

## Effect of preoperative chemoradiation in addition to preoperative chemotherapy: a randomised trial in stage III non-small-cell lung cancer

Thomas M, Rube C, Hoffknecht P i wsp.  
German Lung Cancer Cooperative Group  
*Lancet Oncol* 2008; 9: 636-48.

Przedoperacyjna chemioterapia wydłuża czas przeżycia chorych na operacyjnego niedrobnokomórkowego raka płuca (NSCLC) w III stopniu zaawansowania. Oceniono dodatkowy wpływ przedoperacyjnej chemioradioterapii na resekcyjność guza, histopatologiczną odpowiedź oraz czas przeżycia chorych w tej grupie.

**Metody.** Od 1. października 1995 r. do 1 lipca 2003 r. w 26 ośrodkach *German Lung Cancer Cooperative Group* (GLCCG) losowo przydzielano chorych na NSCLC w stopniu zaawansowania IIIA-IIIIB, po inwazyjnej ocenie śródpiersia, do jednego z dwóch sposobów leczenia. Grupa badana otrzymywała 3 cykle cisplatyny z etopozydem, a potem radioterapię frakcjonowaną 2 razy dziennie w połączeniu z jednoczesną chemioterapią z udziałem karboplatyny i windezyiny; następnie przeprowadzano resekcję miąższu płucnego (u chorych z dodatnią linią cięcia kontynuowano radioterapię frakcjonowaną 2 razy dziennie). W grupie kontrolnej podawano 3 cykle cisplatyny z etopozydem, a następnie wykonywano zabieg operacyjny, po którym stosowano radioterapię. Głównym wskaźnikiem końcowej oceny był czas do progresji (PFS) u chorych kwalifikujących się do leczenia po randomizacji. Dodatkowym wskaźnikiem końcowej oceny u chorych kwalifikujących się do leczenia po randomizacji był całkowity czas przeżycia (OS) oraz udział chorych poddanych zabiegowi operacyjnemu. Oprócz tego wśród chorych poddanych zabiegowi operacyjnemu oceniano udział wolnych od nowotworu linii cięcia, doszczętnych resekcji, histopatologicznych odpowiedzi oraz odpowiedzi w obrębie śródpiersia (*mediastinal downstaging*). Dodatkowo przeprowadzono nieplanowaną analizę *post-hoc* PFS i OS wśród chorych nie kwalifikujących się do zabiegu operacyjnego oraz analizę podgrup wśród chorych poddanych zabiegowi operacyjnemu. Analizy przeprowadzono zgodnie z intencją leczenia. Badanie zarejestrowano na stronie *ClinicalTrials.gov* pod numerem NCT 00176137.

**Wyniki.** Spośród 558 chorych przydzielonych losowo do leczenia, 34 nie spełniało kryteriów włączenia do badania i zostało wykluczonych z analizy. Spośród 524 chorych, 142 spośród 264 (54%) z grupy badanej oraz 154 spośród 260 (59%) z grupy kontrolnej poddano zabiegowi operacyjnemu; odpowiednio u 98 spośród 264

(37%) oraz u 84 spośród 260 (32%) resekcja była doszczętna. Wśród chorych po doszczętniej resekcji, udział odpowiedzi w obrębie śródpiersia (45 spośród 98 [46%] oraz 24 spośród 84 [29%],  $p=0,02$ ) oraz patologicznych odpowiedzi (59 spośród 98 [60%] oraz 17 spośród 84 [20%],  $p<0,0001$ ) był korzystniejszy w grupie badanej. Nie stwierdzono różnic w PFS (główny wskaźnik końcowej oceny) pomiędzy grupami, zarówno wśród wszystkich chorych poddanych ocenie (mediana PFS 9,5 miesięcy, zakres 1,0–117,0 [95% CI 8,3-11,2], w porównaniu do 10,0 miesięcy, zakres 1,0–111,0 [8,9-11,5], udział 5-letnich PFS 16% [11-21], w porównaniu do 14% [10-19], współczynnik ryzyka (HR) 0,99 [0,81-1,19],  $p=0,87$ ), jak i u poddanych zabiegowi operacyjnemu czy poddanych doszczętniej resekcji. W obu grupach, u 35% chorych wykonano pneumonektomię (50/142 w porównaniu do 54/154). Wśród chorych poddanych pneumonektomii, umieralność związana z leczeniem była wyższa w grupie badanej niż w grupie kontrolnej (7/50 [14%] w porównaniu do 3/54 [6%]).

**Wnioski.** Zastosowanie przedoperacyjnej chemioradioterapii u chorych na operacyjnego NSCLC w III stopniu zaawansowania zwiększa udział histopatologicznych odpowiedzi oraz udział odpowiedzi w obrębie śródpiersia, w porównaniu do przedoperacyjnej chemioterapii, ale nie wydłuża czasu przeżycia. Po indukcyjnej chemioradioterapii należy unikać wykonywania pneumonektomii.

## Concurrent doxorubicin plus docetaxel is not more effective than concurrent doxorubicin plus cyclophosphamide in operable breast cancer with 0 to 3 positive axillary nodes: North American Breast Cancer Intergroup Trial E 2197

Goldstein LJ, O'Neill A, Sparano JA i wsp.  
*J Clin Oncol* 2008; 26: 4092-9.

