

Low-intensity therapy in adults with Burkitt's lymphoma

Dunleavy K, Pittaluga S, Shovlin M i wsp.

N Engl J Med 2013; 369: 1915–1925

Chłoniak Burkitta należy do agresywnych chłoniaków B-komórkowych. Występuje u dzieci i dorosłych, jest często wyleczalny po zastosowaniu intensywnej i toksycznej chemioterapii. Obecnie stosowane leczenie jest mniej skuteczne i ma więcej poważnych działań niepożądanych u dorosłych oraz u chorych z obniżoną odpornością niż u dzieci.

Metody. U chorych na chłoniaka Burkitta oceniono pierwszorazowe leczenie o niskiej intensywności: etopozyd, doksorubicyna, cyklofosfamid, winkrystyna, prednizon i rytuksymab (EPOCH-R). Oceniano dwa schematy EPOCH-R: standardowy z dostosowywaniem dawki u chorych bez obecności zakażenia HIV (grupa DA-EPOCH-R) oraz skrócony — schemat z niższą dawką leków cytostatycznych i z podwójną dawką rytuksymabu u chorych z obecnością wirusa HIV (grupa SC-EPOCH-RR).

Wyniki. Leczenie otrzymało 30 niewyselekcjonowanych chorych: 19 w grupie DA-EPOCH-R i 11 w grupie SC-EPOCH-RR. Mediana wieku wszystkich chorych: wyniosła 33 lata, a 40% chorych miało ≥ 40 lat; 73% chorych było w grupie średniego ryzyka, a 10% — wysokiego ryzyka. Główne objawy niepożądane — gorączka i neutropenia — obserwowano podczas 22% cykli DA-EPOCH-R oraz 10% cykli SC-EPOCH-RR. Zespół lizy guza wystąpił u jednego chorego; nie było zgonów związanych z leczeniem. Mediana kumulacyjnych dawek doksorubicyny z etopozydem oraz cyklofosfamidu podawanych w grupie SC-EPOCH-RR była niższa odpowiednio o 47% i 57% w porównaniu z grupą DA-EPOCH-R. Po medianie czasu obserwacji 86 miesięcy w grupie DA-EPOCH-R oraz 73 miesięcy w grupie SC-EPOCH-RR udziały przeżyć do progresji oraz całkowitych przeżyć wyniosły odpowiednio 95% oraz 100% w grupie DA-EPOCH-R oraz 100% i 90% w grupie SC-EPOCH-RR. Żaden z chorych nie zmarł z powodu chłoniaka Burkitta.

Wnioski. W niekontrolowanym prospektywnym badaniu schemat EPOCH-R o niższej intensywności był skuteczny u chorych na chłoniaka Burkitta z obniżoną odpornością.

Autologous transplantation as consolidation for aggressive non-Hodgkin's lymphoma

Stiff PJ, Unger JM, Cook JR i wsp.

N Engl J Med 2013; 369: 1681–1690

Skuteczność autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych podczas pierwszej remisji chorych na agresywnego rozlanego chłoniaka nieziarnicznego z grupy średnio-wysokiego lub wysokiego ryzyka wg międzynarodowego indeksu rokowniczego (*International Prognostic Index*) pozostaje kontrowersyjna i nie była oceniana w erze leczenia rytuksymabem.

Metody. 397 chorych z grupy średniowysokiego oraz wysokiego ryzyka (wg klasyfikacji uwzględniającej wiek) leczono 5 cyklami cyklofosfamidu, doksorubicyny, winkrystyny i prednizonu (CHOP) lub CHOP w połączeniu z rytuksymabem. Chorych z odpowiedzią przedzielano losowo do 3 dodatkowych cykli indukcyjnej chemioterapii (grupa kontrolna) lub do jednego dodatkowego cyklu indukcyjnej chemioterapii, a następnie do autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych (grupa przeszczepiana). Głównym punktem końcowej oceny był udział 2-letnich przeżyć do progresji oraz całkowitych przeżyć.

