

Adjuvant capecitabine and oxaliplatin for gastric cancer after D2 gastrectomy (CLASSIC): a phase 3 open-label, randomised controlled trial

Bang YJ, Kim YW, Yang HK i wsp.

CLASSIC trial investigators

Lancet 2012; 379: 315–321

Gastrektomia D2 jest metodą leczenia chorych na operacyjnego raka żołądka rekomendowaną w amerykańskich i europejskich zaleceniach oraz preferowaną we wschodniej Azji. Zastosowanie uzupełniającej chemioterapii po zabiegu operacyjnym poprawia wyniki leczenia, ale korzyść po resekcji D2 nie była oceniana w dużych badaniach klinicznych. U chorych na raka żołądka w stopniu zaawansowania II–III B po gastrektomii D2 oceniono wpływ chemioterapii uzupełniającej, przy użyciu kapecytabiny w połączeniu z oksaliplatiną na czas do wystąpienia progresji.

Metody. Otwarte badanie z randomizacją (CLASSIC — *capecitabine and oxaliplatin adjuvant study in stomach cancer*) przeprowadzono w 37 ośrodkach w Korei Południowej, Chinach oraz na Tajwanie. Chorych na raka żołądka w stopniu zaawansowania II–III B po gastrektomii D2 przydzielano losowo do uzupełniającej chemioterapii kapecytabiną (w dawce 1000 mg/m² doustnie 2 razy dziennie w dniach od 1. do 14. każdego cyklu) w ośmiu 3-tygodniowych cyklach w połączeniu z oksaliplatiną (130 mg/m² dożylnie w 1. dniu każdego cyklu) przez 6 miesięcy lub do wyłącznego leczenia chirurgicznego. Stosowano centralną randomizację blokową oraz stratyfikację z uwzględnieniem ośrodka oraz stopnia zaawansowania. Stosowane leczenie nie było maskowane dla chorych ani dla badaczy. Głównym punktem końcowej oceny był udział 3-letnich przeżyć wolnych od nowotworu, analizowanych zgodnie z intencją leczenia. Przedstawiono analizę danych przeprowadzoną w trakcie badania, po której badanie przerwano zgodnie z zaleceniem komisji monitorującej. Badanie zarejestrowano w *ClinicalTrials.gov* (NCT00411229).

Wyniki. Randomizacji poddano 1035 chorych (520 przydzielono do chemioterapii oraz zabiegu operacyjnego, 515 wyłącznie do zabiegu operacyjnego). Mediana czasu obserwacji wyniosła 34,2 miesiące (25,4–41,7) w grupie otrzymującej uzupełniającą chemioterapię oraz 34,3 miesiące (25,6–41,9) w grupie poddanej wyłącznie zabiegowi operacyjnemu. Udział 3-letnich przeżyć wolnych od nowotworu wyniósł 74% (95% CI 69–79) w grupie otrzymującej chemioterapię oraz 59% (53–64) wśród poddanych wyłącznie zabiegowi

operacyjnemu (współczynnik ryzyka 0,56, 95% CI 0,44–0,72; $p < 0,0001$). Niepożądane objawy 3. lub 4. stopnia wystąpiły u 279 spośród 496 (56%) chorych poddanych chemioterapii, w porównaniu do 30 spośród 478 (6%) chorych wśród poddanych wyłącznie zabiegowi operacyjnemu. Najczęstszymi objawami niepożądanymi w grupie poddanej chemioterapii były nudności ($n = 326$), neutropenia ($n = 300$) oraz zmniejszony apetyt ($n = 294$).

Wnioski. U chorych na operacyjnego raka żołądka poddanych doszczętej gastrektomii D2, powinna być rozważona uzupełniająca chemioterapia z udziałem kapecytabiny i oksaliplatin.

Comparative effectiveness of axitinib versus sorafenib in advanced renal cell carcinoma (AXIS): a randomised phase 3 trial

Rini BI, Escudier B, Tomczak P i wsp.

Lancet 2011; 378: 1931–1939

Leczenie zaawansowanego raka nerki uległo przełomowi po wprowadzeniu celowanych leków blokujących angiogenezę. Dotychczas nie przeprowadzono badań klinicznych z randomizacją bezpośrednio porównujących skuteczność leków celowanych. W niniejszym badaniu III fazy porównano skuteczność aksytynibu, silnego i selektywnego inhibitora (drugiej generacji) receptorów dla naczyniowego śródbłonkowego czynnika wzrostu (VEGFRs) oraz sorafenibu, znanego inhibitora receptora VEGF, w leczeniu drugiej linii chorych na rozsialego raka nerki.