**Cel.** Doksorubicyna w połączeniu z cyklofosfamidem (AC) jest standardowym schematem, stosowanym w uzupełniającym leczeniu chorych na raka piersi. Doksorubicyna w połączeniu z docetakselem (AT) jest jednym z najbardziej aktywnych schematów, stosowanych w leczeniu rozsianego raka piersi. Celem niniejszego badania jest ocena, czy uzupełniające leczenie AT wydłuża czas do progresji u chorych na operacyjnego raka piersi, w porównaniu do leczenia AC.

**Chorzy i metody.** Do badania włączano chore na inwazyjnego raka piersi z przerzutami do 1–3 pachowych

węzłów chłonnych lub chore bez przerzutów do węzłów chłonnych z guzem większym niż 1 cm. Po zabiegu operacyjnym chore przydzielano losowo do leczenia doksorubicyną (60 mg/m<sup>2</sup>) w połączeniu z cyklofosfamidem (600 mg/m<sup>2</sup>; AC) lub docetakselem (60 mg/m<sup>2</sup>; AT), podawanymi co 3 tygodnie przez 4 cykle, a następnie stosowano hormonoterapię u chorych z obecnością receptorów estrogenowych (ER) i/lub progesteronowych (PR).

**Wyniki.** Do badania włączono 2.882 chorych. Po medianie obserwacji 79,5 miesięcy nie stwierdzono znaczących różnic w czasie do progresji (DFS; 85% w obu ramionach), ani w całkowitym czasie przeżycia (91% w porównaniu do 92%) w czasie 5 lat. Współczynnik ryzyka dla AC w porównaniu do AT wyniósł 1,02 (95% CI dla DFS 0,86 do 1,22; p=0,78). W analizie uwzględniającej stratyfikację w zależności od ekspresji ER i PR stwierdzono trend w kierunku wydłużenia DFS po zastosowaniu AT w grupie chorych bez ekspresji ER/PR. Neutropenia w stopniu 3. z gorączką lub zakażeniem występowała częściej w grupie leczonej AT (26% w porównaniu do 10%; p<0,05).

**Wnioski.** AT nie wydłuża DFS ani całkowitego czasu przeżycia w tej populacji chorych, a wiąże się ze zwiększoną toksycznością.

### **Adjuvant therapy with pegylated interferon alfa-2b versus observation alone in resected stage III melanoma: final results of EORTC 18991, a randomised phase III trial**

Eggermont AM, Suciū S, Santinami M i wsp.  
*EORTC Melanoma Group*  
*Lancet* 2008; 372: 117-26.

Zysk z uzupełniającego stosowania interferonu alfa-2b u chorych na czerniaka może zależeć od dawki i czasu leczenia. Celem badania była ocena, czy przy dłuższym stosowaniu pegylowanego interferonu alfa-2b jest możliwe zachowanie dobrej tolerancji leczenia.

**Metody.** 1.256 chorych po usunięciu czerniaka w III stopniu zaawansowania przydzielono losowo do obserwacji (n=629) lub pegylowanego interferonu alfa-2b (n=627) w dawce 6 mug/kg na tydzień przez 8 tygodni (leczenie indukcyjne), a następnie 3 mug/kg na tydzień (leczenie podtrzymujące) przez 5 lat. Chorych stratyfikowano w zależności od mikroskopowego (N1) lub makroskopowego (N2) zajęcia węzłów chłonnych, liczby zajętych węzłów chłonnych, obecności owrzodzenia, grubości guza, płci i ośrodka. Głównym wskaźnikiem końcowej oceny był czas do nawrotu. Analizę przeprowadzono zgodnie z intencją leczenia. Badanie zarejestrowano w *ClinicalTrials.gov* pod numerem NCT00006249.

**Wyniki.** Wszystkich chorych poddanych randomizacji włączono do pierwotnej analizy, oceniającej skuteczność leczenia. 608 chorych w grupie leczonej interferonem oraz 613 chorych poddanych obserwacji włączono do

analizy oceniającej bezpieczeństwo leczenia. Mediana czasu leczenia pegylowanym interferonem alfa-2b wyniosła 12 (IQR 3,8–33,4) miesięcy. Po 3,8 (3,2–4,2) latach obserwacji w grupie leczonej interferonem wystąpiły 328 nawroty, a w grupie obserwowanej – 368 (współczynnik ryzyka 0,82, 95% CI 0,71-0,96; p=0,01); udział 4-letnich przeżyć bez nawrotu wyniósł odpowiednio 45,6% (SE 2,2) i 38,9% (2,2). Nie stwierdzono różnic w całkowitym czasie przeżycia pomiędzy grupami. Objawy niepożądane 3. stopnia wystąpiły u 246 (40%) chorych leczonych interferonem i u 60 (10%) – w grupie obserwowanej, a 4. stopnia – odpowiednio u 32 (5%) i 14 (2%) chorych. W grupie otrzymującej interferon najczęstszymi objawami niepożądanymi 3. i 4. stopnia były: zmęczenie (97 chorych, 16%), uszkodzenie wątroby (66, 11%) oraz depresja (39, 6%). Leczenie pegylowanym interferonem alfa-2b przerwano z powodu toksyczności u 191 (31%) chorych.

