NOWOTWORY Journal of Oncology • 2011 • volume 61
Number 2 • 202–207

Journal Club

Anaplastic lymphoma kinase inhibition in non-small-cell lung cancer

Kwak EL, Bang YJ, Camidge DR i wsp.
N Engl J Med 2010; 363: 1693-703

W guzach 2-7% chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca stwierdza się obecność onkogennego genu fuzyjnego, złożonego z EML4 i ALK (*anaplastic lymphoma kinase*). Oceniono skuteczność kliniczną hamowania ALK w tych guzach przy użyciu kryzotynibu (PF-02341066) – doustnego, drobnocząsteczkowego inhibitora kinazy tyrozynowej ALK.

M e t o d y. Oceniono obecność zmian w obrębie genu *ALK* w guzach około 1 500 chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca. U 82 chorych na zaawansowanego raka płuca, spełniających kryteria włączenia do badania, stwierdzono zmiany w *ALK*. Większość chorych była uprzednio poddana leczeniu. Chorych włączono do badania po ustaleniu dawki kryzotynibu (cykl leczenia: 250 mg 2 razy dziennie przez 28 dni) w badaniu I fazy z eskalacją dawki. Oceniano działania niepożądane i odpowiedź na leczenie.

W y n i k i. Chorzy ze zmianami w *ALK* byli młodsi od chorych z prawidłowym *ALK*, większość stanowiły osoby niepalące z rozpoznaniem gruczolakoraka. Po medianie czasu leczenia wynoszącej 6,4 miesięcy odsetek odpowiedzi na leczenie wyniósł 57% (47 spośród 82 chorych, 46 potwierdzonych częściowych odpowiedzi, 1 potwierdzona całkowita odpowiedź). U 27 chorych (33%) stwierdzono stabilizację choroby. Łącznie 63 spośród 82 chorych (77%) kontynuowało leczenie kryzotynibem w chwili analizy danych, a oszacowane prawdopodobieństwo 6-miesięcznego przeżycia wolnego od progresji choroby wyniosło 72% (mediany nie osiągnięto). Leczenie było związane z łagodnymi (G1-2) działaniami niepożądanymi ze strony przewodu pokarmowego.

W n i o s k i. Hamowanie ALK w rakach płuca zawierających nieprawidłowości w obrębie *ALK* powoduje remisję lub stabilizację nowotworu u większości chorych.

Adjuvant docetaxel for high-risk, node-negative breast cancer

Martín M, Seguí M A, Antón A i wsp.
N Engl J Med 2010; 363: 2200-210

Uzupełniająca chemioterapia według schematu TAC (docetaksel, doksorubicyna, cyklofosfamid) jest skuteczniejsza od FAC (fluorouracyl, doksorubicyna, cyklofosfamid) w leczeniu chorych na raka piersi z zajęciem węzłów chłonnych. Rola taksoidów w leczeniu chorych bez przerzutów do pachowych węzłów chłonnych nie została dotychczas określona.

M e t o d y. 1 060 chorych na raka piersi bez przerzutów do pachowych węzłów chłonnych, z obecnością przynajmniej jednego z czynników wysokiego ryzyka wg kryteriów St Gallen z 1998 r., uprzydzielono losowo do leczenia wg schematu TAC lub FAC. Po zabiegu operacyjnym podawano 6 cykli chemioterapii co 3 tygodnie. Oceniano czas do progresji. Czas obserwacji wyniósł przynajmniej 5 lat. Oceniano również czas całkowitego przeżycia oraz toksyczność leczenia.

W y n i k i. Po medianie obserwacji 77 miesięcy, odsetki chorych bez nawrotu były wyższe wśród 539 kobiet leczonych TAC (87,8%) niż wśród 521 kobiet otrzymujących FAC (81,8%), co odpowiadało zmniejszeniu względnego ryzyka wystąpienia nawrotu choroby o 32% (współczynnik ryzyka 0,68; 95% przedział ufności 0,49-0,93; p=0,01 w teście log-rank). Korzyść obserwowano niezależnie od stanu receptorów hormonalnych, stanu menopauzalnego oraz liczby czynników ryzyka. Różnica w czasie przeżycia nie była znamienna (TAC 95,2%; FAC 93,5%; współczynnik ryzyka 0,76; 95% przedział ufności 0,45-1,26), najpewniej ze względu na małą liczbę zdarzeń (TAC 26; FAC 34). Udział niepożądanych działań 3. lub 4. stopnia wyniósł 28,2% w grupie leczonej TAC oraz 17,0% w grupie otrzymującej FAC (p<0,001). W grupie leczonej TAC stosowanie czynników wzrostu (G-CSF) w ramach pierwotnej profilaktyki prowadziło do zmniejszenia toksyczności.