Metody. Do badania włączono chorych na raka nerki, w wieku ≥ 18 lat ze 175 ośrodków (szpitali oraz przychodni) z 22 krajów, z progresją po pierwszej linii leczenia zawierającej sunitynib, bewacyzumab z interferonem alfa, temsytrolimus lub cytokiny. Chorych stratyfikowano w zależności od stanu ogólnego wg *Eastern Cooperative Oncology Group* oraz rodzaju wcześniejszego leczenia, a następnie przydzielano losowo (1:1) do leczenia aksytynibem (5 mg 2 razy dziennie) lub sorafenibem (400 mg 2 razy dziennie). Dawkę aksytynibu zwiększano do 7 mg, a następnie do 10 mg 2 razy dziennie u chorych bez nadciśnienia tętniczego ani niepożądanych objawów w stopniu ≥ 2 . Stosowane leczenie nie było maskowane. Głównym wskaźnikiem końcowej oceny był czas do progresji (PFS), wyliczony przez niezależnych radiologów oraz analizowany zgodnie z intencją leczenia. Badanie zarejestrowano w *ClinicalTrials.gov* pod numerem NCT00678392.

Wyniki. Do badania włączono 723 chorych, których przydzielono losowo do leczenia aksytynibem (n = 361) lub sorafenibem (n = 362). Mediana PFS wyniosła 6,7 miesiący wśród leczonych aksytynibem w porównaniu do 4,7 miesiący wśród leczonych sorafenibem (współczynnik ryzyka 0,665; 95% CI 0,544–0,812; p < 0,0001). Leczenie zakończono z powodu objawów niepożądanych u 14 (4%) spośród 359 chorych leczonych aksytynibem oraz u 29 (8%) spośród 355 leczonych sorafenibem. Najczęstszymi objawami niepożądanymi wśród leczonych aksytynibem były: biegunka, nadciśnienie tętnicze oraz zmęczenie, a wśród leczonych sorafenibem: biegunka, zespół ręka-stopa oraz łysienie.

Wnioski. Zastosowanie aksytynibu wiązało się z dłuższym PFS w porównaniu do leczenia sorafenibem. Aksytynib stanowi opcję leczenia drugiej linii chorych na zaawansowanego raka nerki.

Combined androgen deprivation therapy and radiation therapy for locally advanced prostate cancer: a randomised, phase 3 trial

Warde P, Mason M, Ding K i wsp.

NCIC CTG PR.3/MRC UK PRO7 investigators

Lancet 2011; 378: 2104–2111

Nie jest jasne, czy dołączenie radioterapii (RT) do hormonoterapii blokującej androgeny (ADT) wydłuża czas całkowitego przeżycia chorych na zaawansowanego raka gruczołu krokowego. Naszym celem było porównanie tych dwóch metod leczenia chorych na miejscowo zaawansowanego raka gruczołu krokowego.

Metody. Chorych na miejscowo zaawansowanego (T3 lub T4) raka gruczołu krokowego (n = 1057) lub ograniczonego do gruczołu krokowego (T2) ze stężeniem PSA \geq 40 ng/ml (n = 119) lub ze stężeniem PSA \geq 20 ng/ml oraz w stopniu Gleasona \geq 8 (n = 25) przydzielono losowo (stosowano stratyfikację i dynamiczną minimizację, leczenie nie było maskowane) do ciągłego leczenia ADT w połączeniu z RT (65–69 Gy w obszarze gruczołu krokowego i pęcherzyków nasiennych oraz 45 Gy w obszarze węzłów chłonnych miednicy). Głównym wskaźnikiem końcowej oceny był czas całkowitego przeżycia. Przedstawiono wyniki planowej analizy przeprowadzonej w trakcie badania po wystąpieniu dwóch trzecich z planowanej liczby zdarzeń. Analizę skuteczności przeprowadzono zgodnie z intencją leczenia. Badanie zarejestrowano w *controlledtrials.com* jako ISRCTN24991896 oraz w *Clinicaltrials.gov* jako NCT00002633.

Wyniki. Od 1995 do 2005 roku do leczenia przydzielono losowo 1205 chorych (602 do wyłącznej ADT oraz 603 do ADT i RT); mediana czasu obserwacji wyniosła 6,0 lat (IQR 4,4–8,0). W czasie analizy zmarło 320 chorych, 175 w grupie ADT oraz 145 w grupie ADT i RT. Dołączenie RT do ADT zwiększyło udział 7-letnich przeżyć (74%, 95% CI 70–78 vs

66%, 60–70; współczynnik ryzyka [HR] 0,77, 95% CI 0,61–0,98, p = 0,033). Wykazano niewielki wpływ dołączenia RT na późną toksyczność ze strony przewodu pokarmowego (krwawienie z odbytnicy w stopniu > 3., 3 chorych (0,5%) w grupie ADT, 2 (0,3%) w grupie ADT i RT; biegunka stopień > 3., 4 (0,7%) vs 8 (1,3%) chorych; objawy niepożądane ze strony układu moczowego stopień > 3, 14 chorych (2,3%) w obu grupach).