**Wnioski.** Uzupełniające leczenie pegylowanym interferonem alfa-2b chorych po usunięciu czerniaka w III stopniu zaawansowania ma znaczący wpływ na czas do nawrotu.

### **D2 lymphadenectomy alone or with para-aortic nodal dissection for gastric cancer**

Sasako M, Sano T, Yamamoto S i wsp.  
*Japan Clinical Oncology Group*  
*N Engl J Med* 2008; 359: 453-62.

We wschodniej Azji standardowym leczeniem chorych na operacyjnego raka żołądka jest gastrektomia z resekcją węzłów chłonnych D2. U chorych z guzem w stopniu zaawansowania T2–T4 potencjalny wpływ dodatkowego usunięcia paraaortalnych węzłów chłonnych na czas przeżycia jest niejasny. W 24 szpitalach w Japonii przeprowadzono randomizowane badanie porównujące limfadenektomię D2 z limfadenektomią poszerzoną o usunięcie paraaortalnych węzłów chłonnych u chorych operowanych z powodu raka żołądka.

**Metody.** Od lipca 1995 r. do kwietnia 2001 r., 523 chorych na operacyjnego raka żołądka w stopniu zaawansowania T2b, T3 lub T4 przydzielono losowo w trakcie zabiegu operacyjnego do limfadenektomii D2 (263 chorych) lub limfadenektomii poszerzonej o usunięcie paraaortalnych węzłów chłonnych (260 chorych). Nie stosowano żadnego leczenia uzupełniającego. Oceniano całkowity czas przeżycia.

**Wyniki.** Udział powikłań leczenia operacyjnego wśród chorych przydzielonych do limfadenektomii D2 oraz poddanych limfadenektomii poszerzonej o usunięcie paraaortalnych węzłów chłonnych wyniósł odpowiednio 20,9% oraz 28,1%, (p=0,07). Nie stwierdzono różnic pomiędzy grupami w częstości występowania nieszczelności zespoleń, przetok trzustkowych, ropni w jamie brzusznej, zapaleń płuc oraz zgonów w okresie 30 dni po zabiegu (udział zgonów wyniósł 0,8% w obu grupach). Mediana czasu trwania zabiegu operacyjnego była o 63 minuty dłuższa,

a utrata krwi o 230 ml większa wśród chorych przydzielonych do limfadenektomii D2, poszerzonej o usunięcie paraaortalnych węzłów chłonnych. Udział pięcioletnich przeżyć wyniósł 69,2% w grupie poddanej wyłącznie limfadenektomii D2 i 70,3% w grupie poddanej limfadenektomii poszerzonej o usunięcie paraaortalnych węzłów chłonnych; współczynnik ryzyka zgonu wyniósł 1,03 (95% przedział ufności 0,77 do 1,37;  $p=0,85$ ). Nie stwierdzono znamienych różnic pomiędzy grupami w czasie do nawrotu choroby (współczynnik ryzyka nawrotu 1,08; 95% przedział ufności 0,83 do 1,42;  $p=0,56$ ).

**Wnioski.** W porównaniu z limfadenektomią D2, limfadenektomia D2 poszerzona o usunięcie paraaortalnych węzłów chłonnych nie wydłuża czasu przeżycia chorych na operacyjny raka żołądka.

### **Adjuvant endocrine therapy plus zoledronic acid in premenopausal women with early-stage breast cancer: 5-year follow-up of the ABCSG-12 bone-mineral density substudy**

Gnant M, Mlineritsch B, Luschin-Ebengreuth G i wsp. *Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group (ABCSG)*

*Lancet Oncol* 2008; 9: 840-9.

W badaniu *Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group* (ABCSG-12) oceniano u chorych na raka piersi skuteczność kwasu zoledronowego w zapobieganiu utracie masy kości, związanej z uzupełniającym leczeniem hormonalnym oraz zmiany w gęstości mineralnej kości (BMD) w czasie 3 lat leczenia oraz 2 lata po zakończeniu uzupełniającej hormonoterapii. Dodatkowo oceniano zdarzenia związane z układem kostnym w tej grupie chorych.

**Metody.** W 4-ramiennym randomizowanym badaniu III fazy (ABCSG-12) tamoksyfen (20 mg/dzień doustnie), w połączeniu z gosereliną (3,6 mg podskórnie co 28 dni), porównano z anastrozolem (1 mg/dzień doustnie), w połączeniu z gosereliną (3,6 mg podskórnie co 28 dni), z dodatkiem lub bez dodatku kwasu zoledronowego (4 mg dożylnie co 6 miesięcy). Leczenie, obejmujące chore przed menopauzą z obecnością receptorów hormonalnych, stosowano przez 3 lata. Oceniano BMD przed rozpoczęciem leczenia, a następnie po 6, 12, 36 i 60 miesiącach. Głównym wskaźnikiem końcowej oceny części protokołu, oceniającej kości (dodatkowy wskaźnik oceny głównego protokołu), była zmiana BMD po 12 miesiącach, oceniana w densytometrii. Analizę przeprowadzono zgodnie z intencją leczenia. Znamienność statystyczna była oceniana testem t. Badanie ABCSG-12 zarejestrowano na stronie *ClinicalTrials.gov* pod numerem NCT00295646.

