

Treating childhood acute lymphoblastic leukemia without cranial irradiation

Pui C-H, Campana D, Pei D i wsp.
N Engl J Med 2009; 360: 2730-41

Profilaktyczne napromienianie mózgowia jest standardowym sposobem leczenia dzieci chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną (*acute lymphoblastic leukemia* – ALL), u których występuje wysokie ryzyko wystąpienia wznowy w ośrodkowym układzie nerwowym.

Metody. Przeprowadzono badanie kliniczne, którego celem była ocena, czy u wszystkich dzieci z noworozpoznaną ALL można pominąć radioterapię na obszar mózgowia. Do badania włączono 498 chorych. Intensywność leczenia oparto na wyjściowej ocenie czynników ryzyka oraz ocenie resztkowej choroby po zakończeniu leczenia indukującego remisję. Porównano czas trwania utrzymującej się całkowitej remisji u 71 chorych, których uprzednio zakwalifikowanoby do radioterapii i u 56 dzieci, które napromieniano w poprzednich latach.

Wyniki. Odsetki pięcioletnich przeżyć wolnych od zdarzeń oraz przeżyć całkowitych dla wszystkich 498 chorych wyniosły odpowiednio 85,6% (95% przedział ufności, 79,9 do 91,3) oraz 93,5% (95% przedział ufności, 89,8 do 97,2). 5-letnie skumulowane ryzyko wystąpienia izolowanej wznowy w ośrodkowym układzie nerwowym wyniosło 2,7% (95% przedział ufności, 1,1 do 4,3), a jakiegokolwiek wznowy w OUN (wznowy izolowane i mieszane) 3,9% (95% przedział ufności, 1,9 do 5,9). U 71 chorych, którzy nie otrzymali radioterapii, czas trwania utrzymującej się całkowitej remisji był znamienne dłuższy niż w historycznej grupie kontrolnej 56 dzieci poddanych radioterapii ($p=0,04$). Wszystkich 11 chorych z izolowaną wznową w OUN pozostawało w drugiej remisji od 0,4 do 5,5 lat. Zajęcie OUN (CNS-3 status) lub punkcja łądźwiowa z obecnością blastów w płynie mózgowo-rdzeniowym w chwili rozpoznania oraz wysoki poziom choroby resztkowej ($\geq 1\%$) po 6 tygodniach leczenia indukcyjnego wiązały się ze znamienne krótszym czasem wolnym od zdarzeń. Czynniki ryzyka wystąpienia wznowy w OUN były: obecność zaburzeń genetycznych $t(1;19)(TCF3-PBX1)$, jakakolwiek forma zajęcia OUN przy rozpoznaniu oraz immunofenotyp T-komórkowy. Powszechnie występujące działania niepożądane obejmowały reakcje alergiczne na asparaginazę, martwicę kości, powikłania zakrzepowe, uogólnione zakażenia grzybicze.

Wnioski. Stosując efektywną, opartą na ocenie czynników ryzyka chemioterapię, można bezpiecznie pominąć profilaktyczne napromienianie na obszar mózgowia u dzieci z rozpoznaniem ALL.

Improved overall survival with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment in stage II or III colon cancer in the MOSAIC Trial

Thierry André, Corrado Boni, Matilde Navarro i wsp.
J Clin Oncol 2009; 19: 3109-16

Cel. Udział 3-letnich przeżyć wolnych od choroby (*disease-free survival* – DFS) był znacząco wyższy wśród chorych na raka okrężnicy w II lub III stopniu zaawansowania po doszczętnym zabiegu operacyjnym, otrzymujących fluorouracyl z leukoworyną w krótkotrwałym i ciągłym wlewie (LV5FU2), z dodatkiem oksaliplatyny (FOLFOX4). Przedstawiono końcowe wyniki badania, zawierające 6-letni całkowity czas przeżycia (*overall survival* – OS) oraz 5-letni DFS.

Chorzy i metody. 2.246 chorych przydzielono losowo do chemioterapii LV5FU2 lub FOLFOX4 przez 6 miesięcy. Głównym wskaźnikiem końcowej oceny był DFS, a dodatkowymi – OS i bezpieczeństwo leczenia.

