meta-analyses of individual patient data

Arriagada R, Auperin A, Burdett S i wsp.
Lancet 2010; 375: 1267-77

Skuteczność uzupełniającej chemioterapii u chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca po zabiegu operacyjnym była przedmiotem wielu randomizowanych kontrolowanych badań klinicznych. Przeprowadzono 2 kompleksowe, systematyczne przeglądy i metaanalizy celem oceny wpływu chemioterapii po leczeniu operacyjnym lub dodania chemioterapii do leczenia operacyjnego i radioterapii.

Metody. Do analizy włączono badania z losowym doborem chorych, niezakłócone dodatkowymi różnicami w leczeniu porównywanych grup, w których randomizację rozpoczęto po 1. stycznia 1965 r. Porównywano efekt leczenia chirurgicznego uzupełnionego chemioterapią z wyłącznym leczeniem chirurgicznym, a także skuteczność leczenia chirurgicznego uzupełnionego chemioradioterapią z leczeniem chirurgicznym uzupełnionym wyłącznie radioterapią. Zaktualizowane, indywidualne dane chorych zebrano, sprawdzono i włączono do metaanaliz ze stratyfikacją uwzględniającą typ badania. Pierwotnym punktem końcowym był całkowity czas przeżycia, określany jako czas od randomizacji do zgonu z jakiegokolwiek przyczyny. Wszystkie analizy przeprowadzono zgodnie z intencją leczenia.

Wyniki. Pierwszą z metaanaliz, porównującą leczenie chirurgiczne uzupełnione chemioterapią z wyłącznym leczeniem chirurgicznym, oparto na danych 8 447 chorych uczestniczących w 34 badaniach klinicznych (3 323 zgony). Wykazano zysk z zastosowania uzupełniającej chemioterapii (współczynnik ryzyka [HR] 0,86; 95% przedział ufności 0,81-0,92; $p < 0,0001$), który odpowiadał bezwzględnemu zwiększeniu odsetka 5-letniego przeżycia o 4% (95% CI 3%-6% [z 60% do 64%]). Druga metaanaliza oparta była na danych 2 660 chorych (1 909 zgonów) z 13 badań klinicznych, w których stosowano leczenie operacyjne skojarzone z chemioradioterapią lub leczenie chirurgiczne z uzupełniającą radioterapią. Wykazano zysk z dodania chemioterapii do leczenia chirurgicznego i radioterapii (HR 0,88, 95% przedział ufności 0,81-0,97; $p = 0,009$), który odpowiadał bezwzględnemu wydłużeniu odsetka 5-letniego przeżycia o 4% (95% przedział ufności 1%-8%; [29% do 33%]). W obu metaanalizach wykazano niewielkie różnice w wynikach, zależne od rodzaju

zastosowanej chemioterapii, odmiennej charakterystyki badań klinicznych lub podgrup chorych.

Wnioski. Zastosowanie uzupełniającej chemioterapii po zabiegu chirurgicznym u chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca wydłuża czas przeżycia, niezależnie od tego, czy była ona skojarzona wyłącznie z leczeniem chirurgicznym, czy z leczeniem chirurgicznym i radioterapią.

Meta-analysis of concomitant versus sequential radiochemotherapy in locally advanced non-small-cell lung cancer

Aupérin A, Le Péchoux C, Rolland E i wsp.
J Clin Oncol 2010; 28: 2181-90

Cel. W metaanalizach indywidualnych danych chorych na miejscowo zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca wykazano wydłużenie czasu przeżycia po dodaniu do radioterapii sekwencyjnej lub jednoczesnej chemioterapii. NSCLC Collaborative Group przeprowadziła metaanalizę danych z badań klinicznych z randomizacją w celu bezpośredniego porównania jednoczesnej i sekwencyjnej chemioradioterapii.