Wyniki. Ze wszystkimi chorymi na miejscowo zaawansowanego raka gruczołu krokowego powinny być przedyskutowane korzyści ze skojarzonego leczenia RT i ADT.

Long-term effect of aspirin on cancer risk in carriers of hereditary colorectal cancer: an analysis from the CAPP2 randomised controlled trial

Burn J, Gerdes AM, Macrae F i wsp. *CAPP2 Investigators.*

Lancet 2011; 378: 2081–2087

W badaniach obserwacyjnych wykazano zmniejszoną zachorowalność na raka jelita grubego u osób regularnie zażywających aspirynę. W kontrolowanych badaniach klinicznych z randomizacją wykazano zmniejszone ryzyko powstawania polipów, ale występowanie raka jelita grubego nie było w nich głównym wskaźnikiem końcowej oceny. W badaniu CAPP2 oceniano przeciwnowotworową skuteczność aspiryny oraz odpornej skrobi u chorych z zespołem Lyncha, najczęstszej postaci dziedzicznego raka jelita grubego. Przedstawiono odległe wyniki obserwacji uczestników przydzielonych losowo do leczenia aspiryną lub placebo.

Metody. W badaniu CAPP2 nosiciele zespołu Lyncha przydzielano losowo (*two-by-two factorial design*) do przyjmowania 600 mg aspiryny lub placebo-aspiryny albo 30 g odpornej skrobi, lub placebo-skrobi przez 4 lata. Stosowano randomizację blokową; badanie było podwójnie ślepe. Pierwotnym wskaźnikiem końcowej oceny był rozwój raka jelita grubego. Analizę przeprowadzono zgodnie z intencją leczenia oraz zgodnie z protokołem. Badanie zarejestrowano jako ISRCTN59521990.

Wyniki. 861 uczestników przydzielono losowo do otrzymywania aspiryny lub placebo. Po średnim czasie obserwacji 55,7 miesiący u 48 uczestników rozpoznano 53 pierwotne raki jelita grubego (18 spośród 427 przydzielonych losowo do leczenia aspiryną, 30 spośród 434 — do placebo-aspiryny). Współczynnik ryzyka (HR) w analizie zgodnej z intencją leczenia do rozwoju pierwszego raka jelita grubego wyniósł 0,63 (95% CI 0,35–1,13, p = 0,12). Współczynnik ryzyka zdarzeń (IRR — *incidence rate ratio*; wg modelu regresji Poisson, uwzględniającego wiele pierwotnych zdarzeń) wyniósł 0,56 (95% CI 0,32–0,99, p = 0,05). HR wśród uczestników, którzy zakończyli 2-letnie leczenie (258 aspiryna, 250 aspiryna-placebo) w analizie zgodnej z protokołem wyniósł

0,41 (0,19–0,86, $p=0,02$), a IRR — 0,37 (0,18–0,78, $p=0,008$). Nie było danych dotyczących działań niepożądanych po zakończeniu leczenia; w trakcie leczenia działania niepożądane nie różniły się pomiędzy grupami otrzymującymi aspirynę i placebo.

Wyniki. U nosicieli mutacji związanych z dziedzicznym rakiem jelita grubego stosowanie 600 mg aspiryny dziennie przez średnio 25 miesięcy znacząco zmniejsza zachorowalność na raka jelita grubego po 55,7 miesiącach. Konieczne są dalsze badania celem określenia najlepszej dawki oraz czasu trwania leczenia.

Denosumab and bone-metastasis-free survival in men with castration-resistant prostate cancer: results of a phase 3, randomised, placebo-controlled trial

Smith MR, Saad F, Coleman R i wsp.
Lancet 2012; 379: 39–46

Przerzuty do kości są główną przyczyną dolegliwości i umieralności u chorych na raka gruczołu krokowego. Przedkliniczne badania sugerują, że zahamowanie osteoklastów może zapobiegać powstawaniu przerzutów do kości. Oceniono skuteczność denozumabu, całkowicie ludzkiego przeciwciała monoklonalnego anty-RANKL w zapobieganiu przerzutów do kości lub zgonu u chorych na nierozsianego, opornego na kastrację raka gruczołu krokowego.