Wyniki. Udziały 5-letnich DFS w grupie leczonej FOLFOX4 i LV5FU2 wyniosły odpowiednio 73,3% i 67,4% (współczynnik ryzyka [HR]=0,80; 95% CI 0,68 do 0,93; $p=0,003$). Udziały 6-letnich OS w grupie FOLFOX4 i LV5FU2 wyniosły odpowiednio 78,5% i 76,0% (HR=0,84; 95% CI 0,71 do 1,00; $p=0,046$); udziały 6-letnich OS chorych w III stopniu zaawansowania wyniosły odpowiednio 72,9% i 68,7% (HR=0,80; 95% CI 0,65 do 0,97; $p=0,023$). Nie stwierdzono różnicy w OS wśród chorych w II stopniu zaawansowania. Udział wtórnych nowotworów innych niż rak jelita grubego w grupie FOLFOX4 i LV5FU2 wyniósł odpowiednio 5,5% i 6,1%. Wśród otrzymujących oksaliplatynę udział obwodowych czuciowych neuropatii 3. stopnia wyniósł 1,3% po 12 miesiącach po leczeniu oraz 0,7% po 48 miesiącach.

Wnioski. Dołączenie oksaliplatyny do LV5FU2 znacząco zwiększyło udział 5-letnich DFS i 6-letnich OS w uzupełniającym leczeniu chorych na raka okrężnicy w II i III stopniu zaawansowania. Ten schemat chemioterapii powinien być stosowany po zabiegu operacyjnym u chorych w III stopniu zaawansowania.

Duration of chemotherapy for advanced non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized trials

Yu Yang Soon, Martin R. Stockler, Lisa M. Askie i wsp.
J Clin Oncol 2009; 27: 3277-83

Cel. Ocena skuteczności zwiększenia liczby cykli chemioterapii 1. linii u chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca.

Metody. W biomedycznych bazach danych oraz doniesieniach konferencyjnych wyszukano randomizowane badania kliniczne (*randomized controlled trials* – RCTs) porównujące 1) określoną liczbę cykli chemioterapii z kontynuowaniem tej samej chemioterapii do progresji lub 2) większą określoną liczbę cykli tej samej chemioterapii z określoną liczbą cykli takiej samej chemioterapii, poprzedzającej dodatkowe cykle alternatywnej chemioterapii. Metaanalizę przeprowadzono stosując model ze stałymi czynnikami (*fixed effect model*). Głównym wskaźnikiem końcowej oceny był całkowity czas przeżycia (*overall survival* – OS), a dodatkowymi czas do progresji (*progression-free survival* – PFS), występowanie działań niepożądanych (*adverse events* – AE) oraz jakość życia związana ze zdrowiem (*health-related quality of life* – HRQL).

Wyniki. Znalezione 13 RCTs, do których włączono 3.027 chorych. Wydłużenie chemioterapii znacznie wydłuża PFS (współczynnik ryzyka [HR] 0,75; 95% CI 0,69 do 0,81; $p < 0,00001$), i umiarkowanie OS (HR 0,92; 95% CI 0,86 do 0,99; $p = 0,03$). Analiza podgrup wykazała, że wpływ na PFS był większy w badaniach z udziałem leków 3. generacji w porównaniu do starszych schematów (HR 0,70 w porównaniu do 0,92; $p = 0,003$). Stosowanie większej liczby cykli chemioterapii wiązało się z częstszym występowaniem AE we wszystkich badaniach, w których było to raportowane oraz wpływało ujemnie na HRQL w 2 spośród 7 badań.

Wnioski. Wydłużenie chemioterapii, szczególnie przy zastosowaniu leków 3. generacji, znamiennie wydłuża PFS, przy nieznacznym wydłużeniu OS. Niezbędne jest przeprowadzenie dalszych badań dotyczących wydłużenia chemioterapii przy zastosowaniu bardziej skutecznych i/lub mniej toksycznych leków.