Metody. Przeprowadzono systematyczny przegląd badań klinicznych, a następnie zebrane, zaktualizowane, indywidualne dane chorych poddano ponownej analizie. Wyniki badań opracowano przy użyciu stratyfikowanego testu *log-rank* w celu obliczenia skumulowanych współczynników ryzyka (HR). Pierwotnym wskaźnikiem końcowej oceny był całkowity czas przeżycia, a wtórnymi: czas do progresji, skumulowana częstość występowania loko-regionalnych i odległych wznów oraz ostra toksyczność.

Wyniki. Analizie poddano dane z 6 spośród 7 badań klinicznych spełniających kryteria (1 205 chorych, 92% chorych przydzielonych losowo). Mediana czasu obserwacji wyniosła 6 lat. Wykazano znamienne wydłużenie całkowitego czasu przeżycia, wynikające z zastosowania jednoczesnej chemioradioterapii (współczynnik ryzyka 0,84; 95% przedział ufności 0,74-0,95; $p = 0,004$), co odpowiadało bezwzględnemu zyskowi 5,7% (od 18,1% do 23,8%) w ciągu 3 lat i 4,5% w ciągu 5 lat. Dla przeżycia do progresji współczynnik ryzyka wyniósł 0,90 (95% przedział ufności 0,79-1,01; $p = 0,07$). Jednoczesne leczenie zmniejszało częstość miejscowo-regionalnych wznów (współczynnik ryzyka, 0,77; 95% przedział ufności 0,62-0,95; $p = 0,01$). Nie stwierdzono różnic w częstości odległych wznów w porównaniu do leczenia sekwencyjnego (współczynnik ryzyka 1,04; 95% przedział ufności, 0,86-1,25; $p = 0,69$). Jednoczesna chemioradioterapia

zwiększała częstość występowania ostrej toksyczności ze strony przełyku (stopień 3. i 4.) z 4%-18% (względne ryzyko 4,9; 95% przedział ufności, 3,1%-7,8%; $p < 0,001$). Nie stwierdzono istotnej różnicy w odniesieniu do ostrej toksyczności płucnej.

Wnioski. Jednoczesna chemioradioterapia wydłużała czas przeżycia chorych na miejscowo zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca w porównaniu do chemioradioterapii sekwencyjnej, co wynikało głównie ze zmniejszenia liczby nawrotów miejscowo-regionalnych. Zastosowanie jednoczesnej chemioradioterapii wiąże się ze zwiększeniem ostrej toksyczności ze strony przełyku.

Tirapazamine, cisplatin, and radiation versus cisplatin and radiation for advanced squamous cell carcinoma of the head and neck (TROG 02.02, HeadSTART): a phase III trial of the Trans-Tasman Radiation Oncology Group

Rischin D, Peters LJ, O'Sullivan B i wsp.

J Clin Oncol. 2010; 28: 2989-95

Cel. Po uzyskaniu obiecujących wyników badania II fazy z randomizacją, w którym stosowano hipoksyczną cytotoksynę – tirapazaminę (TPZ) w skojarzeniu z chemioradioterapią (z udziałem cisplatyny) przeprowadzono niniejsze badanie III fazy.

Dobór chorych i metody. Uprzednio nie leczonych chorych na płaskonabłonkowe raki jamy ustnej, ustnej części gardła, gardła dolnego lub krtani w III lub IV stopniu klinicznego zaawansowania (z wyłączeniem chorych z cechą T1-2N1 i M1) przydzielono losowo do radykalnej radioterapii (70 Gy przez 7 tygodni) w skojarzeniu z cisplatyną (CIS) w dawce 100 mg/m², podawaną pierwszego dnia w 1., 4. i 7. tygodniu radioterapii lub z cisplatyną (CIS) w dawce 75 mg/m² w połączeniu z TPZ w dawce 290 mg/m²/d, podawanymi pierwszego dnia w 1., 4. i 7. tygodniu oraz TPZ w dawce 160 mg/m²/d, podawaną 1., 3. i 5. dnia w 2. i 3. tygodniu leczenia (TPZ/CIS). Pierwotnym wskaźnikiem końcowej oceny był całkowity czas przeżycia (OS). Zaplanowano włączenie do badania 850 chorych i oszacowano liczbę zgonów w tej grupie na 334, co zapewnić miało 90% moc testu w wykrywaniu różnic w udziale 2-letnich przeżyć: 60% wśród chorych leczonych CIS w porównaniu do 70% w przypadku chorych leczonych CIS/TPZ (współczynnik ryzyka = 0,69).