**Wyniki.** 404 chore prospektywnie włączone do części protokołu, oceniającej kości, przydzielono losowo do

wyłącznej hormonoterapii (goserelina z anastrozolem lub goserelina z tamoksyfenem;  $n=199$ ) lub hormonoterapii w połączeniu z kwasem zoledronowym (goserelina z anastrozolem i kwasem zoledronowym lub goserelina z tamoksyfenem i kwasem zoledronowym;  $n=205$ ). Po 3 latach wyłącznej hormonoterapii stwierdzono znaczącą utratę BMD w kręgosłupie lędźwiowym (-11,3%, średnia różnica - 0,119 g/cm<sup>2</sup>) [95% CI -0,146 do -0,091],  $p<0,0001$  oraz krętarzu (-7,3%, średnia różnica -0,053 g/cm<sup>2</sup>) [-0,076 do -0,030],  $p<0,0001$ . U chorych nie otrzymujących kwasu zoledronowego utrata BMD po 36 miesiącach w kręgosłupie lędźwiowym była większa w grupie otrzymującej anastrozol, w porównaniu z chorymi leczonymi tamoksyfenem (-13,6%, średnia różnica -0,141 g/cm<sup>2</sup>) [-0,179 do -0,102], w porównaniu do -9,0%, średnia różnica -0,095 g/cm<sup>2</sup>) [-0,134 do -0,057],  $p<0,0001$ . 2 lata po zakończeniu leczenia (mediana obserwacji 60 miesięcy [zakres 15,5-96,6]) u chorych nie otrzymujących kwasu zoledronowego BMD było nadal obniżone w obu ocenianych kościach, w porównaniu do wartości sprzed leczenia (kręgosłup lędźwiowy -6,3%, średnia różnica -0,067 g/cm<sup>2</sup>) [-0,106 do -0,027],  $p=0,001$ ; krętarz -4,1%, średnia różnica -0,03 g/cm<sup>2</sup>) [-0,062 do 0,001],  $p=0,058$ ). Chore otrzymujące kwas zoledronowy miały stabilne BMD po 36 miesiącach (kręgosłup lędźwiowy +0,4%, średnia różnica 0,004 g/cm<sup>2</sup>) [-0,024 do 0,032]; krętarz +0,8%, średnia różnica 0,006 g/cm<sup>2</sup>) [-0,018 do 0,028]) oraz zwiększone BMD po 60 miesiącach w obu ocenianych miejscach (kręgosłup lędźwiowy +4,0%, średnia różnica 0,039 g/cm<sup>2</sup>) [0,005-0,075],  $p=0,02$ ; krętarz +3,9%, średnia różnica 0,028 g/cm<sup>2</sup>) [0,003-0,058],  $p=0,07$ ), w porównaniu z wynikami sprzed leczenia.

**Wnioski.** Leczenie gosereliną w połączeniu z tamoksyfenem lub anastrozolem przez 3 lata bez jednoczesnego stosowania kwasu zoledronowego wiązało się ze znaczącą utratą masy kostnej. Mimo że po 2 latach od zakończenia leczenia hormonalnego doszło do częściowej poprawy, nie uzyskano BMD sprzed leczenia. Jednoczesne stosowanie kwasu zoledronowego zapobiega utracie masy kostnej w trakcie hormonoterapii i prowadzi do zwiększenia BMD po 5 latach.

### **Platinum-based chemotherapy plus cetuximab in head and neck cancer**

Vermorken JB, Mesia R, Rivera F i wsp.

*N Engl J Med* 2008; 359: 1116-27.

Cetuksymab jest skuteczny w leczeniu chorych z nawrotem lub rozsiewem płaskonabłonkowych nowotworów regionu głowy i szyi, opornych na pochodne platyny. Oceniono skuteczność cetuksymabu w połączeniu z chemioterapią z udziałem cisplatyny w pierwszej linii leczenia chorych z nawrotem lub rozsiewem płaskonabłonkowych nowotworów regionu głowy i szyi.

**Metody.** 220 spośród 442 chorych z dotychczas nieleczonym nawrotem lub rozsiewem płaskonabłonkowych nowotworów regionu głowy i szyi przydzielono losowo do leczenia cisplatyną (w dawce 100 mg/m<sup>2</sup> w dniu 1.)

lub karboplatyną (AUC 5 mg/ml/min w godzinny wlew w dniu 1.), w połączeniu z fluorouracylem (w dawce 1000 mg/m<sup>2</sup> przez 4 dni), podawanymi co trzy tygodnie, a 222 chorych – do takiej samej chemioterapii w połączeniu z cetuksymabem (w dawce początkowej 400 mg/m<sup>2</sup> w 2-godzinny wlew, a następnie 250 mg/m<sup>2</sup> w godzinny wlew raz w tygodniu). Podawano do 6 cykli chemioterapii. Chorzy ze stabilizacją choroby po leczeniu skojarzonym kontynuowali leczenie cetuksymabem do progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności.