HPV testing in combination with liquid-based cytology in primary cervical screening (ARTISTIC): a randomised controlled trial

Kitchener HC, Almonte M, Thomson C i wsp.
Lancet Oncol 2009; 10: 672-82

Ocena DNA wirusa brodawczaka ludzkiego (*human papillomavirus* – HPV) jest bardziej czuła niż badanie cytologiczne w wykrywaniu śród nabłonkowego nowotworzenia wysokiego stopnia w szyjce macicy (*cervical intraepithelial neoplasia* – CIN). W badaniu ARTISTIC oceniano skuteczność testów HPV w wykrywaniu zmian w szyjce macicy, porównując cytologię na płynnym podłożu (*liquid-based cytology* – LBC) w połączeniu z testem HPV z wyłączną LBC. Przeprowadzono dwie rundy skryningowe co 3 lata (2001-03 i 2004-07).

Metody. Kobiety w wieku 20-64, lat poddane rutynowym badaniom przesiewowym w ramach *English National Health Service Cervical Screening Programme in Greater Manchester*, przydzielono losowo (od lipca 2001 r. do września 2003 r.) w stosunku 3:1 do grupy, w której wyniki badań (połączenia LBC z testem HPV) były ujawniane, a na ich podstawie stosowano odpowiednio leczenie, lub do grupy, w której wyniki HPV były utajnione zarówno dla lekarza, jak i dla pacjentki. Głównym wskaźnikiem końcowej oceny było wykrycie CIN w stopniu 3. lub wyższym (CIN3+) w drugiej rundzie skryningowej, na podstawie analizy zgodnej z intencją leczenia. Badanie zarejestrowano jako *International Standard Randomised Controlled Trial Number ISRCTN25417821*.

Wyniki. Do badania włączono 24.510 kobiet (18.386 w grupie z jawnymi wynikami oraz 6.124 w grupie z utajnionymi wynikami). W pierwszej rundzie przesiewowej 233 kobiety (1,27%) w grupie jawnej miało CIN3+ w porównaniu do 80 (1,31%) kobiet w grupie utajnionej (iloraz szans [OR] 0,97, 95% CI 0,75-1,25; $p > 0,2$). Stwierdzono niespodziewanie dużą różnicę w występowaniu CIN3+ pomiędzy pierwszym a drugim badaniem w obu grupach: 0,25% (29 spośród 11.676) w grupie z jawnymi wynikami oraz 0,47% (18 spośród 3.866 kobiet) w grupie z tajnymi wynikami (OR 0,53, 95% CI 0,30-0,96; $p = 0,042$). Po uwzględnieniu obu rund przesiewowych udział kobiet z CIN3+ wyniósł 1,51% (w grupie z jawnymi wynikami) oraz 1,77% (w grupie bez zaślepienia; OR 0,85, 95% CI 0,67-1,08; $p > 0,2$).

Wnioski. Połączenie LBC z testem HPV wiązało się ze znamiennie niższym wykrywaniem CIN3+ w drugiej rundzie przesiewowej w porównaniu z wyłączną LBC, ale wpływ testu HPV był niewielki. Po połączeniu wyników dwóch rund przesiewowych użycie obu metod nie zwiększyło wykrywania CIN3+ lub CIN2+ w porównaniu do wyłącznej LBC. Potencjalne zmiany w metodach przesiewowych powinny być oceniane po przeprowadzeniu przynajmniej dwóch rund badań.

Randomized phase III trial comparing biweekly infusional fluorouracil/leucovorin alone or with irinotecan in the adjuvant treatment of stage III colon cancer: PETACC-3

Van Cutsem E, Labianca R, Bodoky G i wsp.
J Clin Oncol 2009; 27: 3117-25

Ce l. Głównym celem wieloośrodkowego badania III fazy z losowym doborem chorych była ocena, czy dodanie irynotekanu do schematu de Gramont (fluorouracyl [FU]/leukoworyna [LV]; LV5FU2) w leczeniu uzupełniającym wydłuża czas do progresji (*disease-free survival* – DFS) chorych na raka okrężnicy w III stopniu zaawansowania.