Wyniki. Spośród 370 chorych z odpowiedzią po leczeniu indukcyjnym 253 przydzielono losowo do grupy poddanej przeszczepieniu (125) lub do grupy kontrolnej (128). U 46 chorych z grupy poddanej przeszczepieniu oraz u 68 z grupy kontrolnej doszło do progresji choroby lub zgonu, udziały 2-letnich przeżyć do progresji wyniosły odpowiednio 69% i 55% (współczynnik ryzyka 1,72; 95% przedział ufności [CI], 1,18 do 2,51; $p = 0,005$). 37 chorych w grupie poddanej przeszczepieniu oraz 47 w grupie kontrolnej zmarło, udziały 2-letnich całkowitych przeżyć wyniosły odpowiednio 74% i 71% (współczynnik ryzyka 1,26; 95% CI 0,82 do 1,94; $p = 0,30$). Wyniki leczenia różniły się pomiędzy grupami ryzyka zarówno pod względem czasu do progresji ($p = 0,04$), jak i czasu całkowitego przeżycia ($p = 0,01$). Wśród chorych z grupy wysokiego ryzyka udział 2-letnich całkowitych przeżyć wyniósł 82% w grupie poddanej przeszczepieniu oraz 64% w grupie kontrolnej.

Wnioski. Wczesne autologiczne przeszczepienie komórek macierzystych wydłużyło czas do progresji chorych z grupy średniowysokiego lub wysokiego ryzyka z odpowiedzią na leczenie indukcyjne. Czas całkowitego przeżycia po przeszczepieniu nie był dłuższy, najpewniej z powodu stosowanego ratunkowego przeszczepienia.

Increased survival in pancreatic cancer with nab-paclitaxel plus gemcitabine

Von Hoff DD, Ervin T, Arena FP i wsp.

N Engl J Med 2013; 369: 1691–1703

W badaniach klinicznych I i II fazy stwierdzono znamiennej aktywność paklitakselu związanego z albuminą (nab-paklitaksel) w połączeniu z gemcytabiną w leczeniu chorych na zaawansowanego raka trzustki. U chorych na rozszianego raka trzustki przeprowadzono badanie kliniczne III fazy w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa tego schematu w porównaniu z wyłączonej gemcytabiną.

Metody. Chorych w stanie sprawności ≥ 70 w skali Karnofskiego przydzielano losowo do leczenia nab-paklitaksellem (125 mg/m²) i gemcytabiną (1000 mg/m²) w dniach 1., 8. i 15. co 4 tygodnie lub do leczenia wyłącznie gemcytabiną (1000 mg/m²) podawaną co tydzień przez 7 z 8 tygodni (cykl 1.), a następnie w dniach 1., 8. i 15. co 4 tygodnie (cykl 2. i kolejne). Chorzy byli leczeni do progresji. Głównym punktem końcowej oceny był czas całkowitego przeżycia, a dodatkowymi — czas do progresji oraz udział odpowiedzi.

Wyniki. 861 chorych przydzielono losowo do leczenia nab-paklitaksellem w połączeniu z gemcytabiną (431 chorych) lub gemcytabiną (430 chorych). Mediana całkowitego czasu przeżycia wyniosła 8,5 miesiąca w grupie leczonej nab-paklitaksellem z gemcytabiną w porównaniu z 6,7 miesiąca w grupie leczonej wyłącznie gemcytabiną (współczynnik ryzyka zgonu 0,72; 95% przedział ufności [CI] 0,62 do 0,83; $p < 0,001$). Udział rocznych przeżyć wyniósł 35% w grupie leczonej nab-paklitaksellem w połączeniu z gemcytabiną w porównaniu z 22% w grupie leczonej wyłącznie gemcytabiną, a 2-letnich — odpowiednio 9% i 4%. Mediana czasu do progresji wyniosła 5,5 miesiąca w grupie leczonej nab-paklitaksellem z gemcytabiną w porównaniu z 3,7 miesiąca w grupie leczonej wyłącznie gemcytabiną (współczynnik ryzyka progresji lub zgonu 0,69; 95% CI 0,58 do 0,82; $p < 0,001$); udział odpowiedzi ocenianych przez niezależną komisję wyniósł odpowiednio 23% w porównaniu z 7% ($p < 0,001$). Najczęstszym działaniem niepożądanym w stopniu ≥ 3 była neutropenia (38% w grupie leczonej nab-paklitaksellem z gemcytabiną w porównaniu z 27% wśród leczonych gemcytabiną), zmęczenie (17% w porównaniu z 7%) oraz neuropatia (17% w porównaniu z 1%). Udział gorączek neutropenicznych wyniósł odpowiednio 3% oraz 1%. W grupie leczonej nab-paklitaksellem z gemcytabiną nasilenie neuropatii w stopniu ≥ 3 zmniejszyło się do stopnia ≤ 1 po medianie 29 dni.