Wyniki. Do badania włączono 851 chorych z 16 państw. W analizie zgodnej z intencją leczenia udziały 2-letnich przeżyć wyniosły odpowiednio 65,7% dla chorych leczonych CIS i 66,2% dla chorych otrzymujących TPZ/CIS (TPZ/CIS—CIS: 95% przedział ufności od -5,9% do 6,9%). Nie wykazano znamienych różnic w czasie wol-

nym od niepowodzenia leczenia, czasie do miejscowo-regionalnego nawrotu nowotworu i jakości życia.

Wnioski. Dodanie tirapazaminy do chemioradioterapii u niewyselekcjonowanych pod względem obecności hipoksji chorych na zaawansowanego raka regionu głowy i szyi nie wydłuża całkowitego czasu przeżycia.

Once-only flexible sigmoidoscopy screening in prevention of colorectal cancer: a multicentre randomised controlled trial

Atkin WS, Edwards R, Kralj-Hans I i wsp.

Lancet 2010; 375: 1624-33

Rak jelita grubego jest trzecim co do częstości występowania nowotworem złośliwym na świecie, a umieralność z nim związana jest wysoka. Sprawdzone hipotezę, czy wykonanie pojedynczej sigmoidoskopii w ramach badań przesiewowych w populacji pomiędzy 55. a 64. rż. może znacząco zmniejszyć częstość występowania raka jelita grubego oraz umieralność z jego powodu.

Metody. W 14 brytyjskich ośrodkach przeprowadzono kontrolowane badanie kliniczne III fazy. Do badania włączono 170 432 osoby obu płci, których przydzielono losowo do grupy badanej, poddanej przesiewowej sigmoidoskopii, lub do grupy kontrolnej. Randomizację przeprowadzono centralnie w 12 blokach poprzez sekwencyjne nadanie numeru. Dane stratyfikowano z uwzględnieniem ośrodka badawczego i ogólnej praktyki lekarskiej. Pierwotnym wskaźnikiem oceny była częstość występowania raka jelita grubego i spowodowana nim umieralność. Analizy przeprowadzono zgodnie z intencją leczenia i z przydziałem do ramion protokołu. Badanie zarejestrowano pod numerem ISRCTN28352761.

Wyniki. 113 195 osób włączono do grupy kontrolnej i 57 237 – do grupy badanej, spośród których odpowiednio 112 939 i 57 099 poddano końcowej analizie. 40 674 (71%) uczestników badania poddano sigmoidoskopii. Podczas badań przesiewowych i okresu obserwacji wynoszącego 11,2 lat (IQR 10,7-11,9) u 2 524 uczestników rozpoznano raka jelita grubego (u 1 818 z grupy kontrolnej w porównaniu do 706 z grupy badanej), a 20 543 osób zmarło (odpowiednio 13 768 w porównaniu do 6 775). W 727 przypadkach potwierdzoną przyczyną zgonu był rak jelita grubego (538 w porównaniu do 189). W analizie zgodnej z intencją leczenia częstość występowania raka jelita grubego w grupie badanej zmniejszyła się o 23% (współczynnik ryzyka 0,77, 95% przedział ufności 0,70-0,84), a umieralność o 31% (0,69; 0,59-0,82). W analizie zgodnej z protokołem częstość występowania raka jelita grubego wśród uczestników badania przesiewowego zmniejszyła się o 33% (0,67; 0,60-0,76), a umieralność o 43% (0,57; 0,45-0,72). Częstość występowania nowotworów dystalnej części jelita grubego (odbytnicy i esicy) zmniejszyła się o 50% (0,50; 0,42-0,59; wtórny punkt końcowy). Liczba osób w populacji, którą należy poddać

badaniom przesiewowym w celu uniknięcia rozpoznania jednego raka jelita grubego wyniosła 191 (95% przedział ufności 145-277), zaś celem uniknięcia jednego spowodowanego przez ten nowotwór zgonu – odpowiednio 489 (343-852).