W n i o s k i. Uzupełniająca chemioterapia TAC zwiększa odsetek przeżyć bez nawrotu u chorych na raka piersi z czynnikami wysokiego ryzyka bez zajęcia węzłów chłonnych, w porównaniu do leczenia FAC.

Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma

Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF i wsp.
N Engl J Med 2010; 363: 711-23

Wydłużenie czasu całkowitego przeżycia chorych na rozsianego czerniaka wydawało się dotychczas celem nieosiągalnym. Ipilimumab, blokując antygen 4., związany z cytotoksycznymi limfocytami T, prowadzi do nasilenia przeciwnowotworowej odpowiedzi limfocytów T. W niniejszym badaniu III fazy porównano ipilimumab, podawany z lub bez glikoproteiny 100 (gp100), w postaci szczepionki peptydowej z podawaniem samej gp100 u uprzednio leczonych chorych na rozsianego czerniaka.

M e t o d y. 676 HLA-A*0201-dodatnich chorych na nieoperacyjnego czerniaka w stopniu III lub IV z progresją

podczas leczenia choroby rozsianej przydzielono losowo w proporcji 3:1:1 do leczenia ipilimumabem z gp100 (403 chorych), wyłącznie ipilimumabem (137) lub wyłącznie gp100 (136). Ipilimumab w dawce 3 mg na kilogram masy ciała podawano z lub bez gp100 co 3 tygodnie do 4 razy (leczenie indukcyjne). Niektórzy chorzy mogli otrzymać reindukcję. Głównym przedmiotem oceny był całkowity czas przeżycia.

Wyniki. Mediana czasu przeżycia chorych otrzymujących ipilimumab z gp100 wyniosła 10 miesięcy, w porównaniu do 6,4 miesięcy w grupie otrzymującej wyłącznie gp100 (współczynnik ryzyka zgonu 0,68; p<0,001). Mediana czasu przeżycia chorych otrzymujących wyłącznie ipilimumab wyniosła 10,1 miesięcy (współczynnik ryzyka zgonu w porównaniu do otrzymujących wyłącznie gp100 0,66; p=0,003). Nie stwierdzono różnicy w czasie przeżycia pomiędzy dwiema grupami leczonymi ipilimumabem (współczynnik ryzyka dla ipilimumabu z gp100 1,04; p=0,76). Działania niepożądane 3. lub 4. stopnia związane z odpowiedzią immunologiczną wystąpiły u 10-15% chorych leczonych ipilimumabem oraz u 3% otrzymujących wyłącznie gp100. Stwierdzono 14 zgonów związanych z lekami badanymi (2,1%), z czego 7 było związanych z działaniami niepożądanymi odpowiedzi immunologicznej.

Wnioski. Ipilimumab w połączeniu lub bez połączenia ze szczepionką peptydową gp100 w porównaniu do gp100 wydłuża czas przeżycia chorych na rozsianego czerniaka po niepowodzeniu poprzedniego leczenia. Działania niepożądane mogą być ciężkie i długotrwałe, ale większość ustępuje pod wpływem odpowiedniego leczenia.

Intensified chemotherapy and dose-reduced involved-field radiotherapy in patients with early unfavorable Hodgkin's lymphoma: final analysis of the German Hodgkin Study Group HD11 trial

Eich HT, Diehl V, Görgen H i wsp.
J Clin Oncol 2010; 28: 4199-206

Cel. Skojarzone leczenie zawierające 4-6 cykli chemioterapii oraz uzupełniającą radioterapię (*involved-field radiotherapy* – IFRT) stanowi standard leczenia chorych na wczesne postacie chłoniaka Hodgkina (HL), z niekorzystnymi czynnikami rokowniczymi. Nie wiadomo, czy można poprawić wyniki leczenia, stosując bardziej intensywną chemioterapię oraz jaka dawka radioterapii powinna być podawana.

Chorzy i metody. Chorych na nowo rozpoznanego wczesnego HL, z niekorzystnymi czynnikami rokowniczymi, w wieku 16-75 lat, przydzielano losowo do jednego z 4 ramion leczenia (2×2 *factorial design*): 4 cykle doksorubicyny, bleomycyny, winblastyny i dakarbazyny (ABVD) + 30 Gy IFRT, 4 cykle ABVD + 20 Gy IFRT, 4 cykle bleomycyny, etopozydu, doksorubicyny, cyklofosfamidu, winkrystyny, prokarbazyny i prednisonu (BEACOPP[*baseline*]) + 30 Gy IFRT, 4 cykle BEACOPP(*baseline*) + 20 Gy IFRT.