Wnioski. U chorych na rozszianego gruczolakoraka trzustki zastosowanie nab-paklitakselu z gemcytabiną znamienne wydłużyło czas całkowitego przeżycia i czas do progresji oraz zwiększyło udział odpowiedzi, przy większym udziale obwodowych neuropatii i mielosupresji.

A phase 2 trial of ponatinib in Philadelphia chromosome-positive leukemias

Cortes JE, Kim DW, Pinilla-Ibarz J i wsp.

N Engl J Med 2013; 369: 1783–1796

Ponatinib jest silnym doustnym inhibitorem niezmutowanej lub zmutowanej kinazy tyrozynowej BCR-ABL, w tym odpornej na leczenie inhibitorem kinazy tyrozynowej BCR-ABL z mutacją treoniny do izoleucyny w pozycji 315 (T315I). Przeprowadzono badanie II fazy oceniające skuteczność ponatinibu w leczeniu chorych na przewlekłą białaczkę szpikową (CML) lub ostrą białaczkę limfoblastyczną z obecnością chromosomu *Philadelphia* (*Ph-positive* ALL).

Metody. Do badania włączono 449 chorych na CML lub *Ph-positive* ALL po wielu liniach leczenia, z opornością lub nieakceptowalną toksycznością po leczeniu dazatynibem lub nilotynibem lub z mutacją BCR-ABL T315I. Ponatinib podawano we wstępnej dawce 45 mg dziennie. Mediana czasu obserwacji wyniosła 15 miesięcy.

Wyniki. Spośród 267 chorych w przewlekłej fazie CML u 56% uzyskano dużą odpowiedź cytogenetyczną (51% chorych z opornością lub nieakceptowalną toksycznością po leczeniu dazatynibem lub nilotynibem oraz 70% chorych z mutacją T315I), u 46% całkowitą odpowiedź cytogenetyczną (odpowiednio 40% i 66% w obu podgrupach), a u 34% dużą odpowiedź molekularną (odpowiednio 27% i 56% w obu podgrupach). Długotrwałe odpowiedzi obserwowano niezależnie od wyjściowego stanu domeny kinazy BCR-ABL; szacowany udział dużych odpowiedzi cytogenetycznych trwających przynajmniej 12 miesięcy wyniósł 91%. Nie stwierdzono pojedynczej mutacji BCR-ABL związanej z opornością na ponatinib. Spośród 83 chorych w przyspieszonej fazie CML u 55% uzyskano dużą odpowiedź hematologiczną, a u 39% — dużą odpowiedź cytogenetyczną. Spośród 62 chorych w blastycznej fazie CML u 31% uzyskano dużą odpowiedź hematologiczną, a u 23% dużą odpowiedź cytogenetyczną. Spośród 32 chorych na *Ph-positive* ALL u 41% uzyskano dużą odpowiedź hematologiczną, a u 47% dużą odpowiedź cytogenetyczną. Częstymi działaniami niepożądanymi były: małopłytkowość (37% chorych), wysypka (34%), suchość skóry (32%) oraz ból brzucha (22%). Poważne zdarzenia związane z zatorowością obserwowano u 9% chorych, 3% z nich uznano za związane z leczeniem. U 12% chorych przerwano leczenie z powodu działań niepożądanych.