Chorzy i metody. Chorych na raka okrężnicy w II lub III stopniu zaawansowania po doszczętnym zabiegu chirurgicznym przydzielono losowo do LV5FU2 (LV 200 mg/m² w 2-godzinny wlew; FU 400 mg/m², a następnie 600 mg/m² w ciągłym 22-godzinnym wlewie w dniu 1. i 2. co 2 tygodnie przez 12 cykli; schemat de Gramont) lub do połączenia LV5FU2 z irynotekaniem (180 mg/m² w 30-90-minutowym wlewie w 1. dniu co 2 tygodnie). 260 (7,9%) spośród 3.278 chorych otrzymało alternatywny wysokodawkowy schemat FU/LV z lub bez irynotekanu.

Wyniki. Podstawowa analiza skuteczności została przeprowadzona dla 2.094 chorych w III stopniu zaawansowania. Po medianie czasu obserwacji 66,3 miesiący udział 5-letnich DFS wyniósł 56,7% wśród leczonych irynotekaniem w połączeniu z LV5FU2 oraz 54,3% w grupie leczonej LV5FU2 (główny wskaźnik końcowej oceny: log-rank p=0,106). Dołączenie irynotekanu do LV5FU2 nie wydłużyło czasu przeżycia w tej grupie chorych w porównaniu do LV5FU2 (udział 5-letnich przeżyć 73,6% w porównaniu do 71,3%; log-rank p=0,094). Dołączenie irynotekanu do LV5FU2 wiązało się z częstszym występowaniem zaburzeń układu pokarmowego oraz neutropenii 3. i 4. stopnia.

Wnioski. Dołączenie irynotekanu do LV5FU2 w leczeniu uzupełniającym nie wydłużyło znamienne DFS ani całkowitego czasu przeżycia chorych na raka okrężnicy w III stopniu zaawansowania w porównaniu do LV5FU2.

Safety, immunogenicity, and efficacy of quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, 18) recombinant vaccine in women aged 24-25 years: a randomised, double-blind trial

Muñoz N, Manalastas R Jr, Pitisuttithum P i wsp.
Lancet 2009; 373: 1949-57

Szczyt zakażeń wirusem brodawczaka ludzkiego (*human papillomavirus* – HPV) występuje najczęściej 5-10 lat po rozpoczęciu współżycia płciowego, ale wszystkie kobiety mają ryzyko zakażenia HPV. Oceniano bezpieczeństwo, immunogenność i skuteczność czterowalentnej szczepionki przeciw HPV (typ 6., 11., 16., 18.), zawierającej L1 (*virus-like-particle*), u kobiet w wieku 24-45 lat.

Metody. Kobiety w wieku 24-45 lat bez kłykcin kończystych lub chorób szyjki macicy w wywiadzie zostały włączone do wieloośrodkowego randomizowanego podwójnie ślepego badania z placebo w grupie kontrolnej. Uczestniczki przydzielono komputerowo do otrzymywania czterowalentnej szczepionki przeciw HPV (n=1.911) lub placebo (n=1.908) w dniu 1. oraz w 2. i 6. miesiącu. Głównymi wskaźnikami końcowej oceny było zakażenie trwające ≥6 miesięcy oraz choroby szyjki macicy i zewnętrznych narządów płciowych związane z HPV 6., 11., 16., 18. oraz wyłącznie z HPV 16. i 18. Pierwotne analizy skuteczności zostały przeprowadzone dla leczenia zgodnego z protokołem, ale przeprowadzono również analizy zgodnie z intencją leczenia. Badanie zarejestrowano pod numerem NCT00090220.