Wyniki. Do badania włączono 1 395 chorych. Udział 5-letnich przeżyć bez nawrotu (*freedom from treatment failure* – FFTF) wyniósł 85,0%, czas całkowitego przeżycia – 94,5%, a czas do progresji – 86,0%. BEACOPP(*baseline*) był bardziej skuteczny niż ABVD w połączeniu z 20 Gy IFRT (5-letnia różnica FFTF 5,7%; 95% CI 0,1% – 11,3%). Nie było różnicy pomiędzy BEACOPP(*baseline*) i ABVD w połączeniu z 30 Gy IFRT (5-letnia różnica FFTF 1,6%; 95% CI – 3,6%-6,9%). Podobne wyniki uzyskano, porównując dawki radioterapii. IFRT 20 Gy zastosowana po 4 cyklach BEACOPP(*baseline*) nie była gorsza od 30 Gy (5-letnia różnica FFTF -0,8%; 95% CI – 5,8%-4,2%), podczas gdy gorsze wyniki leczenia nie są wykluczone po 20 Gy stosowanych po 4 cyklach ABVD (5-letnia różnica FFTF –4,7%; 95% CI –10,3%-0,8%). Działania niepożądane występowały częściej w ramionach z bardziej intensywnym leczeniem.

Wnioski. Umiarkowana eskalacja dawki przy użyciu BEACOPP(*baseline*) nie poprawiła znacząco wyników leczenia chorych na wczesne postacie HL, z niekorzystnymi czynnikami rokowniczymi. Standardem leczenia pozostają 4 cykle ABVD, uzupełnione 30 Gy IFRT.

Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial

Bang YJ, Van Cutsem E, Feyereislova A i wsp. *ToGA Trial Investigators*
Lancet 2010; 376: 687-97

Oceniono skuteczność trastuzumabu, monoklonalnego przeciwciała przeciw receptorowi naskórkowego czynnika wzrostu typu 2 (HER2, znanego również jako ERBB2), w połączeniu z chemioterapią w pierwszej linii leczenia zaawansowanego raka żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego z ekspresją HER2.

Metody. Do międzynarodowego randomiowanego badania klinicznego III fazy ToGA (*Trastuzumab for Gastric Cancer*), prowadzonego w 122 ośrodkach w 24 krajach, włączano chorych na zaawansowanego raka żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego, z potwierdzoną immunohistochemicznie nadekspresją HER2 lub amplifikacją, potwierdzoną metodą fluorescencyjnej hybrydyzacji *In situ*. Chorych przydzielano losowo w stosunku 1:1 do 6 cykli chemioterapii (podawanych co 3 tygodnie), zawierającej cisplatynę z kapecytabiną lub fluorouracylem, lub do chemioterapii w połączeniu z trastuzumabem. Chorych stratyfikowano wg stanu sprawności (wg *Eastern Cooperative Oncology Group*), rodzaju chemioterapii, zasięgu choroby, miejsca pierwotnego guza oraz zmian

mierzalnych. Głównym wskaźnikiem końcowej oceny był czas całkowitego przeżycia wszystkich chorych poddanych randomizacji, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę leku. Badanie zarejestrowano w *ClinicalTrials.gov* pod numerem NCT01041404.

Wyniki. 584 spośród 594 chorych przydzielonych losowo do leczenia (trastuzumab w połączeniu z chemioterapią n=298; wyłącznie chemioterapia n=296) włączono do pierwotnej analizy (odpowiednio n=294 i n=290). Mediana czasu obserwacji wyniosła 18,6 miesięcy (IQR 11-25) w ramieniu z trastuzumabem oraz 17,1 miesięcy (9-25) wśród otrzymujących wyłącznie chemioterapię. Mediana czasu całkowitego przeżycia wyniosła 13,8 miesięcy (95% CI 12-16) wśród leczonych trastuzumabem z chemioterapią, w porównaniu do 11,1 miesięcy (10-13) w grupie poddanej wyłącznie chemioterapii (współczynnik ryzyka 0,74; 95% CI 0,60-0,91; p=0,0046). Najczęstszymi działaniami niepożądanymi w obu grupach były nudności (trastuzumab w połączeniu z chemioterapią 197 [67%] *vs* wyłączna chemioterapia 184 [63%]), wymioty (147 [50%] *vs* 134 [46%]) oraz neutropenia (157 [53%] *vs* 165 [57%]). Udział niepożądanych działań 3. lub 4. stopnia (201 [68%] *vs* 198 [68%]) oraz zdarzeń kardiologicznych (17 [6%] *vs* 18 [6%]) nie różnił się pomiędzy obiema grupami.