Wnioski. Sigmoidoskopia jest badaniem bezpiecznym i użytecznym w praktyce klinicznej. Przeprowadzona jednorazowo pomiędzy 55. a 64. rż. zapewnia znamienne i długotrwałą korzyść kliniczną.

Effect of screening mammography on breast-cancer mortality in Norway

Kalager M, Zelen M, Langmark F, Adami HO.

N Engl J Med 2010; 363: 1203-10

Istotnym elementem w ocenie wpływu przesiewowej mammografii na umieralność z powodu raka piersi stanowi znalezienie odpowiedniej grupy porównawczej. Używanie do porównań grup historycznych nie uwzględnia trendów związanych z większą świadomością społeczeństwa oraz postępów leczenia.

Metody. Norweski program przesiewowy raka piersi rozpoczął w 1996 roku, a przez następne 9 lat obejmował on coraz większy obszar geograficzny kraju. Kobiety w wieku 50-69 lat zapraszano na przesiewową mammografię co 2 lata. Porównano udziały zgonów z powodu raka piersi w 4 grupach: 2 grupach kobiet, które w latach 1996-2005 mieszkały w obszarach objętych badaniami przesiewowymi (*screening group*) oraz nieobjętych badaniami przesiewowymi (*nonscreening group*) 2 grupach historycznych z lat 1986-1995, które odpowiadały powyższemu grupom.

Wyniki. Poddano analizie dane 40 075 chorych na raka piersi. Liczba zgonów na 100 000 osobolat obniżyła się o 7,2 w grupie poddanej badaniom przesiewowym w porównaniu do grupy historycznej (współczynnik ryzyka 0,72; 95% przedział ufności [CI] 0,63 do 0,81) oraz o 4,8 zgony na 100 000 osobolat w grupie nie objętej takim badaniem w porównaniu do grupy historycznej (współczynnik ryzyka 0,82; 95% CI 0,71 do 0,93; $P < 0,001$ dla obu porównań). Wiązało się to ze względnym obniżeniem umieralności o 10% w grupie poddanej badaniom przesiewowym ($p = 0,13$). Różnica w obniżeniu umieralności pomiędzy obecną i historyczną grupą, która może być wiązana z badaniami przesiewowymi wyniosła 2,4 zgony na 100 000 osobolat, co odpowiada jednej trzeciej całkowitego obniżenia 7,2 zgonów.

Wnioski. Dostępność do przesiewowej mammografii wiązała się z obniżeniem ryzyka zgonu z powodu raka piersi, ale sam program badań przesiewowych wiązał się jedynie z jedną trzecią całkowitego obniżenia tego ryzyka.

Reduced treatment intensity in patients with early-stage Hodgkin's lymphoma

Engert A, Plütschow A, Eich HT i wsp.

N Engl J Med 2010; 363: 640-52

Dotychczas nie ustalono, czy jest możliwe zmniejszanie intensywności leczenia u chorych na chłoniaka Hodgkina we wczesnych stopniach zaawansowania (I lub II), z korzystnymi czynnikami rokowniczymi. Przeprowadzono wieloośrodkowe badanie kliniczne III fazy, porównujące 4 grupy chorych poddanych wielolekowej chemioterapii o różnej intensywności, w połączeniu z sekwencyjną radioterapią IF (*involved fields*) w dwóch różnych dawkach.

Metody. 1 370 chorych we wczesnym stopniu zaawansowania chłoniaka Hodgkina z korzystnymi czynnikami rokowniczymi przydzielono losowo do: 4 cykli doksorubicyny, bleomycyny, winblastyny i dakarbazyny (ABVD) z radioterapią do dawki 30 Gy (grupa 1.), do 4 cykli ABVD z późniejszą radioterapią w dawce 20 Gy (grupa 2.), 2 cykli ABVD z późniejszą radioterapią w dawce 30 Gy (grupa 3.) lub do 2 cykli ABVD z późniejszą radioterapią w dawce 20 Gy (grupa 4.). Pierwotnym wskaźnikiem końcowej oceny był brak niepowodzenia leczenia, a wtórnymi skuteczność oraz toksyczność leczenia.