Wyniki. 1.910 kobiet otrzymało przynajmniej 1. dawkę szczepionki, a 1.907 – przynajmniej 1. dawkę placebo. W populacji leczonej według protokołu skuteczność w zapobieganiu chorobom lub zakażeniom związanym z HPV 6., 11., 16. i 18. wyniosła 90,5% (95% CI 73,7-97,5, cztery spośród 1.615 kobiet w grupie szczepionej w porównaniu do 41/1.607 w grupie placebo), przeciw chorobom lub zakażeniom związanym wyłącznie z HPV 16. i 18. – 83,1% (50,6-95,8, 4 spośród 1601 kobiet w porównaniu do 23/1579 kobiet), a w populacji zgodnej z intencją leczenia skuteczność wyniosła odpowiednio 30,9% (95% CI 11,1-46,5, 108/1.886 przypadków w porównaniu do 154/1.883) i 22,6% (-2,9 do 41,9, 90/1.886 przypadków w porównaniu do 115/1.883), ponieważ w tej grupie zakażenia i choroby występowały w chwili rozpoczęcia badania. Nie stwierdzono poważnych działań niepożądanych związanych ze szczepionką.

Wnioski. Czterowalentna szczepionka przeciwko HPV 6., 11., 16., 18. jest skuteczna u kobiet w wieku 24-45 lat nie zakażonych tymi typami wirusa w chwili rozpoczęcia szczepienia.

Efficacy of human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against cervical infection and precancer caused by oncogenic HPV types (PATRICIA): final analysis of a double-blind, randomised study in young women

Paavonen J, Naud P, Salmerón J i wsp.

HPV PATRICIA Study Group

Lancet 2009; 374: 301-14

Szczepionka przeciw wirusowi brodawczaka ludzkiego (*human papillomavirus* HPV 16/18 AS04-adjuvanted vaccine) okazała się immunogenna, zazwyczaj dobrze tolerowana oraz skuteczna w zapobieganiu zakażeniom HPV 16. lub HPV 18. oraz towarzyszącym im zmianom przedrakowym w planowanej analizie, przeprowadzonej w trakcie randomizowanego podwójnie ślepego badania klinicznego III fazy (*Papilloma TR1al against Cancer In young Adults – PATRICIA*). W niniejszej pracy przedstawiono końcowe wyniki badania.

Metody. Kobiety w wieku 15-25 lat były szczepione w miesiącach 0., 1. i 6. Analizy skuteczności przeprowadzono w populacji leczonej zgodnie z protokołem (grupa szczepiona n=8093; grupa kontrolna n=8069), w całej szczepionej populacji (*total vaccinated cohort – TVC*: wszystkie kobiety, które otrzymały przynajmniej 1 dawkę szczepionki, niezależnie od wyjściowego stanu HPV; reprezentuje całą populację, zawiera również kobiety aktywne seksualnie; grupa szczepiona n=9319; grupa kontrolna n=9325) oraz w populacji bez zakażenia onkogennymi szczepami HPV w chwili włączenia do badania (*TVC-naive*; reprezentuje kobiety przed rozpoczęciem współżycia seksualnego; grupa szczepiona n=5822; grupa kontrolna n=5819). Głównym wskaźnikiem końcowej oceny była skuteczność szczepionki w zapobieganiu śród-nabłonkowemu nowotworzeniu w szyjce macicy 2. stopnia (*cervical intraepithelial neoplasia 2+ – CIN2+*), związanemu z zakażeniem HPV 16. lub HPV 18. u kobiet, które w chwili włączenia do badania były seronegatywne i nie wykryto u nich DNA HPV w 6. miesiącu (ATP-E).

Wyniki. Średni okres obserwacji wyniósł 34,9 miesięcy (SD 6,4) po podaniu 3. dawki. Skuteczność szczepionki przeciw CIN2+ związanemu z zakażeniem HPV 16/18 wyniosła 92,9% (96,1% CI 79,9-98,3) w pierwotnej analizie oraz 98,1% (88,4-100) w analizie, w której oceniano zmiany wywołane zakażeniem kilkoma onkogennymi typami HPV (ATP-E). Skuteczność szczepionki w zapobieganiu CIN2+ niezależnie od DNA HPV w zmianie wyniosła 30,4% (16,4-42,1) w grupie TVC oraz 70,2% (54,7-80,9) w grupie TVC-naive, a w zapobieganiu CIN3+ odpowiednio 33,4% (9,1-51,5) w grupie TVC oraz 87,0% (54,9-97,7) w grupie TVC-naive. Skuteczność szczepionki przeciw CIN2+, związanemu z 12 onkogennymi typami (przeciw którym nie była stosowana szczepionka) wyniosła 54,0% (34,0-68,4; ATP-E). W grupie TVC zaobserwowano indywidualną krzyżową

ochronę przeciw CIN2+, związanemu z HPV 31., HPV 33. i HPV 45.