Wnioski. Trastuzumab w połączeniu z chemioterapią należy rozważyć jako nowy standard leczenia chorych na zaawansowanego raka żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego z ekspresją HER2.

High-dose methotrexate with or without whole brain radiotherapy for primary CNS lymphoma (G-PCNSL-SG-1): a phase 3, randomised, non-inferiority trial

Thiel E, Korfel A, Martus P i wsp.
Lancet Oncol 2010; 11: 1036-47

Standardem leczenia chorych na pierwotnego chłoniaka ośrodkowego układu nerwowego jest podawanie wysokich dawek metotreksatu. Napromienianie całego mózgowia wydaje się postępowaniem kontrowersyjnym, ze względu na późną neurotoksyczność. Porównano wpływ na czas całkowitego przeżycia chemioterapii pierwszej linii, zawierającej wysokie dawki metotreksatu z chemioterapią podawaną wg tego samego schematu, uzupełnioną napromienianiem całego mózgowia.

Metody. W okresie od maja 2000 r. do maja 2009 r. do badania włączono immunokompetentnych chorych na nowo rozpoznanego pierwotnego chłoniaka OUN z 75 ośrodków. Chore poddano komputerowej randomizacji blokowej i przydzielono do chemioterapii pierwszej linii, zawierającej wysokie dawki metotreksatu z lub bez uzupełniającego napromieniania całego mózgowia. Chorych stratyfikowano względem wieku (powyżej 60 *vs* poniżej 60 lat) oraz leczącego ośrodka (Berlin *vs* Tübingen *vs* inne ośrodki). Chorzy włączeni od maja 2000 r. do sierpnia 2006 r. otrzymywali metotreksat w wysokich dawkach (4 g/m^2) pierwszego dnia każdego z sześciu 14-dniowych cykli, a następnie metotreksat w wysokich dawkach z ifosfamidem (1,5 g/m^2) w dniach 3.-5. każdego z sześciu 14-dniowych cykli. W grupie otrzymującej chemioterapię pierwszej linii z radioterapią, napromieniano mózgowie do całkowitej dawki 45 Gy (45 Gy/30fr, 1,5 Gy/d, od poniedziałku do piątku). Chorzy bez całkowitej odpowiedzi po chemioterapii pierwszej linii, przydzieleni do leczenia bez udziału radioterapii, otrzymywali cytarabinę w wysokich dawkach. Pierwotnym wskaźnikiem końcowej oceny był całkowity czas przeżycia. Przeprowadzono analizę *per protocol*. Postawiono hipotezę, że odstąpienie od napromieniania całego mózgowia nie skraca czasu całkowitego przeżycia, z marginesem *non-inferiority* równym 0,9. Badanie zarejestrowano w *ClinicalTrials.gov* pod numerem NCT00153530.

Wyniki. 318 spośród 551 chorych (średnia wieku 63 lata, IQR 55-69) poddanych randomizacji leczono zgodnie z protokołem. W tej grupie średni czas przeżycia wyniósł 32,4 miesięcy (95% przedział ufności 25,8-39,0), wśród chorych poddanych radioterapii na obszar mózgowia (n=154) i 37,1 miesięcy (27,5-46,7), wśród leczonych bez udziału radioterapii (n=164), współczynnik ryzyka 1,06 (95% przedział ufności 0,80-1,40; p=0,71). Pierwotna hipoteza badaczy nie została zatem udowodniona. Średni czas do progresji wyniósł 18,3 miesięcy (95% przedział ufności 11,6-25,0) w grupie chorych napromienianych na obszar całego mózgowia oraz 11,9 miesięcy (7,3-16,5; p=0,14) w grupie niepoddawanej radioterapii. Neurotoksyczność związana z leczeniem u chorych z całkowitą remisją zdarzała się częściej w grupie napromienianej na obszar mózgowia (22/45, 49% w klinicznej ocenie; 35/49, 71% w badaniach obrazowych), w porównaniu do chorych leczonych bez udziału radioterapii (odpowiednio 9/34, 26%; 16/35, 46%).