Wyniki. Ryzyko niepowodzenia leczenia i czas całkowitego przeżycia były niezależne od liczby cykli chemioterapii, odpowiednio $P = 0,39$ i $P = 0,61$. W ciągu 5 lat obserwacji wskaźniki przeżycia bez niepowodzenia leczenia wyniosły odpowiednio 93,0% (95% przedział ufności, od 90,5 do 94,8) w przypadku zastosowania 4 cykli ABVD i 91,1% (95% przedział ufności, od 88,3 do 93,2) przy podaniu 2 cykli chemioterapii. Nie wykazano również znamiennych różnic w występowaniu niepowodzeń leczenia ($p = 1,00$) lub czasie całkowitego przeżycia ($p = 0,61$), w zależności od 2 zastosowanych dawek radioterapii. Działania niepożądane i ostra toksyczność związana z leczeniem zdarzały się najczęściej w grupie chorych, którzy otrzymali 4 cykle ABVD oraz radioterapię w dawce 30 Gy (grupa 1.).

Wnioski. Leczenie chorych we wczesnym stopniu zaawansowania chłoniaka Hodgkina z korzystnymi czynnikami ryzyka 2 cyklami ABVD uzupełnione radioterapią IF w dawce 20 Gy jest równie skuteczne i mniej toksyczne od 4 cykli ABVD i dawki 30 Gy. Badanie zarejestrowano w *ClinicalTrials.gov* pod numerem NCT00265018.

Sipuleucel-T immunotherapy for castration-resistant prostate cancer

Kantoff PW, Higano CS, Shore ND i wsp.

N Engl J Med 2010; 363: 411-22

Sipuleucel-T, autologiczna komórkowa immunoterapia skutecznie zmniejsza ryzyko zgonu w grupie chorych na rozsianego raka gruczołu krokowego, opornego na leczenie antyandrogenowe.

Metody. Do wieloośrodkowego, podwójnie zaślepionego, kontrolowanego placebo badania klinicznego III fazy przydzielono losowo w stosunku 2:1 512 chorych – 341 do grupy otrzymującej sipuleucel-T i 171 do grupy kontrolnej. W obu grupach podawano 3 wlewy dożylnie, w odstępach co 2 tygodnie. Pierwotnym wskaźnikiem końcowej oceny był całkowity czas przeżycia, analizowany na podstawie stratyfikowanego modelu regresji Coxa, skorygowanego o wyjściowe stężenie PSA i dehydrogenazę mleczanową.

Wyniki. W grupie chorych otrzymujących sipuleucel-T stwierdzono względne obniżenie ryzyka zgonu o 22% w porównaniu z placebo (współczynnik ryzyka 0,78; 95% przedział ufności [CI] od 0,61 do 0,98; $p=0,03$), co odpowiadało wydłużeniu czasu całkowitego przeżycia o 4,1 miesiące (25,8 miesiące w grupie otrzymującej sipuleucel-T w porównaniu do 21,7 miesiące w grupie placebo). Prawdopodobieństwo 3-letniego przeżycia wyniosło odpowiednio 31,7% w grupie otrzymującej sipuleucel-T i 23,0% w grupie placebo. Skuteczność leczenia udowodniono także w modelu Cox i w teście *log-rank* (współczynnik ryzyka, 0,77; 95% przedział ufności 0,61-0,97; $p=0,02$) oraz po uwzględnieniu zastosowania docetakselu po zakończonym leczeniu w ramach badania (współczynnik ryzyka 0,78; 95% przedział ufności, od 0,62 do 0,98; $p=0,03$). Czas do obiektywnie ocenianej progresji choroby był zbliżony w obu grupach. W grupie chorych otrzymujących sipuleucel-T obserwowano odpowiedzi immunologiczne na antygen. Działania niepożądane (dreszcze, gorączka i ból głowy) opisywane były częściej w grupie leczonej sipuleucelem-T.