Metody. Do podwójnie ślepego badania III fazy z placebo w grupie kontrolnej włączono 319 chorych (z 30 krajów) na nierozsianego opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z wysokim ryzykiem przerzutów do kości ($PSA \geq 8,0 \mu\text{g/l}$ lub czas podwojenia $PSA \leq 10,0$ miesięcy lub obie te cechy). Chorych przydzielano losowo (1:1) poprzez IVRS (*interactive voice response system*) do leczenia denozumabem w dawce 120 mg lub placebo podawanymi podskórnymi co 4 tygodnie. Przydział do leczenia poprzedzała stratyfikacja w zależności od stężenia PSA oraz stosowania chemioterapii (wcześniej lub obecnie). Chorzy, badacze oraz cały personel zaangażowany w badanie nie znali przydzielonego leczenia. Głównym wskaźnikiem końcowej oceny był czas przeżycia bez przerzutów do kości, określany jako czas do wystąpienia pierwszego przerzutu do kości (objawowego lub bezobjawowego) lub do zgonu z jakiegokolwiek przyczyny. Ocena skuteczności została przeprowadzona zgodnie z intencją leczenia. Faza leczenia została zakończona. Badanie zarejestrowano w *ClinicalTrials.gov* pod numerem NCT00286091.

Wyniki. Spośród 1 432 chorych 716 otrzymało denozumab i 716 placebo. Denozumab znacząco wydłużał medianę czasu przeżycia bez przerzutów do kości o 4,2 miesiący w porównaniu do placebo (mediana 29,5 [95% CI 25,4–33,3] vs 25,2 [22,2–29,5] miesięcy; współczynnik ryzyka [HR] 0,85,

95% CI 0,73–0,98, $p=0,028$). Denozumab opóźnił czas wystąpienia pierwszego przerzutu do kości (33,2 [95% CI 29,5–38,0] vs 29,5 [22,4–33,1] miesięcy; HR 0,84, 95% CI 0,71–0,98, $p=0,032$). Czas całkowitego przeżycia nie różnił się znacząco pomiędzy grupami (denozumab 43,9 miesiące [95% CI 40,1 — nieokreślony] vs placebo, 44,8 miesiące [40,1 — nieokreślony]; HR 1,01, 95% CI 0,85–1,20, $p=0,91$). Udziały działań niepożądanych i poważnych działań niepożądanych były podobne w obu grupach, oprócz martwicy żuchwy i hipokalcemii. Martwica żuchwy wystąpiła u 33 (5%) chorych leczonych denozumabem, nie obserwowano tego powikłania wśród otrzymujących placebo. Hipokalcemia wystąpiła u 12 (2%) chorych leczonych denozumabem oraz u 2 (< 1%) w grupie otrzymującej placebo.

Wnioski. W niniejszym dużym randomizowanym badaniu wykazano, że leczenie skierowane na mikrośrodowisko kości może opóźnić występowanie przerzutów do kości u chorych na raka gruczołu krokowego.

Everolimus in postmenopausal hormone-receptor-positive advanced breast cancer

Baselga J, Campone M, Piccart M i wsp.
N Engl J Med 2012; 366: 520–529

Oporność na leczenie hormonalne w raku piersi wiąże się z aktywacją przekazywania sygnału komórkowego mTOR (*mammalian target of rapamycin*). We wczesnych badaniach inhibitor mTOR, ewerolimus, dołączony do hormonoterapii, wykazał aktywność przeciwnowotworową.

Metody. W badaniu klinicznym III fazy 724 chorych na zaawansowanego raka piersi z obecnością receptorów hormonalnych, z nawrotem lub progresją choroby, u których wcześniej stosowano niesteroidowe inhibitory aromatazy w leczeniu uzupełniającym lub w leczeniu zaawansowanej choroby (lub w obu wskazaniach), przydzielano losowo (randomizacja 2:1) do leczenia egzemestanem w połączeniu z ewerolimusem lub egzemestanem w połączeniu z placebo. Głównym punktem końcowej oceny był czas do progresji, a dodatkowymi — czas całkowitego przeżycia, udział odpowiedzi oraz bezpieczeństwo leczenia. Wcześniej zaplanowana analiza w trakcie badania została przeprowadzona przez niezależną komisję monitorującą po wystąpieniu 359 zdarzeń związanych z czasem do progresji.