Wnioski. Ponatinib ma znamiennej aktywność przeciwbiałaczkową, niezależnie od stopnia choroby ani stanu mutacji.

Algorithm-based management of patients with gastrointestinal symptoms in patients after pelvic radiation treatment (ORBIT): a randomised controlled trial

Andreyev HJ, Benton BE, Lalji A i wsp.

Lancet 2013; 382: 2084–2092

Przewlekłe objawy ze strony przewodu pokarmowego po radioterapii w obszarze miednicy są częste, mają podłoże wieloczynnikowe i pogarszają jakość życia chorych. Oceniłono, czy takim chorym można pomóc, stosując leczenie wg ustalonych algorytmów oraz czy wyniki leczenia różnią się w zależności od tego, czy jest ono prowadzone przez pielęgniarkę czy gastroenterologa.

Metody. Do trzyramiennego kontrolowanego badania z randomizacją włączano chorych (≥ 18 lat) z ośrodków w Londynie z objawami ze strony przewodu pokarmowego, przetrwałymi 6 miesięcy po zakończeniu radioterapii w obszarze miednicy. Chorych przydzielano losowo do jednej z 3 grup (1:1:1; stratyfikacja w zależności od rozpoznania [nowotwór urologiczny, ginekologiczny, przewodu pokarmowego], stopnia dysfunkcji jelita grubego [wynik IBDQ-B < 60 w porównaniu z 60–70]): zwykła opieka (szczegółowa ulotka), leczenie prowadzone wg algorytmu przez gastroenterologa lub pielęgniarkę. Pierwotnym punktem końcowej oceny były zmiany w *Inflammatory Bowel Disease Questionnaire-Bowel* (IBDQ-B) po 6 miesiącach, oceniane zgodnie z intencją leczenia.

Wyniki. Od 26 listopada 2007 do 12 grudnia 2011 roku 218 chorych przydzielono losowo do leczenia, w tym: 80 do grupy prowadzonej przez pielęgniarkę, 70 do grupy prowadzonej przez gastroenterologa oraz 68 do standardowej opieki przy użyciu ulotki. Większość chorych wg wyjściowego wyniku IBDQ-B miała objawy nasilone w stopniu od średnich — do ciężkich. Średnia różnica w wyniku IBDQ-B pomiędzy opieką pielęgniarską a ulotką — wyniosła 4,12 (95% CI 0,04–8,19; $p = 0,04$), a pomiędzy opieką gastroenterologiczną a ulotką 5,47 (1,14–9,81; $p = 0,01$). Wyniki leczenia prowadzonego przez pielęgniarki nie były gorsze od leczenia prowadzonego przez gastroenterologów (średnia różnica 1,36 jednostronny 95% CI — 1,48).

Wnioski. Chorzy, którym oferowano ukierunkowaną opiekę opartą na szczegółowym klinicznym algorytmie, odczuwali poprawę w odniesieniu do działań niepożądanych po radioterapii związanych z przewodem pokarmowym w porównaniu ze standardową opieką. Wyniki badania wskazują, że u większości chorych leczenie wg algorytmu może być prowadzone przez wyszkolone pielęgniarki.

Oral contraceptives and risk of ovarian cancer and breast cancer among high-risk women: a systematic review and meta-analysis

Moormann P, Haverilesky L, Gierisch J i wsp.

J Clin Oncol 2013; 31: 4488–4495

Celem analizy było oszacowanie ryzyka wystąpienia nowotworów jajnika i piersi związanego ze stosowaniem doustnych środków antykoncepcyjnych wśród kobiet z grupy podwyższonego ryzyka — nosicielek mutacji *BRCA1/2* lub obciążonych wywiadem rodzinnym.

Metody. Do analizy włączono badania opublikowane w latach 2000–2012 w *PubMed*, *Embase*, *Cochrane Database of Systematic Reviews* i *ClinicalTrials.gov*, oceniające wpływ stosowania doustnych środków antykoncepcyjnych na wystąpienie nowotworu jajnika i piersi u nosicielek mutacji *BRCA1/2* lub kobiet obciążonych wywiadem rodzinnym.