Wnioski. Zastosowanie sipuleucelu-T wydłużyło całkowite przeżycie chorych na rozsiańszego, opornego na leczenie antyandrogenowe raka gruczołu krokowego. Nie obserwowano wpływu na czas do progresji choroby. Badanie zarejestrowano w *ClinicalTrials.gov* pod numerem NCT00065442.

Targeted intraoperative radiotherapy versus whole breast radiotherapy for breast cancer (TARGIT-A trial): an international, prospective, randomised, non-inferiority phase 3 trial

Vaidya JS, Joseph DJ, Tobias JS i wsp.

Lancet 2010; 10; 91-102.

Pomimo obecności ognisk raka w obrębie pozostałych kwadrantów gruczołu piersiowego, 90% miejscowych nawrotów po zabiegach oszczędzających pierś znajduje się w kwadrancie pierwotnie zajęтым przez nowotwór. Ograniczenie obszaru napromienianego w trakcie zabiegu operacyjnego do łoża po usunięciu guza może się okazać wystarczającym sposobem leczenia wybranej grupy chorych. Porównano celowaną śródoperacyjną ra-

dioterapię z konwencjonalnym napromienianiem całej piersi wiązką zewnętrzną.

Metody. 24 marca 2004 roku rozpoczęto badanie TARGIT-A, oceniające nową technikę celowanej śródoperacyjnej radioterapii przy użyciu aparatu *Intrabeam*. Do prospektywnego randomizowanego badania typu *non-inferiority* w 28 ośrodkach w 9 krajach włączano kobiety powyżej 45. roku życia, poddane oszczędzającemu zabiegowi operacyjnemu z powodu inwazyjnego przewodowego raka piersi. Chore przydzielano losowo w stosunku 1:1 do celowanej śródoperacyjnej radioterapii lub napromieniania całej piersi wiązką zewnętrzną oraz stratyfikowano względem ośrodka i czasu zastosowania śródoperacyjnej techniki napromieniania. Analiza preparatu operacyjnego (w tym np. histopatologiczne rozpoznanie raka zrazikowego) mogła spowodować dodanie teleradioterapii do celowanej śródoperacyjnej radioterapii (w spodziewanej podgrupie 15% chorych). Pierwotnym wskaźnikiem końcowej oceny było wystąpienie miejscowego nawrotu w zachowanej piersi. Margines *non-inferiority* określono jako bezwzględną różnicę 2,5 punktów procentowych w pierwotnym punkcie końcowym. Wszystkie poddane randomizacji chore poddano analizie *intention-to-treat*. Badanie zostało zarejestrowane w *ClinicalTrials.gov* pod numerem NCT00983684.

Wyniki. 1 113 chorych przydzielono losowo do celowanej śródoperacyjnej radioterapii, a 1 119 – do teleradioterapii. Spośród 996 chorych, które otrzymały celowaną śródoperacyjną radioterapię, 854 (86%) napromieniono wyłącznie tą metodą, zaś 142 chore (14%) otrzymały dodatkowo napromieniania wiązką zewnętrzną. 1 025 chorych (92%) poddano teleradioterapii. W ciągu 4 lat obserwacji stwierdzono 6 przypadków miejscowego nawrotu w grupie chorych poddanych śródoperacyjnej radioterapii oraz 5 w grupie poddanej teleradioterapii. W analizie Kaplana-Meiera współczynnik wystąpienia miejscowego nawrotu w zachowanej piersi w ciągu 4 lat oszacowano na 1,20% (95% przedział ufności 0,53%-2,71/5) w grupie poddanej celowanej śródoperacyjnej radioterapii oraz na 0,95% (0,39-2,31) w grupie chorych napromienionych wiązką zewnętrzną (różnica między grupami 0,25%, od -1,04% do 1,54%; $p=0,41$). Częstość występowania powikłań i poważnych działań niepożądanych były zbliżone w obu analizowanych grupach (poważne działania niepożądane wystąpiły u 37 spośród 1 113 chorych [3,3%], poddanych celowanej śródoperacyjnej radioterapii, w porównaniu do 44 spośród 1 119 poddanych teleradioterapii [3,9%]; $p=0,44$). Udział działań niepożądanych wywołanych napromienianiem (stopień 3. RTOG) był niższy w grupie poddanej celowanej śródoperacyjnej radioterapii (6 chorych [0,5%]), w porównaniu z grupą poddaną teleradioterapii (23 chore [2,1%]; $p=0,002$).