Wyniki. Obie grupy były dobrze zbalansowane pod względem cech klinicznych. Mediana wieku wyniosła 62 lata, 56% chorych miało przerzuty w narządach miękkich, a 84% — nowotwór wrażliwy na hormonoterapię. Poprzednie leczenie zawierało letrozol lub anastrozol (100%), tamoksyfen (48%), fulwestrant (16%) oraz chemioterapię (68%). Najczęstszymi objawami niepożądanymi 3. lub 4. stopnia było zapalenie błon śluzowych jamy ustnej (8% w grupie otrzymującej ewerolimus z egzemestanem w porównaniu

z 1% w grupę leczoną egzemestanem z placebo), niedokrwiłość (6% w porównaniu z < 1%), duszność (4% vs 1%), hiperglikemia (4% vs < 1%), zmęczenie (4% vs 1%) oraz zapalenie płuc (3% vs 0%). W analizie przeprowadzonej w trakcie badania mediana czasu do progresji, oceniana przez badaczy, wyniosła 6,9 miesiący w grupie leczonej ewerolimusem w połączeniu z egzemestanem oraz 2,8 miesiąca w grupie leczonej egzemestanem z placebo (współczynnik ryzyka progresji lub zgonu 0,43; 95% przedział ufności [CI], 0,35 do 0,54; $p < 0,001$), a oceniana centralnie — odpowiednio 10,6 i 4,1 miesiący (współczynnik ryzyka 0,36; 95% CI 0,27 do 0,47; $p < 0,001$).

Wnioski. U chorych na zaawansowanego raka piersi z obecnością receptorów steroidowych, którzy wcześniej byli leczeni niesteroidowymi inhibitorami aromatazy, połączenie Ewerolimusu z tymże inhibitorem aromatazy wydłużyło czas do progresji.

BOLERO-2 *ClinicalTrials.gov number*, NCT00863655.

TFAP2E-DKK4 and chemoresistance in colorectal cancer

Ebert MP, Tänzler M, Balluff B i wsp.

N Engl J Med 2012; 366: 44–53

Chemioterapia wydłuża czas przeżycia chorych na zaawansowanego raka jelita grubego, ale nie określono dotychczas czynników predykcyjnych odpowiedzi na leczenie systemowe. Zaburzenia genetyczne i epigenetyczne w genach kodujących czynnik transkrypcyjny AP-2 *epsilon* (TFAP2E) są częste w nowotworach u ludzi. Gen kodujący *dickkopf homolog 4 protein* (DKK4) jest potencjalnym celem blokowania sygnału komórkowego przekazywanego poprzez TFAP2E i może się wiązać z opornością na chemioterapię. Celem badania była ocena roli TFAP2E i DKK4 jako czynników predykcyjnych odpowiedzi na chemioterapię.

Metody. Oceniono ekspresję, metylację oraz działanie TFAP2E w liniach komórkowych raka jelita grubego oraz u chorych na raka jelita grubego. Badaniu poddano wstępną kohortę 74 chorych, a następnie 4 kohorty chorych (łącznie 220 chorych) otrzymujących chemioterapię lub radiochemioterapię.

Wyniki. Hipermetylację TFAP2E stwierdzono u 38 spośród 74 chorych (51%) we wstępnej kohorcie. Hipermetylacja wiązała się z obniżoną ekspresją TFAP2E w wycinkach z guza pierwotnego lub z przerzutów chorych na raka jelita grubego oraz w liniach komórkowych. Linie komórkowe raka jelita grubego z nadekspresją DKK4 wykazywały oporność na fluorouracyl, ale nie na irynotekan lub oksaliplatynę. W 4 innych kohortach chorych hipermetylacja TFAP2E znamienne wiązała się z brakiem odpowiedzi na chemioterapię ($p < 0,001$). Z kolei prawdopodobieństwo odpowiedzi wśród chorych z hipometylacją było prawie 6 razy większe

niż w całej populacji (całkowity szacowany współczynnik ryzyka 5,74; 95% przedział ufności 3,36 do 9,79). Zaburzenia epigenetyczne TFAP2E były niezależne od mutacji w genach regulatorowych, niestabilności mikrosatelitarnej oraz od innych genów wpływających na metabolizm fluorouracylu.

Wnioski. Hipermetylacja TFAP2E wiązała się z brakiem odpowiedzi na chemioterapię u chorych na raka jelita grubego. Badania czynnościowe potwierdzają, że DKK4 wpływa na TFAP2E-zależną oporność na chemioterapię. U chorych na raka grubego z hipermetylacją TFAP2E, leczenie celowane wpływające na DKK4 może stworzyć możliwość ominięcia oporności związanej z TFAP2E.

Bevacizumab added to neoadjuvant chemotherapy for breast cancer

Bear HD, Tang G, Rastogi P i wsp.

N Engl J Med 2012; 366: 310–320

Wykazano, że dołączenie bewacyzumabu oraz antymetabolitów — kapecytabiny i gemcytabiny do taksanów poprawia wyniki leczenia chorych na przerzutowego raka piersi. Głównym celem badania była ocena wpływu dołączenia do indukcyjnej chemioterapii z udziałem docetakselu kapecytabiny lub gemcytabiny, a następnie doksorubicyny i cyklofosfamidu. W tym schemacie starano się ocenić wzrost patologicznych odpowiedzi w tkance gruczołu piersiowego, niewykazującego ekspresji receptora HER2 oraz sprawdzić, czy dodanie bewacyzumabu do tych schematów chemioterapii zwiększyłoby udział całkowitych odpowiedzi patologicznych.