Wnioski. Nie wykazano znamiennych różnic w czasie całkowitego przeżycia u chorych na pierwotnego chłoniaka ośrodkowego układu nerwowego, poddanych wyłącznie chemioterapii, z pominięciem radioterapii. Pierwotna hipoteza badaczy nie została jednak potwierdzona. Wydłużeniu czasu do progresji po zastosowaniu napromieniania całego mózgowia towarzyszyło zwiększone ryzyko późnej neurotoksyczności.

Sentinel-lymph-node resection compared with conventional axillary-lymph-node dissection in clinically node-negative patients with breast cancer: overall survival findings from the NSABP B-32 randomised phase 3 trial

Krag DN, Anderson SJ, Julian TB i wsp.
Lancet Oncol 2010 10; 11: 927-33

Zastosowanie biopsji wartowniczego węzła chłonnego (SLN) powinno prowadzić do ograniczenia objawów niepożądanych, związanych z wycięciem pachowych węzłów chłonnych (ALND) oraz zapewniać równoważną skuteczność. Celem badania B-32, realizowanego przez *National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project* (NSABP), była ocena, czy wycięcie SLN u chorych na raka piersi zapewnia taki sam czas przeżycia oraz regionalną kontrolę jak ALND, przy jednoczesnym ograniczeniu działań niepożądanych.
Metody. Od 1 maja 1999 r. do 29 lutego 2004 r. w 80 ośrodkach w Kanadzie i USA prowadzono kontrolowane badanie kliniczne III fazy NSABP B-32. Chore na inwazyjnego raka piersi przydzielano losowo do wycięcia SLN z ALND (grupa 1) lub do wycięcia SLN, uzupełnionego ALND jedynie w przypadku dodatniego wyniku biopsji (grupa 2). Chore przydzielano do leczenia z wykorzystaniem techniki minimizacji *biased coin*, w stosunku 1:1. Chore stratyfikowano względem wieku w chwili włączenia do badania (≤ 49 lat, ≥ 50 lat), ocenianego klinicznie rozmiaru guza (≤2,0 cm, 2,1-4,0 cm, ≥4,1 cm) i planowanego zabiegu chirurgicznego (lumpektomia, mastektomia). Oceny SLN dokonywano przy użyciu błękitnego barwnika i radioznacznika. Analizę wyników przeprowadzono wśród chorych z ujemnym wynikiem SLN w badaniu histopatologicznym i z dostępnymi danymi z obserwacji po leczeniu. Pierwotnym wskaźnikiem końcowej oceny był całkowity czas przeżycia. Analiza została przeprowadzona zgodnie z intencją leczenia. Uwzględniano wszystkie zgony, niezależnie od ich przyczyny. Średni czas uczestnictwa w badaniu chorych z ujemną biopsją SLN oraz zbierania obserwacyjnych danych wyniósł 95,6 miesięcy (70,1-126,7). Badanie zarejestrowano w *ClinicalTrials.gov* pod numerem NCT00003830.
Wyniki. 5 611 chorych przydzielono losowo do leczenia. U 3 989 chorych badanie histopatologiczne wykluczyło obecność przerzutów w SLN. W tej grupie zanotowano 309 zgonów: 140 zgonów spośród 1 975 chorych w pierwszej grupie oraz 169 spośród 2 011 chorych w drugiej grupie. W porównawczej analizie przeżyć całkowitych (log-rank) w obu grupach nieskorygowany współczynnik ryzyka (HR) wyniósł 1,20 (95% przedział ufności 0,96-1,50; p=0,12). 8-letnie przeżycie całkowite wyniosło 91,8% (95% przedział ufności 90,4-93,3) w pierwszej grupie i 90,3% (88,8-91,8) w drugiej grupie. Porównanie obu grup pod względem przeżyć wolnych od choroby wykazało nieskorygowany współczynnik ryzyka równy 1,05 (95% przedział ufności 0,90-1,22; p=0,54). 8-letnie przeżycie wolne od choroby wyniosło 82,4% (80,5-84,4) w pierwszej grupie i 81,5% (79,6-83,4) w drugiej grupie. Odnotowano 8 nawrotów w regionalnych węzłach chłonnych w pierwszej grupie oraz 14 w drugiej (p=0,22). Chore podlegają dalszej obserwacji celem długoterminowej oceny przeżycia i kontroli regionalnej. Najczęściej obserwowanymi objawami niepożądanymi były reakcje alergiczne, związane głównie z podawaniem błękitnego barwnika.
Wnioski. Przeżycia całkowite, przeżycia wolne od choroby oraz regionalna kontrola okazały się porównywalne w obu grupach. Jeśli SLN jest wolny od przerzutów, jego wyłączne wycięcie, z pominięciem ALND, jest właściwym, bezpiecznym oraz skutecznym sposobem leczenia chorych na raka piersi z ocenianą klinicznie cechą N0.

