

## Impact of pathological characteristics on local relapse after breast-conserving therapy: a subgroup analysis of the EORTC boost versus no boost trial

Jones HA, Antonini N, Hart AM i wsp.  
*J Clin Oncol* 2009; 27: 4939-4947

Oceniono długookresowy wpływ cech patomorfologicznych i dodatkowej dawki 16 Gy na ryzyko miejscowego nawrotu u chorych na raka piersi w I i II stopniu zaawansowania, leczonych z oszczędzeniem piersi (BCT).

**Chorzy i metody.** W badaniu EORTC *boost vs no boost* chore poddane mikroskopowo doszczętnemu wycięciu guza, po zakończeniu radioterapii wiązką zewnętrzną były przydzielane losowo do otrzymania bądź nie dodatkowej dawki napromieniania w wysokości 16 Gy. Przeprowadzono centralny przegląd rozpoznania patomorfologicznych u 1616 chorych.

**Wyniki.** Dziesięcioletnie skumulowane ryzyko nawrotu miejscowego jako pierwszego miejsca niepowodzenia leczenia nie było uzależnione od obecności komórek nowotworowych w linii cięcia lub jej pobliżu, zarówno w przypadku raka inwazyjnego, jak i postaci wewnątrzprzewodowych, ocenianych w centralnym przeglądzie patologicznym (log-rank odpowiednio  $p=0,45$  i  $p=0,57$ ). W analizie wieloczynnikowej występowanie niskorzóżnicowanego komponentu inwazyjnego ( $p=0,026$ ; współczynnik ryzyka 1,67) oraz wiek młodszy niż 50 lat ( $p<0,0001$ ; współczynnik ryzyka 2,38) wiązały się ze zwiększonym ryzykiem nawrotu miejscowego. Dodatkowa dawka 16 Gy znacząco zmniejszała udział nawrotów miejscowych ( $p=0,0006$ ; współczynnik ryzyka 0,47). Dla chorych w wieku poniżej 50 lat i dla chorych z niskorzóżnicowanym rakiem inwazyjnym dodatkowa dawka napromieniania zmniejszała ryzyko nawrotu miejscowego odpowiednio z 19,4% do 11,4% ( $p=0,0046$ ; współczynnik ryzyka 0,51) i z 18,9 do 8,6% ( $p=0,01$ ; współczynnik ryzyka 0,42).

**Wnioski.** Młody wiek i niskie zróżnicowanie nowotworu inwazyjnego były głównymi czynnikami ryzyka nawrotu miejscowego. Stan marginesów chirurgicznych nie odgrywał istotnej roli. Dodatkowa dawka napromieniania w wysokości 16Gy znacząco zmniejszała negatywny rokowniczy wpływ młodego wieku i niskiego zróżnicowania histopatologicznego.

## Cisplatin versus cisplatin plus doxorubicin for standard-risk hepatoblastoma

Perilongo G, Maibach R, Shafford E i wsp.  
*N Engl J Med* 2009; 361: 1662-1670

Zastosowanie wyłącznie cisplatyny może być równie skuteczne jak połączenie cisplatyny z doksorubicyną w leczeniu przedoperacyjnym chorych na wątrobiaka zarodkowego o standardowym ryzyku charakteryzującym się zajęciem nie więcej niż trzech sektorów wątroby i poziomem alfafetoproteiny powyżej 100 ng/ml.

**Metody.** Do badania włączano dzieci poniżej 16. roku życia z rozpoznaniem wątrobiaka zarodkowego o standardowym ryzyku. Po podaniu jednego cyklu chemioterapii, zawierającego cisplatynę w dawce 80 mg/m<sup>2</sup> podawaną przez 24 godziny, chorych przydzielano losowo do leczenia z użyciem cisplatyny co 14 dni lub cisplatyny z doksorubicyną podawanych w trzech cyklach przed operacją i dwóch po operacji. Głównym punktem końcowym badania był udział doszczętnych zabiegów operacyjnych. Badanie zakładało brak pogorszenia wyników leczenia po zastosowaniu wyłącznej cisplatyny, definiowany jako mniej niż 10% różnica w udziale doszczętnych zabiegów operacyjnych.