Metody. 1206 chorych przydzielano losowo do 4 cykli indukcyjnej chemioterapii z udziałem docetakselu (100 mg/m², dzień 1), docetakselu (75 mg/m², dzień 1) z kapecytabiną (825 mg/m², 2 razy/dobę w dniach 1–14 cyklu) lub docetakselu (75 mg/m², dzień 1) w skojarzeniu z kapecytabiną (1000 mg/m², dzień 1 i 8). Następnie w każdej z grup stosowano 4 cykle doksorubicyny z cyklofosfamidem. Chorych przydzielano także losowo do leczenia bewacyzumabem (15 mg/kg mc), podawanego z 6 pierwszymi cyklami chemioterapii, lub leczenia bez udziału bewacyzumabu.

Wyniki. Dołączenie kapecytabiny lub gemcytabiny do docetakselu nie zwiększyło znamienne odsetka całkowitych odpowiedzi patologicznych (29,7% i 31,8% vs 32,7%; $p = 0,69$) w porównaniu do leczenia wyłącznie docetakselem. Zastosowanie kapecytabiny lub gemcytabiny wiązało się z nasileniem działań niepożądanych, głównie zespołem ręka-stopa, zapaleniem błon śluzowych jamy ustnej oraz neutropenią. Dołączenie bewacyzumabu znamienne zwiększyło udział całkowitych odpowiedzi patologicznych (28,2% bez bewacyzumabu vs 34,5% w grupie z bewacyzumabem, $p = 0,02$). Wpływ bewacyzumabu na udział całkowitych odpowiedzi patologicznych różnił się w analizowanych pod-

grupach w zależności od stanu receptorów steroidowych. Zastosowanie bewacyzumabu zwiększało ryzyko wystąpienia nadciśnienia tętniczego, skurczowej niewydolności lewej komory serca, zespołu ręka-stopa oraz zapalenia błony śluzowej jamy ustnej.

Wnioski. Dołączenie bewacyzumabu do indukcyjnej chemioterapii znacząco zwiększyło udział całkowitych odpowiedzi patologicznych, stanowiących pierwotny punkt końcowy niniejszego badania.

Neoadjuvant chemotherapy and bevacizumab for HER2-negative breast cancer

von Minckwitz G, Eidtmann H, Rezai M i wsp.
N Engl J Med 2012; 366: 299–309

Bewacyzumab, monoklonalne przeciwciało przeciwko naczyniowemu śródbłonkowemu czynnikowi wzrostu typu A, wykazał kliniczną skuteczność w grupie chorych na rozlanego raka piersi bez ekspresji HER2. Badano skuteczność, mierzoną udziałem całkowitych odpowiedzi patologicznych (nieobecność komponentu inwazyjnego i wewnątrzprzewodowego w obrębie gruczołu piersiowego oraz pachowych węzłów chłonnych), a także bezpieczeństwo dołączenia bewacyzumabu do indukcyjnej chemioterapii u chorych na wczesnego raka piersi.

Metody. 1948 chorych z guzem o medianie 40 mm w badaniu palpacyjnym przydzielano losowo do schematu indukcyjnej chemioterapii, zawierającej epirubicynę i cyklofosfamid, a następnie docetakselu w połączeniu z bewacyzumabem lub wyłącznie docetakselu. Do badania kwalifikowano wcześniej nieleczone chore na raka piersi bez ekspresji HER2, z dużą średnicą guza, bez ekspresji receptorów steroidowych lub z ekspresją receptorów steroidowych z obecnością wyczuwalnych palpacyjnie węzłów chłonnych, lub z dodatnim wynikiem biopsji węzła wartowniczego, a także bez podwyższonego ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych oraz krwawień.

Wyniki. Udział całkowitych odpowiedzi patologicznych po zastosowaniu epirubicyny, cyklofosfamidu oraz docetakselu wyniósł 14,9%, zaś po zastosowaniu epirubicyny, cyklofosfamidu, a następnie docetakselu w skojarzeniu z bewacyzumabem — 18,4%. (iloraz szans po dodaniu bewacyzumabu 1,29; 95% przedział ufności, 1,02 do 1,65; $p = 0,04$); udziały całkowitych odpowiedzi patologicznych wyniosły odpowiednio 27,9% i 39,3% w grupie 663 chorych z potrójnie-ujemnym rakiem piersi ($p = 0,003$) oraz 7,8% i 7,7% w grupie 1 262 chorych z ekspresją receptorów steroidowych ($p = 1,00$). Zabiegi oszczędzające pierś były możliwe u 66,5% chorych z obu grup. Dodanie bewacyzumabu do indukcyjnej chemioterapii było związane z większym ryzykiem działań niepożądanych w stopniu 3. i 4. (gorączka neutropeniczna, zapalenie błon śluzowych jamy ustnej, zespół

ręka-stopa, zakażenia i nadciśnienie tętnicze), ale częstość chirurgicznych powikłań była zbliżona w obu grupach.