Neoadjuvant chemotherapy or primary surgery in stage IIIC or IV ovarian cancer

Vergote I, Tropé CG, Amant F i wsp.
N Engl J Med 2010; 363: 943-53

Pierwotny zabieg cytoredukcyjny poprzedzający chemioterapię jest standardem leczenia chorych na zaawansowanego raka jajnika.
Metody. Chore na raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej w stopniach klinicznego zaawansowania IIIC lub IV przydzielano losowo do pierwotnego cytoredukcyjnego zabiegu chirurgicznego z uzupełniającą chemioterapią zawierającą pochodne platyny lub do wstępnej chemioterapii poprzedzającej cytoredukcyjny zabieg operacyjny (tzw. odroczony zabieg cytoredukcyjny).
Wyniki. 632 (94,3%) spośród 670 chorych poddanych losowemu przydziałowi do ramion badania spełniały kryteria kwalifikacji i rozpoczęły leczenie. Podczas pierwotnego zabiegu cytoredukcyjnego u większości chorych potwierdzono chorobę w stadium IIIC lub IV (przerzuty o średnicy powyżej 5 cm u 74,5% chorych oraz powyżej 10 cm u 61,6% chorych). Średnicę resztkowego guza ≤1 cm stwierdzono u 41,6% chorych poddanych pierwotnemu zabiegowi cytoredukcyjnemu oraz 80,6% u chorych po odroczonym zabiegu cytoredukcyjnym. Częstość powikłań oraz współczynnik umieralności były wyższe po przeprowadzeniu pierwotnego zabiegu cytoredukcyjnego, w porównaniu do zabiegu odroczonego. Współczynnik ryzyka zgonu (analiza zgodna z intencją leczenia) w grupie chorych przydzielonych do wstępnej chemioterapii i odroczonego zabiegu cytoredukcyjnego, w porównaniu do grupy poddanej pierwotnemu zabiegowi cytoredukcyjnemu i uzupełniającej chemioterapii, wyniósł 0,98 (90% przedział ufności [CI] 0,84-1,13; p=0,01, analiza *noninferiority*), a współczynnik ryzyka progresji wyniósł 1,01 (90% przedział ufności 0,89-1,15). Najsilniejszym niezależnym czynnikiem rokowniczym całkowitego przeżycia było doszczętne wycięcie wszystkich makroskopowych ognisk choroby podczas pierwotnego lub odroczonego zabiegu chirurgicznego.

Wnioski. Wydaje się, że wstępna chemioterapia poprzedzająca odroczony zabieg cytoredukcyjny nie jest gorszą opcją leczenia, w porównaniu z pierwotnym zabiegiem cytoredukcyjnym z uzupełniającą chemioterapią u chorych na raka jajnika w stopniu klinicznego zaawansowania IIIC, z dużą masą guza lub IV. Celem każdego zabiegu cytoredukcyjnego, zarówno pierwotnego, jak i odroczonego, powinno być doszczętne usunięcie wszystkich makroskopowych ognisk choroby. (Badanie zarejestrowano w *ClinicalTrials.gov* pod numerem NCT00003636.)

Early versus delayed treatment of relapsed ovarian cancer (MRC OV05/EORTC 55955): a randomised trial

