

### **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  $100 \text{ mg/m}^2$  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 zaślepione 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 tłuszczakomięsak 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 dakarbazynę dożylnie (1000 mg /m<sup>2</sup>), lub paklitaksel (175 mg/m<sup>2</sup>) 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 wyniósł 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/m<sup>2</sup> w dniach od 2 do 4), doksorubicyną (40 mg/m<sup>2</sup> w dniu 1) oraz cisplatiną (40 mg/m<sup>2</sup> 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 miesiący 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 miesiący; 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 znamienych różnic w czasie całkowitego przeżycia.

### Preoperative chemoradiotherapy for esophageal or junctional cancer

van Hagen P, Hulshof M, 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/m<sup>2</sup>) 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 „odsłepiono” w 2009 r., gdy planowa analiza przeprowadzona w trakcie badania wykazała znamienne wydłużenie czasu do progresji w grupie leczonej lenalidomidem. Do czasu odsłepienia 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 wielośrodkowym 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 ( $\geq 65$ . 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/m<sup>2</sup> 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  $\geq 2$ ) 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 znamienne 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 8×B[esc]), 6 cykli BEACOPP (schemat z eskalacją dawki; grupa 6×B[esc]) lub 8 cykli BEACOPP(14; grupa 8×B[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 8×B(esc), 711 z grupy 6×B(esc) i 710 z grupy 8×B(14). Niewystąpienie niepowodzenia leczenia było sekwencyjnie równoważne (*non-inferior*) dla grup 6×B(esc) i 8×B(14) w porównaniu z grupą 8×B(esc). 5-letni udział niewystąpienia niepowodzenia leczenia wyniósł 84,4% (97,5% CI 81,0–87,7) dla grupy 8×B(esc), 89,3% (86,5–92,1) dla grupy 6×B(esc) i 85,4% (82,1–88,7) dla grupy 8×B(14; 97,5% CI dla różnicy pomiędzy 6×B[esc] i 8×B[esc] wyniósł 0,5–9,3). Udział całkowitych przeżyć wyniósł odpowiednio: 91,9%, 95,3% i 94,5%, i był znamienne wyższy w grupie 6×B(esc) w porównaniu z grupą 8×B(esc; 97,5% CI 0,2–6,5). W grupie 8×B(esc) obserwowano wyższą umieralność (7,5%) w porównaniu z grupą 6×B(esc; 4,6%) i grupą 8×B(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 doбором 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, nieznamienne 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 doszczętniej resekcji. Podanie najmniejszej możliwej ilości radiojodu może poprawić wyniki leczenia.

**Metody.** W badaniu klinicznym III fazy z losowym doбором 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  $\geq 18$  lat; po całkowitej tyroidektomii z powodu zróżnicowanego raka tarczycy, w stopniu zaawansowania potwierdzonym badaniem patologicznym: pT1 (średnica guza  $\leq 1$  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  $\pm 10$  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  $\geq 3$  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**