Wnioski. Szczepionka HPV-16/18 AS04-adjuvanted była wysoce skuteczna w zapobieganiu CIN2+, związanemu z HPV 16/18 oraz innymi onkogennymi typami wirusa i może być stosowana w masowych szczepieniach.

Hearing improvement after bevacizumab in patients with neurofibromatosis type 2

Plotkin SR, Stemmer-Rachamimov AO, Barker FG i wsp.

N Engl J Med 2009; 361: 358-67

Głęboka utrata słuchu jest poważnym powikłaniem nerwiakówłóknikowatości typu 2. (NF2), zespołu uwarunkowanego genetycznie, w przebiegu którego z osłonek nerwów przedsionkowych (VIII) powstają obustronne nerwiaki osłonkowe. Nie jest znane żadne leczenie tych guzów.

Metody. W utrwalonej w parafinie tkance 21 nerwiaków osłonkowych nerwów przedsionkowych, powstałych w przebiegu NF2 oraz 22 sporadycznie występujących nerwiaków osłonkowych oceniono ekspresję naczyniowego śródbłonkowego czynnika wzrostu oraz trzech jego receptorów: VEGFR-2, neuropiliny-1 i neuropiliny-2. Dziesięciu chorych z rozpoznaniem NF2 i postępującymi nerwiakami osłonkowymi nerwów przedsionkowych, którzy nie kwalifikowali się do standardowego leczenia, otrzymało bewacyzumab, monoklonalne przeciwciało anti-VEGF. Odpowiedź na leczenie definiowano jako zmniejszenie wymiarów guza o 20% w badaniach obrazowych w porównaniu z obrazem sprzed leczenia. Odpowiedź „słuchową” definiowano jako znamienne poprawę wyników testów czynnościowych (*word-recognition score*), w porównaniu ze stanem sprzed leczenia.

Wyniki. Immunohistochemicznie ekspresję VEGF stwierdzono w 100% nerwiaków osłonkowych, a VEGFR-2 w 32% naczyń guzów. Przed leczeniem mediana rocznego przyrostu objętości dla 10 guzów wskaźnikowych wyniosła 62%. Po leczeniu bewacyzumabem u 9 spośród 10 chorych stwierdzono zmniejszenie wymiarów guza, a u 6 spełniono kryteria odpowiedzi radiologicznej, która u 4 chorych utrzymywała się przez 11-16 miesięcy obserwacji. Medianę najlepszej odpowiedzi na leczenie stanowiło 26% zmniejszenie objętości guza. U trzech chorych nie przeprowadzono oceny słuchu, spośród pozostałych 7 u czterech stwierdzono poprawę, u dwóch stabilizację, a u jednego postępującą utratę słuchu. Stwierdzono 21 zdarzeń niepożądanych 1. i 2. stopnia.

Wnioski. Blokada VEGF z zastosowaniem bewacyzumabu poprawia słuch u niektórych, lecz nie u wszystkich chorych z NF2 i prowadzi do zmniejszenia wymiarów większości nerwiaków osłonkowych nerwu przedsionkowego.

Overall survival and updated results for sunitinib compared with interferon alfa in patients with metastatic renal cell carcinoma

Mozer RJ, Hutson TE, Tomczak P i wsp.
J Clin Oncol 2009; 27: 3584-90

Badanie kliniczne III fazy z losowym doбором chorych wykazało większą skuteczność sunitynibu w porównaniu do interferonu alfa (IFN- α) w wydłużeniu czasu do progresji (główny wskaźnik końcowej oceny) w pierwszej linii leczenia rozlanego raka nerki (RCC). Przedstawiono końcowe wyniki badania.