**Wyniki.** Od czerwca 1998 r. do grudnia 2006 r. do leczenia wyłączną cisplatyną przydzielono 126 chorych, a do leczenia dwulekowego 129 chorych. Udział doszczętnych zabiegów wyniósł 95% i 93% odpowiednio dla leczenia wyłącznie cisplatyną i dla schematu cisplatin z doksorubicyną w analizie zgodnej z intencją leczenia (różnica 1,4%; 95% przedział ufności od -4,1 do 7,0). Odsetki te wynosiły odpowiednio 99% i 95% w analizie zgodnej z zastosowanym protokołem. Trzyletnie przeżycia wolne od zdarzeń i przeżycia całkowite wynosiły odpowiednio dla leczenia wyłącznie cisplatyną 83% (95% przedział ufności od 77 do 90) i 95% (95% przedział ufności od 91 do 99) oraz dla leczenia dwoma lekami 85% (95% przedział ufności od 79 do 92) i 93% (95% przedział ufności od 88 do 98). Mediana czasu obserwacji wynosiła 46 miesięcy. Ostre działania niepożądane w 3. i 4. stopniu nasilenia były znacząco częstsze w grupie leczonej z udziałem doksorubicyny w porównaniu do leczenia wyłącznie cisplatyną (odpowiednio 74,4% i 20,6%).

**Wnioski.** W porównaniu z zastosowaniem schematu opartego na doksorubicynie i cisplatinie leczenie wyłącznie cisplatyną prowadzi do podobnego odsetka doszczętnych zabiegów operacyjnych i przeżyć u dzieci chorych na wątrobiaka zarodkowego o standardowym ryzyku.

## Inhibition of the hedgehog pathway in advanced basal-cell carcinoma

Von Hoff DD, LoRusso PM, Rudin CM

*N Engl J Med* 2009; 361: 1164-1172

Mutacje genów szlaku sygnałowego hedgehog, głównie genów PTCH1 (*patched homologue 1*) i SMO (*smoothened homologue*) często występują w nowotworach podstawnocomórkowych skóry. W badaniu I fazy oceniano bezpieczeństwo stosowania i farmakokinetykę substancji GDC-0449, drobnocząsteczkowego inhibitora SMO oraz odpowiedzi na leczenie tą substancją u chorych na miejscowo zaawansowane bądź uogólnione raki podstawnocomórkowe skóry.

**Metody.** W badaniu klinicznym, do którego włączono 33 chorych na miejscowo zaawansowane bądź uogólnione raki podstawnocomórkowe skóry, podawano GDC-0449 w trzech różnych dawkach; 17 chorych otrzymywało go w dawce 150 mg dziennie, 15 chorych przyjmowało 270 mg dziennie i 1 chory przyjmował 540 mg. Odpowiedź na leczenie oceniano za pomocą kryteriów RECIST, badania przedmiotowego lub obu tych metod jednocześnie. Dokonano również oceny molekularnej guzów.

**Wyniki.** Mediana czasu trwania leczenia wynosiła 9,8 miesiący. U 18 spośród 33 chorych zaobserwowano obiektywną odpowiedź na leczenie GDC-0449, u 7 w ocenie RECIST, u 10 w badaniu przedmiotowym i u 1 w obu tych metodach. U dwojga chorych doszło do odpowiedzi całkowitej, a u 16 do częściowej. U pozostałych 15 chorych doszło do stabilizacji nowotworu (11 chorych) lub progresji (4 chorych). U 6 chorych zaobserwowano 8 przypadków działań niepożądanych 3. stopnia, które można było powiązać z podawaniem badanej substancji. Były to 4 przypadki zmęczenia, 2 hyponatremii, 1 przypadek skurczu mięśni oraz 1 przypadek migotania przedsionków. Jeden przypadek bezobjawowej hyponatremii w 4. stopniu nasilenia uznano za niepowiązany z podawaniem GDC-0449. Jeden chory wycofał się z badania z powodu wystąpienia działań niepożądanych. Wykazano obecność aktywności szlaku sygnałowego hedgehog w guzach, które odpowiadały na leczenie GDC-0449.

**Wnioski.** GDC-0449, doustna drobnocząsteczkowa substancja ukierunkowana na szlak sygnałowy hedgehog, wydaje się wykazywać aktywność przeciwnowotworową u chorych na miejscowo zaawansowane bądź uogólnione raki podstawnocomórkowe skóry.

## Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma

Mok TS, Wu YL, Thongprasert S i wsp.

*N Engl J Med* 2009; 361: 947-957

Dotychczas przeprowadzone nierandomizowane badania kliniczne wskazują na skuteczność stosowania gefitynibu w pierwszej linii leczenia wybranych chorych na niedrobnocomórkowego raka płuca.