Rustin GJ, van der Burg ME, Griffin CL i wsp.
Lancet 2010; 376: 1155-63

Wzrost stężenia antygenu CA125 w surowicy krwi często wyprzedza o parę miesięcy pojawienie się klinicznych objawów nawrotu u chorych na raka jajnika. W badaniu MRC OV05/EORTC 55955 oceniano korzyść z wczesnego podjęcia leczenia, po potwierdzeniu wzrostu stężenia CA125, w porównaniu z leczeniem odroczonym, wdrożonym po ujawnieniu się klinicznych objawów nawrotu.
Metody. Do niniejszego badania z randomizacją włączano chore na raka jajnika z całkowitą remisją po chemioterapii pierwszej linii, zawierającej pochodne platyny, z prawidłowym stężeniem CA125. Co 3 miesiące chore poddawano klinicznym badaniom kontrolnym oraz oznaczano CA125. Wyniki pomiarów stężenia CA125, monitorowane przez ośrodki koordynujące, nie były ujawniane chorym i badaczom. Jeżeli stężenie CA125 przekroczyło dwukrotnie górną granicę wartości referencyjnych, chore przydzielano losowo (w stosunku 1:1) metodą minimizacji do wczesnej lub odroczonej chemioterapii. Chore oraz ich ośrodki leczące informowano o włączeniu do grupy, która miała być poddana wczesnej chemioterapii, a leczenie wdrażano w przeciągu 28 dni od potwierdzenia podwyższonego stężenia CA125. U chorych przydzielonych do odroczonego leczenia kontynuowano zaślepione pomiary CA125, a leczenie rozpoczynano po wystąpieniu klinicznych objawów nawrotu choroby. Wszystkie chore były leczone zgodnie z obowiązującym standardem. Pierwotnym wskaźnikiem końcowej oceny był całkowity czas przeżycia. Analizę przeprowadzono zgodnie z intencją leczenia. Badanie zarejestrowano pod numerem ISRCTN87786644.
Wyniki. 529 spośród 1 442 chorych włączonych do badania przydzielono losowo do leczenia i objęto analizą (265 chore poddano wczesnemu leczeniu, a 264 – odroczonemu). Po średnim czasie obserwacji (od randomizacji) 56,9 miesięcy (IQR 37,4-81,8) zarejestrowano 370 zgonów (186 w grupie chorych poddanych wczesnej chemioterapii, 184 w grupie poddanych odroczonej chemioterapii). Nie wykazano różnic w całkowitym czasie przeżycia pomiędzy grupami (współczynnik ryzyka 0,98, 95% przedział ufności 0,80-1,20, p=0,85). Średni czas przeżycia od randomizacji wyniósł 25,7 miesięcy (95% przedział ufności 23,0-27,9) wśród chorych poddanych wczesnemu leczeniu oraz 27,1 miesięcy (22,8-30,9) wśród poddanych leczeniu odroczonemu.
Wnioski. Nie wykazano zysku w czasie całkowitego przeżycia, związanego z wczesnym rozpoczęciem leczenia nawrotu choroby, stwierdzonego wyłącznie na podstawie wzrostu stężenia CA125. Wartość rutynowych pomiarów CA125 w kontrolnych badaniach chorych na raka jajnika z całkowitą remisją po pierwszej linii chemioterapii nie została potwierdzona.

Randomized, phase III trial of panitumumab with infusional fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (FOLFOX4) versus FOLFOX4 alone as first-line treatment in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer: the PRIME study

Douillard JY, Siena S, Cassidy J i wsp.
J Clin Oncol 2010; 28: 4697-705

Panitumumab, całkowicie ludzkie przeciwciało monoklonalne przeciwko receptorowi dla naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR) wydłuża czas przeżycia do progresji i jest zarejestrowane w monoterapii chorych na rozsianego raka jelita grubego po niepowodzeniu chemioterapii. W niniejszym badaniu *The Panitumumab Randomized Trial in Combination With Chemotherapy for Metastatic Colorectal Cancer to Determine Efficacy* (PRIME) oceniano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania panitumumabu w połączeniu z 5-fluorouracylem, leukoworyną i oksaliplatyną (FOLFOX4), w porównaniu do FOLFOX4, w pierwszej linii leczenia chorych na rozsianego raka jelita grubego.
Metody. W wieloośrodkowym badaniu trzeciej fazy chorych na rozsianego raka jelita grubego w stanie sprawności 0-2 (wg *Eastern Cooperative Oncology Group*) z guzem dostępnym do oceny biomarkerów przydzielano losowo w proporcji 1:1 do leczenia panitumumab-FOLFOX4 lub FOLFOX4. Głównym przedmiotem oceny był czas do progresji. Dodatkowo oceniano również czas całkowitego przeżycia. Wyniki oceniano prospektywnie względem stanu *KRAS,* stosując zasadę *intent-to-treat*.
Wyniki. Wyniki analizy *KRAS* otrzymano dla 93% spośród 1 183 włączonych do badania. U chorych bez mutacji *KRAS* (*wild-type* – WT), panitumumab-FOLFOX4 znamiennie wydłużał czas do progresji (PFS), w porównaniu do FOLFOX4 (mediana PFS 9,6 *vs* 8,0 miesięcy, współczynnik ryzyka [HR] 0,80; 95% przedział ufności