Wyniki. Spośród 6476 badań wyodrębniono 6 oceniających ryzyko wystąpienia nowotworu jajnika u nosicielek mutacji *BRCA1/2* oraz 8 oceniających ryzyko wystąpienia raka piersi w tej grupie. W metaanalizie wykazano odwrotną zależność pomiędzy stosowaniem doustnej antykoncepcji a ryzykiem wystąpienia nowotworu jajnika u nosicielek mutacji *BRCA1/2* (iloraz szans [OR] 0,58; 95% CI 0,46 do 0,73) oraz nieznamienny związek z ryzykiem wystąpienia raka piersi (OR 1,21; 95% CI 0,93 do 1,58). Wyniki oddzielnych analiz nosicielek mutacji *BRCA1* i *BRCA2* były podobne. Dane okazały się niewystarczające dla przeprowadzenia metaanalizy wpływu rozpoczęcia oraz czasu stosowania doustnej antykoncepcji na ryzyko wystąpienia powyższych nowotworów. W 4 badaniach oceniano ryzyko wystąpienia nowotworu jajnika, a w 3 — raka piersi w grupie kobiet z obciążonym wywiadem rodzinnym. Znamienne różnice pomiędzy badaniami uniemożliwiły jednak włączenie danych do metaanalizy i sformułowanie ostatecznych wniosków.

Wnioski. Przedstawione dane sugerują, że zależność pomiędzy stosowaniem doustnej antykoncepcji a wystąpieniem nowotworów jajnika i piersi wśród nosicielek mutacji *BRCA1* lub *BRCA2* jest podobna do tej w ogólnej populacji.

Interim cosmetic and toxicity results from RAPID: a randomized trial of accelerated partial breast irradiation using three-dimensional conformal external beam radiation therapy

Olivetto I, Whelan T, Parpia S i wsp.

J Clin Oncol 2013; 31: 4038–4045

Przedstawiono wstępne wyniki (ocenę toksyczności oraz efektu estetycznego) wieloośrodkowego badania z losowym doбором chorych porównującego przyspieszone napromienianie części piersi (APBI) techniką trójwymiarowej

konformalnej teleradioterapii (3D-CRT) z napromienianiem całej piersi (WBI).

Metody. Chore (> 40 lat) na inwazyjnego lub przedinwazyjnego raka piersi o średnicy ≤ 3 cm po oszczędzającym zabiegu przydzielano losowo do przyspieszonego napromieniania części piersi (38,5 Gy w 10 frakcjach, 2 razy dziennie) lub do napromieniania całej piersi (42,5 Gy w 16 lub 50 Gy w 25 frakcjach \pm dodatkowanie w obszarze łoży po guzie [boost]). Pierwotnym punktem końcowej oceny był miejscowy nawrót w tej samej piersi (IBTR), a wtórnymi — efekt estetyczny oraz toksyczność leczenia. Przedstawiono wstępną ocenę efektu estetycznego zastosowanego leczenia. Odnotowano zbyt mało nawrotów miejscowych (IBTR), aby przeprowadzić wiarygodną analizę skuteczności leczenia.

Wyniki. W latach 2006–2011 do przyspieszonego napromieniania części piersi lub napromieniania całej piersi przydzielono losowo 2135 chorych. Mediana czasu obserwacji wyniosła 36 miesięcy. Po 3 latach efekt estetyczny był gorszy w grupie chorych poddanych przyspieszonemu napromienianiu piersi w porównaniu z chorymi, które poddano napromienianiu całej piersi, zarówno w ocenie przeszkolonych pielęgniarek (29% vs 17%; $p < 0,001$), chorych (26% vs 18%; $p = 0,0022$), jak i lekarzy (35% vs 17%; $p < 0,001$). Niepożądane działania w 3. stopniu nasilenia były rzadko obserwowane w obu ramionach badania (1,4% vs 0%), ale działania niepożądane w 1. i 2. stopniu nasilenia występowały częściej w grupie chorych poddanych przyspieszonemu częściowemu napromienianiu piersi ($p < 0,001$).