**Metody.** Do randomizowanego, otwartego badania III fazy włączono dotychczas nieleczonych chorych na zaawansowane postacie gruczolakoraków płuca, pochodzących z dalekowschodniej Azji, którzy wcześniej nie palili papierosów bądź palili ich mało. Chorych przydzielano losowo do leczenia z użyciem gefitynibu w dawce 250 mg dziennie (609 chorych) lub do chemioterapii składającej się z karboplatyny (AUC 5 lub 6) oraz paklitakselu w dawce 200 mg/m<sup>2</sup> (608 chorych). Głównym punktem końcowym badania był czas przeżycia wolny od progresji.

**Wyniki.** Odsetek jednorocznych przeżyć wolnych od progresji wynosił 24,9% i 6,7% odpowiednio dla leczenia z zastosowaniem gefitynibu i chemioterapii. Potwierdzono podstawowe założenie badania, że leczenie gefitynibem jest co najmniej tak skuteczne jak chemioterapii, a faktycznie wykazano, że jest ono skuteczniejsze od standardowej chemioterapii pod względem czasu do progresji w analizie zgodnej z intencją leczenia (współczynnik ryzyka dla progresji lub zgonu 0,74; 95% przedział ufności od 0,65 do 0,85; p<0,001). W podgrupie 261 chorych, u których zaobserwowano obecność mutacji genu receptora dla naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR), czas do progresji u chorych leczonych gefitynibem był znamienne dłuższy niż u chorych otrzymujących chemioterapię (współczynnik ryzyka progresji lub zgonu 0,48; 95% przedział ufności od 0,36 do 0,64; p<0,001). U 176 chorych, u których nie stwierdzono takich mutacji, czas do progresji był znamienne dłuższy wśród leczonych karboplatiną z paklitakselem (współczynnik ryzyka dla progresji lub zgonu 2,85; 95% przedział ufności od 2,05 do 3,98; p<0,001). Najczęstszymi działaniami niepożądanymi u chorych leczonych gefitynibem były: wysypka skórna (u 66,2% chorych) i biegunka (46,6%). W grupie otrzymującej chemioterapię najczęściej występowały objawy neurotoksyczności (69,9%), neutropenia (67,1%) i utrata włosów (58,4%).

**Wnioski.** Gefitynib jest skuteczniejszy od chemioterapii opartej na karboplatinie z paklitakselem w pierwszorazowym leczeniu chorych na gruczolakoraka płuca pochodzenia azjatyckiego, którzy w przeszłości nie palili papierosów. Obecność w guzie mutacji genu EGFR jest silnym czynnikiem predykcyjnym korzyści z leczenia gefitynibem.

## MicroRNA expression, survival, and response to interferon in liver cancer

Ji J, Shi J, Budhu A i wsp.

*N Engl J Med* 2009; 361: 1437-1447

Rak wątrobowokomórkowy jest częstym i agresywnym nowotworem, występującym głównie u mężczyzn. Ocenił profil ekspresji mikroRNA, czas przeżycia oraz odpowiedź na leczenie z użyciem interferonu alfa u kobiet i mężczyzn chorych na ten nowotwór.

**Metody.** Do analizy włączono łącznie 455 chorych z trzech niezależnych grup, poddanych doszczętej resekcji nowotworu w latach 1999-2003. Badanie profilu ekspresji mikroRNA wykonano u 241 chorych celem określenia mikroRNA związanych z obecnością nowotworu oraz ich wpływu na czas przeżycia u kobiet i mężczyzn. Dodatkowo, dla potwierdzenia wiarygodności wyników, wykonano za pomocą techniki ilościowej łańcuchowej reakcji polimerazy z odwróconą transkryptazą pomiary ilości mikroRNA dla oceny związku z czasami przeżycia i odpowiedzią na leczenie z wykorzystaniem interferonu alfa u 214 chorych z dwóch niezależnych perspektywnych badań klinicznych, oceniających uzupełniające leczenie interferonem.