**Wyniki.** Dodanie cetuksymabu do chemioterapii z udziałem cisplatyny i fluorouracylu znacząco wydłuża medianę czasu przeżycia z 7,4 miesiący w grupie otrzymującej wyłącznie chemioterapię do 10,1 miesiący w grupie otrzymującej chemioterapię z cetuksymabem (współczynnik ryzyka zgonu 0,80; 95% przedział ufności 0,64 do 0,99; p=0,04). Dodanie cetuksymabu wydłuża medianę czasu do progresji choroby z 3,3 do 5,6 miesiący (współczynnik ryzyka progresji 0,54; p<0,001) oraz zwiększa udział odpowiedzi na leczenie z 20% do 36% (p<0,001). Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi w stopniu 3. lub 4. w grupie otrzymującej wyłącznie chemioterapię lub chemioterapię z cetuksymabem były: niedokrwistość (odpowiednio 19% i 13%), neutropenia (23% i 22%) oraz małopłytkowość (11% w obu grupach). Posocznica wystąpiła u 9 chorych otrzymujących cetuksymab oraz u 1 chorego otrzymującego wyłącznie chemioterapię (p=0,02). Spośród 219 chorych otrzymujących cetuksymab, u 9% stwierdzono odczyny skórne 3. stopnia, a u 3% – 3. lub 4. stopnia w czasie podawania leku. Nie wystąpiły zgony związane z cetuksymabem.

**Wnioski.** Dołączenie cetuksymabu do pierwszorazowej chemioterapii, zawierającej cisplatynę i fluorouracyl, w nawrotowych lub rozsiaanych nowotworach regionu głowy i szyi wydłuża całkowity czas przeżycia w porównaniu do wyłącznej chemioterapii.

## Management of depression for people with cancer (SMaRT oncology 1): a randomised trial

Strong V, Waters R, Hibberd C i wsp.  
*Lancet* 2008; 372: 40-8.

Ciężkie zaburzenia depresyjne wpływają na jakość życia chorych na raka oraz na inne choroby, ale istnieje niewiele dowodów na skuteczność ich leczenia. Celem badania była ocena skuteczności i kosztów porad terapeutycznych (*nurse-delivered complex intervention*), zaprojektowanych do leczenia ciężkich zaburzeń depresyjnych u chorych na raka.

**Metody.** Do randomizowanego badania przeprowadzonego w regionalnych ośrodkach w Szkocji włączono 200 chorych na raka, leczonych ambulatoryjnie ze spodziewanym czasem przeżycia powyżej 6 miesięcy i ciężkimi zaburzeniami depresyjnymi (rozpoznanymi przed włączeniem do badania). Średnia wieku wyniosła 56,6 lat (SD 11,9), 71% badanych (141 chorych) stanowiły kobiety. Uczestni-

ków badania przydzielono losowo do standardowej opieki (99 chorych) lub do standardowej opieki w połączeniu z udzielaniem porad terapeutycznych (101 chorych), uwzględniając płeć, wiek, rozpoznanie i stadium zaawansowania choroby. Porady interwencyjne były prowadzone przez terapeutów w ośrodku onkologicznym podczas średnio 7 sesji. Głównym wskaźnikiem końcowej oceny była różnica w średnim wyniku formularza, wypełnianego przez chorego oceniającego objawy depresji (*Symptom Checklist-20 depression scale*; zakres odpowiedzi 0 do 4) po 3 miesiącach od randomizacji. Analizę prowadzono zgodnie z intencją leczenia. Badanie zarejestrowano pod numerem ISRCTN84767225.

**Wyniki.** Brakowało danych do oceny 4 chorych. Spośród 196 chorych, których dane były dostępne do oceny po 3 miesiącach, skorygowana różnica w średniej ocenie *Symptom Checklist-20 depression score* pomiędzy podanymi interwencjom terapeutycznym w porównaniu do tych, którzy ich nie otrzymywali, wyniosła 0,34 (95% CI 0,13–0,55). Efekt leczenia utrzymywał się przez 6 i 12 miesięcy. Porady terapeutyczne zmniejszyły również lęk i zmęczenie, a pozostały bez wpływu na ból i funkcjonowanie fizyczne. Koszt leczenia wyniósł dodatkowo 5278 funtów (10.556 US\$) na uzyskany rok życia, z uwzględnieniem jego jakości.

**Wnioski.** *Intervention-Depression Care for People with Cancer* stanowi opcję leczenia ciężkich zaburzeń depresyjnych u chorych na raka i inne choroby, którzy są leczeni w specjalistycznych ośrodkach i jest korzystna pod względem analizy koszt-efektywności.

## Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma

Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V i wsp.  
SHARP Investigators Study Group  
*N Engl J Med* 2008; 359: 378-90.

Nie istnieje skuteczne leczenie systemowe chorych na raka wątrobowokomórkowego. Wstępne badania sugerują, że sorafenib, doustny inhibitor kinaz receptora dla naczyniowego czynnika wzrostu, receptora dla płytkopochodnego czynnika wzrostu oraz Raf może być skuteczny w leczeniu tego nowotworu.

**Metody.** W ramach wieloośrodkowego, podwójnie ślepego, kontrolowanego placebo badania III fazy 602 chorych na zaawansowanego raka wątrobowokomórkowego, uprzednio nie leczonych systemowo, przydzielono losowo do leczenia sorafenibem (w dawce 400 mg 2 razy dziennie) lub placebo. Oceniano całkowity czas przeżycia oraz czas do wystąpienia objawów progresji choroby. Oceniano również czas do progresji radiologicznej oraz bezpieczeństwo stosowania leku.