Wnioski. Zastosowanie przyspieszonego napromieniania części piersi wiązało się z gorszym efektem estetycznym oraz wystąpieniem późnych działań niepożądanych radioterapii w porównaniu ze standardowym napromienianiem całej piersi. Nie zaleca się stosowania przyspieszonego częściowego napromieniania piersi poza badaniami klinicznymi z grupą kontrolną.

Cancer risk among children born after assisted conception

Williams C, Bunch K, Stiller C i wsp.
N Engl J Med 2013; 369: 1819–1827

Potrzebne są aktualne dane dotyczące częstości występowania nowotworów wśród dzieci poczętych z zastosowaniem technik wspomaganego zapłodnienia.

Metody. Powiązano dane dzieci poczętych z zastosowaniem technik wspomaganego zapłodnienia (bez udziału dawcy) w Wielkiej Brytanii w latach 1992–2008 z danymi z rejestru *United Kingdom National Registry of Childhood Tumours* w celu określenia liczby dzieci, które zachorowały na nowotwór przed 15. rokiem życia. Porównano częstość występowania nowotworów w opisanej grupie z częstością występowania w tym samym okresie w ogólnej brytyj-

skiej populacji, uwzględniając płeć dziecka, wiek podczas rozpoznania, urodzeniową masę ciała, pojedynczy lub mnogi poród, wiek rodziców, zastosowaną metodę wspomaganego zapłodnienia oraz przyczynę niepłodności rodziców.

Wyniki. Oceniano dane 106 013 dzieci poczętych z zastosowaniem technik wspomaganego zapłodnienia (700 705 osobolat obserwacji). Średni czas obserwacji wyniósł 6,6 roku. Odnotowano 108 przypadków zachorowań na nowotwory w porównaniu z przewidywaną liczbą nowotworów 109,7 (standaryzowany współczynnik zapadalności 0,98; 95% przedział ufności [CI] 0,81 do 1,19; $p = 0,87$). Nie wykazano związku pomiędzy wspomaganym zapłodnieniem a zapadalnością na białaczkę, nerwiaka płodowego, siatkówczaka, nowotwory OUN, nerek lub germinalne. Zastosowanie metod wspomaganego zapłodnienia związane było z większym ryzykiem rozwoju wątrobiaka płodowego (standaryzowany współczynnik zapadalności 3,64; 95% CI, 1,34 do 7,93; $p = 0,02$; bezwzględne dodatkowe ryzyko 6,21 przypadków na 1 mln osobolat) i mięsaka prążkowanokomórkowego (standaryzowany współczynnik zapadalności 2,62; 95% CI 1,26 do 4,82; $p = 0,02$; bezwzględne dodatkowe ryzyko 8,82 przypadków na 1 mln osobolat). 6 dzieci zachorowało na wątrobiaka zarodkowego, 10 — na mięsaka prążkowanokomórkowego. Wykazano związek niskiej urodzeniowej masy ciała ze zwiększonym ryzykiem zapadalności na wątrobiaka zarodkowego.

Wnioski. W okresie 17 lat trwania badania nie wykazano zwiększonego ogólnego ryzyka zapadalności na nowotwory w populacji brytyjskich dzieci poczętych z zastosowaniem metod wspomaganego zapłodnienia. Odnotowano podwyższone ryzyko zapadalności na wątrobiaka zarodkowego oraz mięsaka prążkowanokomórkowego, jednak bezwzględne ryzyko pozostawało niskie.

Intraoperative radiotherapy versus external radiotherapy for early breast cancer (ELIOT): a randomised controlled equivalence trial

Veronesi U, Orecchia R, Maisonneuve P i wsp.
Lancet Oncol 2014; 15: 59–68

Alternatywę dla standardowego pooperacyjnego napromieniania całej piersi może stanowić śródoperacyjna radioterapia wiązką elektronową w równoważnej dawce podanej w jednej frakcji. Skuteczność tej metody w zapobieganiu miejscowym nawrotom wymagała potwierdzenia w badaniu klinicznym z losowym doбором chorych.