Wnioski. Dołączenie bewacyzumabu do indukcyjnej chemioterapii znacząco zwiększyło udział całkowitych odpowiedzi patologicznych w grupie chorych na wczesnego raka piersi bez ekspresji HER2. Skuteczność była ograniczona głównie do chorych na potrójnie ujemnego raka piersi, u których całkowita odpowiedź patologiczna jest uznawana za korzystny czynnik rokowniczy.

ABVD alone versus radiation-based therapy in limited-stage Hodgkin's lymphoma

Meyer RM, Gospodarowicz MK, Connors JM i wsp.
N Engl J Med 2012; 366: 399–408

Zastosowanie chemioterapii w połączeniu z radioterapią jest skuteczną metodą leczenia 90% chorych na chłoniaka Hodgkina w stopniu IA lub IIA bez dużej masy guza, ale wiąże się ze zgonami stanowiącymi późne powikłania leczenia. Zastosowanie wyłącznej chemioterapii może wydłużyć czas przeżycia chorych, ponieważ związane jest z mniejszym ryzykiem wystąpienia późnego zgonu.

Metody. 405 wcześniej nieleczonych chorych na chłoniaka Hodgkina w stopniu IA lub IIA, przydzielano losowo do wyłącznej chemioterapii ABVD (doksorubicyna, bleomycyna, winblastyna, dakarbazyna) lub do subtotalnego napromieniania obszarów węzłowych w połączeniu z ABVD lub bez udziału chemioterapii. W grupie wyłącznej chemioterapii zarówno chorzy z korzystnymi, jak i niekorzystnymi czynnikami ryzyka otrzymywali 4–6 cykli ABVD. W grupie chorych przydzielonych do subtotalnego napromieniania obszarów węzłowych, chorych z korzystnymi czynnikami ryzyka poddano wyłącznie radioterapii, a chorzy z niekorzystnymi czynnikami otrzymali dodatkowo 2 cykle ABVD. Pierwotnym punktem końcowej oceny był udział 12-letnich przeżyć.

Wyniki. Mediana czasu obserwacji wyniosła 11,3 lat. Po 12 latach udział całkowitych przeżyć w grupie leczonej wyłącznie ABVD wyniósł 94% w porównaniu do 87% w grupie poddanej subtotalnemu napromienianiu obszarów węzłowych (współczynnik ryzyka zgonu po zastosowaniu wyłącznie ABVD 0,50; 95% przedział ufności [CI], 0,25 do 0,99; $p = 0,04$). Udziały przeżyć do progresji wyniosły w obu grupach odpowiednio 87% i 92% (współczynnik ryzyka progresji choroby 1,91; 95% CI, 0,99 do 3,69; $p = 0,05$); a udziały przeżyć wolnych od zdarzeń — odpowiednio 85% i 80% (współczynnik ryzyka zdarzenia 0,88; 95% CI, 0,54 do 1,43; $p = 0,60$). W grupie poddanej wyłącznej chemioterapii wystąpiło 6 zgonów z powodu chłoniaka Hodgkina lub wczesnych powikłań leczenia oraz 6 zgonów z innych przyczyn. W grupie poddanej radioterapii 4 zgony związane były z chorobą podstawową lub wczesnymi powikłaniami leczenia, a 20 wynikało z innych przyczyn.

Wnioski. W grupie chorych na chłoniaka Hodgkina zastosowanie wyłącznej chemioterapii według schematu ABVD w porównaniu do leczenia z udziałem subtotalnego napromieniania obszarów węzłowych związane było z wyższymi udziałami całkowitych przeżyć, co wynikało z niższego odsetka zgonów z innych przyczyn.

Semuloparin for thromboprophylaxis in patients receiving chemotherapy for cancer

Agnelli G, George DJ, Kakkar AK i wsp.
N Engl J Med 2012; 366: 601–609

Chorzy poddawani chemioterapii mają zwiększone ryzyko żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej. Istnieją jedynie ograniczone dowody klinicznej skuteczności profilaktyki przeciwzakrzepowej.