**Wyniki.** Po przeprowadzeniu drugiej planowanej okresowej analizy w trakcie badania, po wystąpieniu 321 zgonów, zakończono badanie. Mediana całkowitego czasu przeżycia wyniosła 10,7 miesiący w grupie otrzymującej sorafenib oraz 7,9 miesiący w grupie otrzymującej place-

bo (współczynnik ryzyka dla grupy otrzymującej sorafenib 0,69; 95% przedział ufności, 0,55 do 0,87;  $p < 0,001$ ). Nie stwierdzono różnicy pomiędzy grupami w medianie czasu do objawowej progresji choroby (odpowiednio 4,1 miesiący vs 4,9 miesiący,  $p = 0,77$ ). Mediana czasu do progresji radiologicznej wyniosła 5,5 miesiący wśród chorych otrzymujących sorafenib i 2,8 miesiący wśród otrzymujących placebo ( $p < 0,001$ ). U siedmiu chorych leczonych sorafenibem (2%) oraz 2 chorych otrzymujących placebo (1%) stwierdzono częściową odpowiedź na leczenie; nie stwierdzono całkowitych remisji choroby. Biegunka, utrata masy ciała, zespół ręka-stopą, oraz hipofosfatemia występowały częściej wśród chorych otrzymujących sorafenib.

**Wnioski.** U chorych na zaawansowanego raka wątrobowokomórkowego mediana czasu przeżycia oraz mediana czasu do progresji radiologicznej były o niemal 3 miesiące dłuższe w grupie chorych otrzymujących sorafenib niż w grupie otrzymujących placebo.

### **An adjuvant autologous therapeutic vaccine (HSPPC-96; vitespen) versus observation alone for patients at high risk of recurrence after nephrectomy for renal cell carcinoma: a multicentre, open-label, randomised phase III trial**

Wood C, Srivastava P, Bukowski R i wsp.

*C-100-12 RCC Study Group*

*Lancet* 2008; 372: 145-54.

Leczenie miejscowego raka nerki zawiera częściową lub całkowitą nefrektomię. Znacząca część chorych ma duże ryzyko nawrotu, a nie istnieje skuteczne leczenie uzupełniające. Oceniono skuteczność autologicznego kompleksu peptydowego guzopochodnego białka szoku termicznego (glikoproteina 96; HSPPC-96; vitespen) w uzupełniającym leczeniu chorych z wysokim ryzykiem nawrotu po zabiegu operacyjnym z powodu miejscowo zaawansowanego raka nerki.

**Metody.** W otwartym badaniu klinicznym chorych po usunięciu nerki przydzielano losowo do szczepienia ( $n = 409$ ) lub do obserwacji ( $n = 409$ ). Randomizację w stosunku 1:1 wykonywano przy użyciu programu komputerowego (*computer-generated pseudo-random number generator with a block size of four*). Chorych stratyfikowano w zależności od stanu ogólnego, zajęcia węzłów chłonnych oraz stopnia zróżnicowania. Szczepionkę podawano śródskórnie raz w tygodniu przez 4 tygodnie, a następnie co 2 tygodnie do wyczerpania szczepionki. Głównym wskaźnikiem końcowej oceny był czas do nawrotu. Kończącą analizę czasu do nawrotu planowano po wystąpieniu 214 nawrotów choroby lub zgonów bez nawrotu. Analizę przeprowadzono zgodnie z intencją leczenia (ITT). Badanie zarejestrowano w *ClinicalTrials.gov* pod numerem NCT00033904.

**Wyniki.** 48 chorych w grupie szczepionej oraz 42 – poddanych obserwacji wyłączono z analizy ITT z powodu niespełnienia kryteriów włączenia. Do analizy ITT włączono 361 chorych poddanych szczepieniu oraz 367 – poddanych obserwacji. Kończącą analizę czasu do nawrotu przeprowadzono w listopadzie 2005 r. W powtórnej analizie danych, przeprowadzonej przez komisję oceniającą zdarzenia kliniczne, stwierdzono 149 nawrotów (73 w grupie otrzymującej szczepionkę oraz 76 w grupie obserwowanej), 9 zgonów bez nawrotu (odpowiednio 2 i 7), i 124 chorych – z rozsianym lub przetrwałym nowotworem w chwili włączenia do badania (odpowiednio 61 i 63 chorych). Po medianie obserwacji 1,9 lat (IQR 0,9–2,5) w populacji ITT stwierdzono nawrót u 136 (37,7%) chorych otrzymujących szczepionkę oraz u 146 (39,8%) – obserwowanych (współczynnik ryzyka 0,923, 95% CI 0,729-1,169;  $p = 0,506$ ). Po obserwacji kontynuowanej do marca 2007 r. stwierdzono 70 zgonów w grupie szczepionej oraz 72 w grupie obserwowanej ( $p = 0,896$ ); jednak dane dotyczące całkowitego czasu przeżycia nie były dojrzałe. W zaplanowanej analizie podgrup, uwzględniającej stopień zaawansowania według AJCC wśród chorych w I lub II stopniu zaawansowania, stwierdzono 19 (15,2%) nawrotów u chorych szczepionych i 31 (27,0%) u poddanych obserwacji (współczynnik ryzyka 0,576, 95% CI 0,324-1,023;  $p = 0,056$ ). Najczęstszym działaniem niepożądanym w grupie szczepionej był rumień ( $n = 158$ ) oraz stwardnienie ( $n = 153$ ) w miejscu wstrzyknięcia. W grupie poddanej szczepieniu odnotowano jedno poważne działanie niepożądane – autoimmunologiczne zapalenie tarczycy 2. stopnia; nie stwierdzono działań niepożądanych 3. i 4. stopnia, związanych z leczeniem.