Wnioski. W wybranej grupie chorych na wczesnego raka piersi należy rozważyć zastosowanie celowanej śródoperacyjnej radioterapii jako metodę alternatywną do napromieniania wiązką zewnętrzną całej piersi.

Phase III study comparing gemcitabine plus cetuximab versus gemcitabine in patients with advanced pancreatic adenocarcinoma: Southwest Oncology Group–Directed Intergroup Trial S0205

Philip P, Benedetti J, Coreless C i wsp.
J Clin Oncol 2010; 10: 4450-4456

Skuteczność dostępnych metod leczenia chorych na zaawansowanego raka trzustki jest ograniczona. Badania przedkliniczne oraz wczesne dane kliniczne sugerowały skuteczność oddziaływania na szlak przekazywania sygnału komórkowego przez receptor dla naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR) u chorych na raka trzustki. Celem poniższego badania była ocena skuteczności dodania terapii celowanej do stosowanej standardowo gemcytabiny w leczeniu chorych na raka trzustki. Stosowano cetuksymab, monoklonalne przeciwciała skierowane przeciwko wiążącej ligand domenie receptora EGFR.

Chorzy i metody. Chorych na nieresekcyjnego, miejscowo zaawansowanego lub rozsianego raka trzustki przydzielono losowo do grupy otrzymującej wyłącznie gemcytabinę lub gemcytabinę z cetuksymabem. Pierwotnym wskaźnikiem końcowej oceny był całkowity czas przeżycia, a dodatkowymi: czas do progresji, czas do niepowodzenia leczenia, obiektywna odpowiedź oraz toksyczność leczenia.

Wyniki. Do badania włączono 745 chorych. Nie zaobserwowano znamiennej różnicy w medianie całkowitego czasu przeżycia pomiędzy grupami leczonymi w obu ramionach (6,3 miesiący w grupie otrzymującej gemcytabinę z cetuksymabem, w porównaniu do 5,9 miesiący w grupie leczonej wyłącznie gemcytabiną; współczynnik ryzyka 1,06; 95% przedział ufności od 0,91 do 1,23; $p=0,23$). Obiektywne odpowiedzi oraz czas do progresji były zbliżone w obu grupach. Czas do niepowodzenia leczenia był dłuższy w grupie chorych otrzymujących gemcytabinę z cetuksymabem ($p=0,006$). Leczenie dwulekowym schematem stosowano jedynie 2 tygodnie dłużej. Spośród guzów poddanych analizie, w 90% potwierdzono ekspresję EGFR. Nie udowodniono jednak zysku terapeutycznego w tej podgrupie chorych.

Wnioski. Zastosowanie monoklonalnego przeciwciała przeciwko EGFR u chorych na zaawansowanego raka trzustki nie poprawiło wyników leczenia, w porównaniu do otrzymujących wyłącznie gemcytabinę. Poszukując nowych leków aktywnych w raku trzustki, należy rozważać inne cele molekularne.

External irradiation with or without long-term androgen suppression for prostate cancer with high metastatic risk: 10-year results of an EORTC randomised study

Bolla M, Van Tienhoven G, Warde P i wsp.
Lancet Oncol 2010;1066-73.

Przeprowadzono randomizowane badanie kliniczne III fazy, oceniające korzyść z dołączenia długotrwałej supresji androgenowej przy użyciu agonisty hormonu uwalniającego hormon luteinizujący (LHRH) do napromieniania wiązką zewnętrzną u chorych na raka stercza, z czynnikami wysokiego ryzyka rozsiewu. W niniejszym doniesieniu przedstawiono 10-letnie wyniki tego badania.