Metody. Badanie przeprowadzono w Europejskim Instytucie Onkologii w Mediolanie. Chore na wczesnego raka piersi, w wieku 48–75 lat, ze średnicą guza $\leq 2,5$ cm, kwalifikujące się do zabiegu oszczędzającego piersz, przydzielano losowo w stosunku 1:1 (przy użyciu metody randomizacji blokowej, stratyfikując względem rozmiarów guza [$< 1,0$ cm vs

1,0–1,4 cm vs $\geq 1,5$ cm]) do teleradioterapii na obszar całej piersi lub do śródoperacyjnej radioterapii wiązką elektronową. Chore przydzielone do śródoperacyjnej radioterapii otrzymały dawkę 21 Gy na obszar łoży po guzie. Chore przydzielone do teleradioterapii otrzymały dawkę 50 Gy w 25 frakcjach po 2 Gy, a następnie dodatkowanie na obszar łoży po guzie 10 Gy w 5 frakcjach. W hipotezie badawczej założono równoważność obu schematów napromieniania, przyjmując margines równoważności na poziomie 7,5% wznów miejscowych w grupie poddanej śródoperacyjnej radioterapii. Pierwotnym punktem końcowej oceny było wystąpienie miejscowej wznowy w napromienianej piersi (IBTR), a wtórnym — czas całkowitego przeżycia. Analizę przeprowadzono zgodnie z intencją leczenia.

Wyniki. Od 20 listopada 2000 do 27 grudnia 2007 roku 1305 chorych przydzielono losowo do leczenia, 654 do teleradioterapii oraz 651 do śródoperacyjnej radioterapii. Po medianie czasu obserwacji 5,8 roku (IQR 4,1–7,7) odnotowano miejscową wznowę u 35 chorych poddanych śródoperacyjnej radioterapii oraz u 4 poddanych teleradioterapii ($p < 0,0001$). Udział 5-letnich przeżyć wolnych od miejscowej wznowy wyniósł 4,4% (95% CI 2,7–6,1) w grupie poddanej śródoperacyjnej radioterapii i 0,4% (0,0–1,0) w grupie poddanej teleradioterapii (HR 9,3 [95% CI 3,3–26,3]). W tym samym okresie odnotowano 34 zgonów w grupie, która otrzymała śródoperacyjną radioterapię oraz 31 zgonów w grupie napromienionej wiązką zewnętrzną ($p = 0,59$). Udział 5-letnich całkowitych przeżyć wyniósł 96,8% (95% CI 95,3–98,3) w grupie poddanej śródoperacyjnej radioterapii oraz 96,9% (95,5–98,3) w grupie poddanej teleradioterapii. Odnotowano znamienne mniej skórnych działań niepożądanych w grupie chorych poddanych śródoperacyjnej radioterapii ($p = 0,0002$).

Wnioski. Udział miejscowych wznów, mimo że jego wartość mieściła się w założonym marginesie równoważności, był znamienne wyższy w grupie chorych poddanych śródoperacyjnej radioterapii w porównaniu z grupą napromienianą wiązką zewnętrzną. Czas całkowitego przeżycia nie różnił się między grupami. Bardziej precyzyjny dobór chorych do śródoperacyjnej radioterapii wiązką elektronową może potencjalnie obniżyć udział miejscowych wznów przy zastosowaniu tej metody.

Abiraterone acetate plus prednisone versus prednisone alone in chemotherapy-naive men with metastatic castration-resistant prostate cancer: patient-reported outcome results of a randomised phase 3 trial

Basch E, Autio K, Ryan C i wsp.

Lancet Oncol 2014; 14: 1193–1199

U chorych na rozsialego, opornego na kastrację raka gruczołu krokowego bez objawów choroby lub z jej objawami

umiarkowanie wyrażonymi, nie poddanych dotychczas chemioterapii, zastosowanie octanu abirateronu w skojarzeniu z prednizonem znamienne wydłuża czas przeżycia do radiologicznej progresji w porównaniu z leczeniem wyłącznie prednizonem. Przedstawiono wyniki częściowej analizy danych pochodzących z badania III fazy, dotyczące ocenianego przez chorych bólu oraz ogólnego stanu sprawności.