**Wnioski.** Nie stwierdzono różnic w czasie do nawrotu pomiędzy chorymi poddanymi szczepieniu, w porównaniu do chorych nie otrzymujących leczenia po usunięciu nerki z powodu raka. Potencjalne wydłużenie czasu do nawrotu, po zastosowaniu szczepionki u chorych na wczesnego raka nerki, wymaga dalszych badań.

### **Effect of eradication of Helicobacter pylori on incidence of metachronous gastric carcinoma after endoscopic resection of early gastric cancer: an open-label, randomised controlled trial**

Fukase K, Kato M, Kikuchi S i wsp.

*Japan Gast Study Group*

*Lancet* 2008; 372: 392-7.

W badaniach epidemiologicznych i na zwierzętach udowodniono zależność pomiędzy zakażeniem *Helicobacter pylori* a rakiem żołądka. Celem badania była ocena wpływu eradykacji *H. pylori* na zapobieganie powstawaniu metachronicznego raka żołądka u chorych po endoskopowym usunięciu wczesnego raka żołądka.

**Metody.** W ramach wieloośrodkowego otwartego randomizowanego badania raka żołądka 544 chorych na nowo rozpoznanego wczesnego raka żołądka, u których planowano endoskopowe usunięcie lub będących w obserwacji po takim zabiegu, przydzielano losowo do eradykacji *H pylori* (n=272) lub do obserwacji (n=272). Randomizację prowadzono za pomocą komputerowej listy. Chorych stratyfikowano w zależności od tego, czy poddano ich wcześniej resekcji nowotworu, czy też był to nowo rozpoznany nowotwór. Chorzy poddawani eradykacji otrzymywali lanzoprazol 30 mg 2 razy dziennie, amoksyycylinę 750 mg 2 razy dziennie oraz klarytromycynę 200 mg 2 razy dziennie przez tydzień. Chorzy z grupy kontrolnej otrzymywali leczenie standardowe, ale nie otrzymywali leczenia przeciw *H pylori*. U chorych wykonywano kontrolną gastroscopię po 6, 12, 24 i 36 tygodniach. Głównym wskaźnikiem końcowej oceny było rozpoznanie nowego raka w innym miejscu żołądka niż poprzedni nowotwór. Analizę przeprowadzono zgodnie z intencją leczenia. Badanie zarejestrowano w UMIN Clinical Trials Registry pod numerem UMIN000001169.

**Wyniki.** Po 3 latach obserwacji metachroniczny rak żołądka rozwinął się u 9 chorych w grupie poddanej eradykacji oraz u 24 – w grupie obserwowanej. W analizie przeprowadzonej zgodnie z intencją leczenia w całej populacji chorych, niezależnie od długości obserwacji (272 chorych w każdej z grup), współczynnik ryzyka wystąpienia metachronicznego raka żołądka wyniósł 0,353 (95% CI 0,161–0,775; p=0,009); w analizie zmodyfikowanej populacji chorych, z oceną przeprowadzoną po przynajmniej roku od randomizacji oraz uwzględniającej utratę chorych z obserwacji (255 chorych w grupie poddanej eradykacji, 250 w grupie kontrolnej), współczynnik ryzyka rozwoju metachronicznego raka żołądka wyniósł 0,339 (95% CI 0,157–0,729; p=0,003). W grupie poddanej eradykacji u 19 (7%) chorych wystąpiła biegunka, a u 32 (12%) – luźne stolce.

**Wnioski.** Profilaktyczna eradykacja *H pylori* powinna być stosowana u chorych po endoskopowym usunięciu wczesnego raka żołądka, aby zapobiec rozwojowi metachronicznego raka żołądka.

### **Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase III trial**

Motzer RJ, Escudier B, Oudard S i wsp.  
*RECORD-1 Study Group*  
*Lancet* 2008; 372: 449-56.

Ewerolimus (RAD001) jest doustnym inhibitorem mTOR (*mammalian target of rapamycin*), stosowanym w leczeniu rozsialego raka nerki. Przeprowadzono randomizowane podwójnie ślepe kontrolowane placebo badanie kliniczne III fazy z zastosowaniem ewerolimusu u chorych na

rozsialego raka nerki z progresją po leczeniu blokerami naczyniowego śródbłonkowego czynnika wzrostu.

**Metody.** Chorych na rozsialego raka nerki z progresją po leczeniu sunitynibem, sorafenibem lub obydwoma lekami, przydzielano losowo w stosunku 2:1 do leczenia ewerolimusem w dawce 10 mg raz dziennie (n=272) lub placebo (n=138), w połączeniu z najlepszym dostępnym leczeniem objawowym (*best supportive care*). Randomizację przeprowadzono centralnie przy użyciu systemu IVRS i programu komputerowego. Chorych stratyfikowano według wskaźnika rokowniczego *Memorial Sloan-Kettering Cancer Center* oraz wcześniejszego leczenia (*with a permuted block size of six*). Głównym wskaźnikiem końcowej oceny był czas do progresji, oceniany w sposób ślepy przez niezależną centralną komisję. Zakończenie badania było zaplanowane po odnotowaniu 290 progresji. Analizę prowadzono zgodnie z intencją leczenia. Badanie zarejestrowano w *ClinicalTrials.gov* pod numerem NCT00410124.