Chorzy i metody. 750 nieleczonych chorych na rozlanego jasnokomórkowego raka nerki (RCC) przydzielono losowo do leczenia sunitynibem (50 mg raz dziennie doustnie przez 4 tygodnie, 2 tygodnie przerwy) lub IFN- α (9 MU podskórnie 3 razy w tygodniu). Całkowity czas przeżycia porównywano przy użyciu dwustronnych testów log-rank i Wilcoxa. Oceniono również czas do progresji, udział odpowiedzi oraz bezpieczeństwo leczenia przy dłuższym okresie obserwacji.

Wyniki. Mediana całkowitego czasu przeżycia była dłuższa w grupie leczonej sunitynibem w porównaniu do grupy leczonej IFN- α (26,4 w porównaniu do 21,8 miesięcy; współczynnik ryzyka [HR]=0,821; 95% CI 0,673 do 1,001; $P=0,051$) w pierwotnej analizie log-rank bez stratyfikacji ($p=0,013$ dla testu Wilcoxa bez stratyfikacji). Po zastosowaniu stratyfikacji HR wyniósł 0,818 (95% CI, 0,669 do 0,999; $p=0,049$). W grupie leczonej IFN- α 33% chorych po wyłączeniu z badania otrzymywało sunitynib, a 32% inny inhibitor naczyniowego endotelialnego czynnika wzrostu. Mediana czasu do progresji wyniosła 11 miesięcy w grupie leczonej sunitynibem w porównaniu do 5 miesięcy w grupie otrzymującej IFN- α ($p<0,001$). Udział obiektywnych odpowiedzi wyniósł 47% w grupie leczonej sunitynibem w porównaniu do 12% w grupie IFN- α ($p<0,001$). Najczęstszymi działaniami niepożądanymi związanymi z sunitynibem w 3. stopniu nasilenia były: nadciśnienie tętnicze (12%), zmęczenie (11%), biegunka (9%) oraz zespół ręka-stopa (9%).

Wnioski. Zastosowanie sunitynibu w pierwszej linii leczenia wydłużyło całkowity czas przeżycia, czas do progresji oraz zwiększyło udział odpowiedzi u chorych na rozlanego RCC w porównaniu do IFN- α . W erze leczenia celowanego rokowanie u chorych na RCC jest lepsze.

Sorafenib for treatment of renal cell carcinoma: final efficacy and safety results of the phase III Treatment Approaches in Renal Cancer Global Evaluation Trial

Escudier B, Eisen T, Stadler WM i wsp.
J Clin Oncol 2009; 27: 3312-8

Cel. Przedstawiono ostateczne dane dotyczące przeżycia chorych na jasnokomórkowego raka nerki (RCC), leczonych w badaniu *Treatment Approaches in Renal Cancer Global Evaluation Trial* (TARGET) oraz oceniono wartość rokowniczą naczyniowego śródnabłonkowego czynnika wzrostu (VEGF).

Chorzy i metody. 903 wcześniej leczonych chorych przydzielono losowo do leczenia sorafenibem lub placebo. Po wykazaniu wydłużenia czasu do progresji (*progression-free survival* – PFS) po zastosowaniu sorafenibu, chorych otrzymujących placebo przydzielono do leczenia sorafenibem. Oceniono całkowity czas przeżycia (OS) w dwóch planowanych analizach w trakcie badania oraz w jednej analizie końcowej, nie uwzględniającej chorych otrzymujących placebo, którzy zostali następnie przydzieleni do leczenia sorafenibem. Oceniono zależność pomiędzy wyjściowym stężeniem VEGF a rokowaniem i skutecznością leczenia.