Metody. W podwójnie zaślepionym wieloośrodkowym badaniu oceniano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania heparyny o bardzo niskiej masie cząsteczkowej, tzn. preparatem semuloparyny u chorych poddawanych chemioterapii. Pacjentów rozpoczynających chemioterapię z powodu rozsialego lub miejscowo-zaawansowanego łeżego nowotworu przydzielano losowo do leczenia semuloparyną (podawaną podskórnie w jednorazowej dawce dobowej 20 mg) lub placebo — do momentu zmiany schematu chemioterapii. Pierwotnym wskaźnikiem skuteczności było wystąpienie objawowej zakrzepicy żył gębokich, nieletalnej zatorowości płucnej oraz zgonu związanego z żylną chorobą zakrzepowo-zatorową. Głównym wykładnikiem bezpieczeństwa stosowania heparyny było wystąpienie klinicznie istotnego krwawienia.

Wyniki. Mediana czasu leczenia wyniosła 3,5 miesiąca. Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa wystąpiła u 20 spośród 1608 chorych (1,2%) otrzymujących semuloparynę w porównaniu z 55 chorymi spośród 1 604 (3,4%) w grupie placebo (współczynnik ryzyka, 0,36; 95% przedział ufności [CI], 0,21 do 0,60; $p < 0,001$). Skuteczność leczenia nie była zależna od rodzaju nowotworu, stopnia klinicznego zaawansowania i wyjściowego ryzyka żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej. Klinicznie istotne krwawienie wystąpiło u 2,8% chorych w grupie otrzymującej semuloparynę oraz u 2% w grupie placebo (współczynnik ryzyka, 1,40; 95% CI, 0,89 do 2,21). Nasilone krwawienie wystąpiło u 19 chorych spośród 1589 chorych (1,2%) otrzymujących semuloparynę i 18 spośród 1 583 chorych (1,1%) w grupie placebo (współczynnik ryzyka, 1,05; 95% CI, 0,55 do 1,99). Częstość występowania wszystkich pozostałych działań niepożądanych była zbliżona w obu grupach.

Wnioski. Semuloparyna zmniejsza częstość występowania zdarzeń zakrzepowo-zatorowych u chorych poddawanych chemioterapii, nie zwiększając znacząco ryzyka nasilonego krwawienia.

Pertuzumab plus Trastuzumab plus Docetaxel for Metastatic Breast Cancer

Baselga J, Cortes J, Kim SB i wsp.
N Engl J Med 2012; 366: 109–119

Zastosowanie humanizowanego monoklonalnego przeciwciała przeciwko receptorowi ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu (HER2) poprawia wyniki leczenia chorych na HER2-dodatniego rozsialego raka piersi, jednak w większości przypadków zaawansowanej choroby dochodzi do progresji. Pertuzumab, humanizowane monoklonalne przeciwciała przeciwko HER2, hamuje dimeryzację tego receptora, działając komplementarnie do trastuzumabu. W badaniach II fazy, w grupie chorych na HER2-dodatniego raka piersi wykazano obiecującą aktywność i akceptowalny profil bezpieczeństwa skojarzonego leczenia obydwoma przeciwciałami.

Metody. 808 chorych na HER2-dodatniego rozsialego raka piersi przydzielano losowo do placebo skojarzonego z trastuzumabem i docetakselem (grupa kontrolna) lub pertuzumabu skojarzonego z trastuzumabem i docetakselem (grupa badana) w pierwszej linii leczenia, kontynuowanej do progresji lub nieakceptowanej toksyczności. Pierwotnym wskaźnikiem końcowej oceny był niezależnie oszacowany czas do progresji, a wtórnymi — czas całkowitego przeżycia, czas do progresji oszacowany przez badacza, udział obiektywnych odpowiedzi oraz bezpieczeństwo leczenia.

Wyniki. Mediana czasu do progresji wyniosła 12,4 miesiącami w grupie kontrolnej, w porównaniu z 18,5 miesiącami w grupie chorych otrzymujących pertuzumab (współczynnik ryzyka progresji lub zgonu 0,62; 95% przedział ufności, 0,51 do 0,75; $p < 0,001$). Pośrednia analiza czasu całkowitego przeżycia wykazała trend w kierunku jego wydłużenia w grupie otrzymującej pertuzumab z trastuzumabem i docetakselem. Profil bezpieczeństwa był zbliżony w obu grupach. Nie wykazano zwiększenia ryzyka skurczowej dysfunkcji lewej komory. Gorączka neutropeniczna lub biegunka w stopniu nasilenia ≥ 3 występowała częściej w grupie leczonej pertuzumabem.

Wnioski. Zastosowanie pertuzumabu z trastuzumabem oraz docetakselem w pierwszej linii leczenia u chorych na HER2-dodatniego rozsialego raka piersi znamienne wydłużyło czas do progresji w porównaniu do placebo skojarzonego z trastuzumabem i docetakselem, bez zwiększania ryzyka kardiotoxyczności.

Opracowali:

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