**Wyniki.** Wszystkich chorych poddanych randomizacji włączono do analizy skuteczności leczenia. Wyniki drugiej planowanej analizy, przeprowadzonej w trakcie badania, wykazały znaczącą różnicę w skuteczności pomiędzy obiema grupami, co spowodowało wcześniejsze zamknięcie badania po wystąpieniu 191 progresji (101 [37%] zdarzeń w grupie otrzymującej ewerolimus, 90 [65%] w grupie otrzymującej placebo; współczynnik ryzyka 0,30, 95% CI 0,22-0,40, p<0,0001; mediana czasu do progresji 4,0 [95% CI 3,7-5,5] w porównaniu do 1,9 [1,8-1,9] miesięcy). Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi były: zapalenie błon śluzowych jamy ustnej (107 [40%] chorych w grupie leczonej ewerolimusem w porównaniu do 11 [8%] w grupie placebo), wysypka skórna (66 [25%] w porównaniu do 6 [4%]) oraz zmęczenie (53 [20%] w porównaniu do 22 [16%]); w większości miały one niewielkie nasilenie (stopień 1. lub 2.). Zapalenie płuc (jakikolwiek stopień) wystąpiło u 22 (8%) chorych w grupie leczonej ewerolimusem, z czego u 8 chorych w 3. stopniu nasilenia.

**Wnioski.** Leczenie ewerolimusem wydłuża czas do progresji w porównaniu do placebo u chorych na rozsialego raka nerki z progresją po innym leczeniu celowanym.

### **Radical prostatectomy versus watchful waiting in localized prostate cancer: the Scandinavian prostate cancer group-4 randomized trial**

Bill-Axelsson A, Holmberg L, Filén F i wsp.  
*Scandinavian Prostate Cancer Group Study Number 4.*  
*J Natl Cancer Inst* 2008; 100: 1144-54.

Zysk z doszczętej prostatektomii u chorych na wczesnego raka stercza oceniono wyłącznie w jednym randomizowanym badaniu klinicznym. W 2005 roku opublikowano wyniki badania, w którym po medianie obserwacji 8,2 lat wykazano wydłużenie czasu przeżycia chorych po

leczeniu operacyjnym, w porównaniu do poddanych ścisłej obserwacji. W niniejszej pracy przedstawiono wyniki badania po obserwacji wydłużonej o 3 lata.

**Metody.** Od 1. października 1989 r. do 28. lutego 1999 r., 695 chorych na wczesnego raka stercza przydzielono losowo do radykalnej prostatektomii (n=347) lub do obserwacji (n=348). Obserwację zakończono 31. grudnia 2006 r. Przeprowadzono analizę histopatologiczną oraz zaślepioną ocenę przyczyn zgonu. Względne ryzyka (RRs) oceniono przy użyciu modelu Coxa. Stosowano dwustronne testy statystyczne.

**Wyniki.** Podczas obserwacji o medianie 10,8 lat (zakres: 3 tygodnie do 17,2 lat), zmarło 137 chorych po zabiegu operacyjnym oraz 156 z grupy poddanej obserwacji (P=0,09). 47 spośród 347 (13,5%) chorych poddanych usunięciu stercza oraz 68 spośród 348 (19,5%) chorych obserwowanych zmarło z powodu raka stercza. Różnica w skumulowanym ryzyku zgonu z powodu raka stercza pozostała stała po 10 latach obserwacji. W ciągu 12 lat 12,5% z grupy operowanej oraz 17,9% z grupy poddanej obserwacji zmarło na raka stercza (różnica 5,4%, 95% przedział ufności [CI] = 0,2 do 11,1%), względne ryzyko 0,65 (95% CI = 0,45 do 0,94; P=0,03). Różnica w skumulowanym ryzyku odległych przerzutów nie wzrosła po 10 latach obserwacji. Po 12 latach u 19,3% chorych operowanych oraz u 26% z grupy poddanej obserwacji stwierdzono odległe przerzuty (różnica 6,7%, 95% CI = 0,2 do 13,2%), względne ryzyko 0,65 (95% CI 0,47 do 0,88; p=0006). Przekraczanie torebki guza u chorych poddanych zabiegowi operacyjnemu wiązało się z 14-krotnie wyższym ryzykiem zgonu z powodu raka stercza, w porównaniu do chorych bez tej cechy (RR = 14,2, 95% CI = 3,3 do 61,8; p<0,001).

**Wnioski.** Doszczętne usunięcie stercza obniża umieralność z powodu raka stercza i zmniejsza ryzyko rozsiewu choroby. Zysk ten nie zwiększa się lub zwiększa się nieznacznie po ponad 10 latach po zabiegu operacyjnym.

Opracowali:

**dr n. med. Anna Kowalczyk**

**dr n. med. Ewa Szutowicz**

**dr n. med. Krzysztof Konopa**

**dr n. med. Rafał Dziadziuszko**