Wyniki. OS chorych otrzymujących sorafenib był porównywalny z OS chorych otrzymujących placebo (17,8 w porównaniu do 15,2 miesięcy; współczynnik ryzyka [HR]=0,88; $p=0,146$); jednakże po uwzględnieniu *cross-over* różnica w czasie przeżycia okazała się znamienna (17,8 w porównaniu do 14,3 miesięcy; HR=0,78; $p=0,029$). Działania niepożądane 16 miesięcy po *cross-over* były podobne do wcześniej przedstawianych. Stężenie VEGF w chwili włączenia chorych do badania wiązało się ze stanem ogólnym wg *Eastern Cooperative Oncology Group* ($p<0,0001$), *Memorial Sloan-Kettering Cancer Center score* ($p<0,0001$), PFS oraz OS w analizie jednoczynnikowej (PFS, $p=0,0013$; OS, $p=0,0009$) oraz wieloczynnikowej (PFS, $p=0,0231$; OS, $p=0,0416$) wśród chorych otrzymujących placebo oraz z krótszym OS w analizie wieloczynnikowej wśród chorych otrzymujących sorafenib ($p=0,0145$). Zarówno chorzy z wysokim ($p<0,01$), jak i niskim stężeniem VEGF ($p<0,01$) odnieśli korzyść z leczenia sorafenibem.

Wnioski. Chociaż nie stwierdzono wydłużenia OS w pierwotnej analizie, przeprowadzonej zgodnie z intencją leczenia, wyniki kolejnej analizy uwzględniającej *cross-over*, wykazały wydłużenie OS w grupie leczonej sorafenibem. Stężenie VEGF jest czynnikiem rokowniczym dla PFS i OS chorych na RCC. Wyniki badania TARGET wskazują na skuteczność i bezpieczeństwo stosowania sorafenibu u chorych na zaawansowanego RCC.

Preoperative staging of lung cancer with combined PET-CT

Fischer B, Lassen U, Mortensen J i wsp.

N Engl J Med 2009; 361: 32-9

Szybka i dokładna ocena stopnia zaawansowania jest konieczna, aby dokonać wyboru odpowiedniego sposobu leczenia chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca (NSCLC). Celem niniejszego badania z losowym dobo-rem chorych była ocena wpływu wykonywania pozyto-nowej tomografii emisyjnej z tomografią komputerową (PET-CT) na przedoperacyjną ocenę stopnia zaawanso-wania niedrobnokomórkowego raka płuca.

Metody. Chorych wymagających diagnostyki przed-operacyjnej przydzielano losowo do konwencjonalnej oceny stopnia zaawansowania, uzupełnionej o PET-CT lub wyłącznie konwencjonalnej oceny stopnia zaawanso-wania. Chorych obserwowano do zgonu lub przynajmniej przez 12 miesięcy. Oceniano liczbę nieuzasadnionych torakotomii, definiowanych jako: torakotomia, podczas której stwierdzono i histopatologicznie potwierdzono obecność przerzutów do węzłów chłonnych śródpiersia (stopień IIIA [N2]), stopień IIIB lub stopień IV choroby, obecność zmian o charakterze łagodnym; torakotomia zwiadowcza; torakotomia wykonana u chorych, u których w ciągu roku od randomizacji wystąpił nawrót choroby lub zgon z jakiegokolwiek przyczyny.

Wyniki. Od stycznia 2002 r. do lutego 2007 r., 98 cho-rych przydzielono losowo do grupy z PET-CT, a 91 do diagnostyki konwencjonalnej. Mediastinoskopię wyko-nano u 94% chorych. U 38 chorych nowotwór uznano za nieoperacyjny po wykonaniu PET-CT, a u 18 po prze-prowadzeniu klasycznej diagnostyki. 60 chorych w grupie PET-CT i 73 w grupie diagnozowanej konwencjonalnie poddano torakotomii ($p=0,004$). Spośród tych torakoto-mii 21 w grupie PET-CT i 38 w grupie rozpoznawanej konwencjonalnie uznano za nieuzasadnione ($p=0,05$). Liczba zasadnych torakotomii i przeżycia były podobne w obu grupach.

Wnioski. Zastosowanie PET-CT w przedoperacyjnej diagnostyce niedrobnokomórkowego raka płuca prowa-dzi do zmniejszenia liczby wykonywanych torakotomii oraz liczby nieuzasadnionych torakotomii, natomiast nie wpływa na umieralność.

Opracowali:

dr n. med. Anna Kowalczyk

dr n. med. Ewa Szutowicz

dr n. med. Krzysztof Konopa

dr n. med. Rafał Dziadziuszko