0,66-0,97; p=0,02). Zaobserwowano również niezamienne wydłużenie całkowitego czasu przeżycia u chorych leczonych anitumumab-FOLFOX4 *vs* FOLFOX4 (mediana odpowiednio 23,9 *vs* 19,7 miesięcy, współczynnik ryzyka 0,83; 95% przedział ufności 0,67-1,02; p=0,072). U chorych z mutacją *KRAS* PFS był znamiennie krótszy u chorych leczonych FOLFOX4 z panitumumabem, w porównaniu do wyłącznego FOLFOX4 (współczynnik ryzyka 1,29; 95% przedział ufności 1,04 -1,62; p=0,02), mediana całkowitego czasu przeżycia wyniosła odpowiednio 15,5 vs 19,3 miesięcy (współczynnik ryzyka 1,24; 95% przedział ufności 0,98-1,57; p=0,068). Częstość występowania działań niepożądanych była podobna w obu ramionach, poza działaniami niepożądanymi typowymi dla inhibitorów EGFR.

Wnioski. Panitumumab z FOLFOX4 był dobrze tolerowany i znamiennie wydłużał czas do progresji u chorych bez mutacji *KRAS*. Wyniki niniejszego badania potwierdzają istotną rolę oznaczania *KRAS* u chorych na rozsianego raka jelita grubego.

Randomized phase III study of panitumumab with fluorouracil, leucovorin, and irinotecan (FOLFIRI) compared with FOLFIRI alone as second-line treatment in patients with metastatic colorectal cancer

Peeters M, Price TJ, Cervantes A i wsp.
*J Clin Onco*l 2010; 28: 4706-13

Panitumumab, całkowicie ludzkie przeciwciało monoklonalne przeciw receptorowi dla naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR), wydłuża czas do progresji u chorych na rozsianego raka jelita grubego po niepowodzeniu chemioterapii. W niniejszym badaniu u chorych na rozsianego raka jelita grubego oceniono skuteczność i bezpieczeństwo stosowania panitumumabu w połączeniu z fluorouracylem, leukoworyną i irynotekanem (FOLFIRI), w porównaniu do FOLFIRI po niepowodzeniu leczenia pierwszej linii. Wyniki oceniano w zależności od stanu *KRAS*.

Metody. Chorych na rozsianego raka jelita grubego, po jednej linii chemioterapii, w stanie sprawności 0-2 wg *Eastern Cooperative Oncology Group*, z guzem dostępnym do oceny biomarkerów, przydzielano losowo w proporcji 1:1 do leczenia panitumumabem 6,0 mg/kg, w połączeniu z FOLFIRI lub wyłącznie do FOLFIRI, w obu wypadkach podawanego co 2 tygodnie. Oceniano czas do progresji oraz czas całkowitego przeżycia. Wyniki oceniano prospektywnie, uwzględniając stan *KRAS*.

Wyniki. Od czerwca 2006 r. do marca 2008 r. do badania włączono 1 186 chorych. Udział chorych, u których oceniono *KRAS*, wyniósł 91%. U 597 chorych (55%) nie stwierdzono mutacji *(wild-type* WT) *KRAS*, natomiast u 486 (45%) – stwierdzono mutację *KRAS* w guzie. U chorych bez mutacji dodanie panitumumabu do chemioterapii spowodowało znamienne wydłużenie czasu do progresji (PFS; współczynnik ryzyka 0,73; 95% przedział ufności 0,59-0,90; p=0,004); mediana PFS 5,9 miesięcy dla panitumumabu z FOLFIRI *vs* 3,9 miesięcy dla FOLFIRI. Zaobserwowano nieznamienne wydłużenie czasu całkowitego przeżycia; mediana odpowiednio 14,5 *vs* 12,5 miesięcy (współczynnik ryzyka = 0,85, 95% przedział ufności 0,70 do 1,04; p=0,12); odsetek odpowiedzi na leczenie wyniósł 35% wśród leczonych z udziałem panitumumabu i 10% dla wyłącznego FOLFIRI. U chorych z mutacją *KRAS* nie stwierdzono różnic w skuteczności leczenia. Częstość występowania niepożądanych działań była podobna w obu ramionach, poza działaniami niepożądanymi typowymi dla inhibitorów EGFR.

Wnioski. Panitumumab z FOLFIRI znamiennie wydłuża czas do progresji oraz jest dobrze tolerowanym leczeniem drugiej linii u chorych na rozsianego raka jelita grubego bez mutacji *KRAS*.

Opracowali:
Dr n. med. Anna Kowalczyk
Dr n. med. Ewa Szutowicz-Zielińska
Dr n. med. Anna Wrona
Dr n. med. Krzysztof Konopa