Metody. Od 28 kwietnia 2009 do 23 czerwca 2010 roku do międzynarodowego, podwójnie zaślepionego, kontrolowanego placebo badania włączano chorych na rozsialego, opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z progresją choroby. Do badania włączano chorych bez objawów choroby (0–1 punkt wg kwestionariusza *Brief Pain Inventory Short Form* [BPI-SF]) lub z jej objawami umiarkowanie wyrażonymi (2–3 punkty), którzy dotychczas nie otrzymywali chemioterapii. Chorych przydzielono losowo (1:1) do doustnego octanu abirateronu (1 g dziennie) w połączeniu z prednizonem (5 mg dwa razy dziennie) lub do placebo z prednizonem w 4-tygodniowych cyklach. Nasilenie dolegliwości bólowych oceniano przy użyciu kwestionariusza BPI-SF, a jakość życia zależną od stanu zdrowia (HRQoL) — przy użyciu kwestionariusza FACT-P. Oceniano klinicznie znamienne nasilenie bólu oraz pogorszenie HRQoL wg wcześniej ustalonych kryteriów. Do analizy włączono wszystkich chorych przydzielonych losowo do ramion badania.

Wyniki. 1088 chorych przydzielono losowo do leczenia, w tym 546 do abirateronu z prednizonem oraz 542 do placebo z prednizonem. Podczas drugiej częściowej analizy mediana czasu obserwacji wyniosła 22,2 miesiąca (IQR 20,2–24,8). Mediana czasu do nasilenia średniego bólu była dłuższa w grupie chorych otrzymujących abirateron z prednizonem (26,7 miesiąca, 95% CI 19,3 — nieokreślony) w porównaniu z chorymi otrzymującymi placebo z prednizonem (18,4 miesiąca, 14,9 — nieokreślony; HR 0,82, 95% CI 0,67–1,00; $p = 0,0490$), podobnie mediana czasu nasilenia bólu z jego wpływem na codzienną aktywność (10,3 miesiąca [95% CI 9,3–13,0] vs 7,4 miesiąca [6,4–8,6]; HR 0,79, 95% CI 0,67–0,93; $p = 0,005$). Mediana czasu do wystąpienia najsilniejszego bólu była także dłuższa w grupie otrzymującej abirateron z prednizonem (26,7 miesiąca, 95% CI 19,4 — nieokreślony) w porównaniu z grupą otrzymującą placebo z prednizonem (19,4 miesiąca, 16,6 — nieokreślony), ale różnica nie była znamienna (HR 0,85, 95% CI 0,69–1,04; $p = 0,109$). Mediana czasu do pogorszenia jakości życia zależnej od stanu zdrowia (HRQoL), ocenionej metodą FACT-P, była dłuższa w grupie chorych otrzymujących abirateron z prednizonem w porównaniu z chorymi otrzymującymi placebo z prednizonem zarówno w ocenie całkowitej (12,7 miesiąca [95% CI 11,1–14,0] vs 8,3 miesiąca [7,4–10,6]; HR 0,78, 95% CI 0,66–0,92; $p = 0,003$), jak i swoistej dla objawów związanych z gruczolakiem krokowym (11,1 miesiąca [8,6–13,8] vs 5,8 miesiąca [5,5–8,3]; HR 0,70, 95% CI 0,60–0,83; $p < 0,0001$).

Wnioski. W grupie chorych na rozsialego, opornego na kastrację raka gruczołu krokowego, którzy wcześniej nie otrzymywali chemioterapii, zastosowanie abirateronu w skojarzeniu z prednizonem opóźnia oceniane przez

chorych nasilenie dolegliwości bólowych oraz pogorszenie jakości życia zależnej od stanu zdrowia. Przedstawione wyniki potwierdzają skuteczność abirateronu w tej grupie chorych.

Opracowali:

Dr n. med. Anna Kowalczyk

Dr n. med. Ewa Szutowicz

Lek. med. Anna Wrona

Dr n. med. Krzysztof Konopa