Metody. Do badania włączano chorych na gruczolakoraka stercza w stopniu klinicznego zaawansowania T1-2 oraz w stopniu histologicznym G-3 wg WHO, lub w stopniu zaawansowania T3-4 w jakimkolwiek stopniu G, poniżej 80. roku życia, w stopniu sprawności 0-2 wg WHO. Chorych przydzielano losowo (1:1) do wyłącznej radioterapii lub do radioterapii w połączeniu z supresją androgenową, stosując algorytm minimizacji, uwzględniający ośrodek, stopień zaawansowania, zajęcie usuniętych węzłów chłonnych miednicy i zasięg pola napromieniania. Chorych napromieniano wiązką zewnętrzną raz dziennie przez 5 dni w tygodniu, przez 7 tygodni do dawki 50 Gy w obszarze miednicy oraz dodatkowo podawano 20 Gy w obszarze prostaty i pęcherzyków nasiennych. Octan gosereliny – agonistę LHRH (3,6 mg podskórnie co 4 tygodnie) podawano od pierwszego dnia radioterapii i kontynuowano przez 3 lata; octan cyproteronu (50 mg doustnie 3 razy dziennie) podawano przez miesiąc, rozpoczynano tydzień przed pierwszym podaniem gosereliny. Głównym wskaźnikiem końcowej oceny był czas do progresji. Analizę przeprowadzono zgodnie z intencją leczenia. Badanie zarejestrowano w *ClinicalTrials.gov* pod numerem NCT00849082.

Wyniki. Od 22 maja 1987 r. do 31 października 1995 r., przydzielono losowo do leczenia oraz włączono do analizy 415 chorych (208 poddano wyłącznej radioterapii, 207 – leczeniu skojarzonemu). Mediana czasu obserwacji wyniosła 9,1 lat (IQR 5,1-12,6). Udział 10-letnich przeżyć wolnych od choroby wyniósł 22,7% (95% CI 16,3-29,7) w grupie poddanej radioterapii i 47,7% (39,0-56,0) w grupie leczonej w sposób skojarzony (współczynnik ryzyka [HR] 0,42, 95% CI 0,33-0,55, $p<0,0001$). Udział 10-letnich przeżyć wyniósł 39,8% (95% CI 31,9-47,5) w grupie poddanej wyłącznie radioterapii i 58,1% (49,2-66,0) w grupie leczonej w sposób skojarzony (HR 0,60, 95% CI 0,45-0,80, $p=0,0004$), a udział zgonów z powodu raka stercza w ciągu 10 lat wyniósł odpowiednio 30,4% (95% CI 23,2-37,5) i 10,3% (5,1-15,4; HR 0,38, 95% CI 0,24-0,60, $p<0,0001$). Nie stwierdzono znamienych różnic w umieralności z powodu chorób sercowo-naczyniowych pomiędzy grupami zarówno wśród chorych z problemami sercowo-naczyniowymi przed włączeniem

do badania (8 zgonów z powodu chorób sercowo-naczyniowych wśród 53 chorych poddanych skojarzonemu leczeniu w porównaniu do 11 spośród 63 w grupie poddanej radioterapii; $p=0,60$), jak i wśród chorych bez takich obciążeń (odpowiednio 14 zgonów wśród 154 vs 6 wśród 145; $p=0,25$). Stwierdzono 2 złamania kości wśród chorych leczonych w sposób skojarzony.

Wnioski. Zastosowanie radioterapii w połączeniu z 3-letnią supresją androgenową z użyciem agonisty LHRH u chorych na raka stercza, z czynnikami wysokiego ryzyka rozsiewu choroby, zwiększa udział 10-letnich przeżyć bez progresji oraz wydłuża całkowity czas przeżycia, bez zwiększenia późnej toksyczności ze strony układu sercowo-naczyniowego.

Opracowali:

Dr n. med. Anna Kowalczyk

Dr n. med. Ewa Szutowicz-Zielińska

Dr n. med. Anna Wrona

Dr n. med. Krzysztof Konopa