**Wyniki.** U chorych na raka wątrobowokomórkowego poziom ekspresji mikroRNA miR-26a oraz miR-26b w zdrowym mięszu wątroby był wyższy u kobiet niż u mężczyzn. W komórkach guza stwierdzano niższą ekspresję miR-26 w porównaniu do tkanek nienowotworowych, co wskazuje na związek poziomu miR-26 z tego typu nowotworami. Ponadto nowotwory o obniżonej ekspresji miR-26 mają charakterystyczny wzór transkrypcyjny, a analiza sieci sygnałowych wykazuje, że aktywacja szlaku pomiędzy jądrowym kappa B a interleukiną 6. może odgrywać rolę w rozwoju nowotworu. Chorzy z niskim stężeniem miR-26 w guzie żyli krócej i jednocześnie lepiej odpowiadali na leczenie interferonem niż chorzy z wysokim stężeniem mikroRNA w guzie.

**Wnioski.** U chorych na raka wątrobowokomórkowego stężenie mikroRNA w komórkach wątroby jest różne u kobiet i mężczyzn. Wysokość stężenia miR-26 ma związek z czasem przeżycia i stopniem odpowiedzi na leczenie interferonem  $\alpha$ .

### **Dose-dense paclitaxel once a week in combination with carboplatin every 3 weeks for advanced ovarian cancer: a phase 3, open-label, randomised controlled trial**

Katsumata N, Yasuda M, Takahashi F i wsp.

*Lancet* 2009; 374: 1331-38

Podawanie karboplatyny i paklitakselu co trzy tygodnie jest rutynowym postępowaniem w leczeniu zaawansowanych postaci raka jajnika. Próby wydłużenia czasu przeżycia chorych poprzez dodawanie innych leków do tego schematu zakończyły się niepowodzeniem. Postanowiono porównać typowy schemat karboplatyny z paklitakselem ze zintensyfikowanym cotygodniowym schematem podawania tych leków u kobiet chorych na zaawansowane postacie raka jajnika.

**Metody.** Do badania włączano chore na nabłonkowe postacie raka jajnika, jajowodu i jamy otrzewnej w stopniach zaawansowania od II do IV. Miało ono charakter otwartego, randomizowanego badania III fazy, prowadzonego w 85 ośrodkach w Japonii. Chore losowo

przydzielano do leczenia sześcioma cyklami paklitakselu (180 mg/m<sup>2</sup> w trzygodzinnym dożylnym wlewie) z karboplatyną (AUC 6 mg/ml/min.), podawanymi w 1. dniu cyklu co 3 tygodnie (n=320) lub do zintensyfikowanego leczenia paklitakselem (80 mg/m<sup>2</sup> w jednogodzinnym wlewie), podawanego co tydzień przez 3 tygodnie i karboplatyny podawanej w 1. dniu cyklu (n=317). Głównym punktem końcowym badania była ocena czasu wolnego od progresji choroby. Analizę przeprowadzono zgodnie z intencją leczenia. Badanie zostało zarejestrowane w bazie danych ClinicalTrials.com pod numerem NCT00226915.

**Wyniki.** Spośród 637 włączonych chorych 631 spełniało kryteria leczenia i zostało włączonych do analizowanej grupy (312 i 319 chorych odpowiednio dla grupy badanej i kontrolnej). Mediana czasu do progresji była dłuższa w grupie badanej niż w kontrolnej, odpowiednio 28 miesięcy (95% przedział ufności od 22,3 do 35,4) i 17,2 miesiąca (95% przedział ufności od 15,7 do 321,1), współczynnik ryzyka 0,71 (95% przedział ufności od 0,58 do 0,88; p=0,0015). Udział całkowitych przeżyć po trzech latach był wyższy w grupie badanej niż kontrolnej, odpowiednio 72,1% i 65,1% (współczynnik ryzyka 0,75; 95% przedział ufności od 0,57 do 0,98; p=0,03). Przedwcześnie leczenie zakończyło 165 i 117 chorych odpowiednio z grupy badanej i kontrolnej. Powody zakończenia były podobne w obu grupach, za wyjątkiem większej liczby działań niepożądanych w ramieniu badanym niż kontrolnym (odpowiednio 113 i 69 chorych). Najczęstszym działaniem niepożądanym była neutropenia, która wystąpiła u 286 (92%) i 276 (88%) chorych w grupach badanej i kontrolnej. Częstość występowania anemii w 3. i 4. stopniu nasilenia była wyższa w grupie leczonej intensywnie niż w ramieniu standardowym, odpowiednio 214 (69%) i 137 (44%), p<0,0001. Częstość występowania innych działań niepożądanych była zbliżona.

**Wnioski.** Schemat ze zintensyfikowanym podawaniem paklitakselu wraz z karboplatyną poprawia czas przeżycia w porównaniu do leczenia standardowego i stanowi nową opcję terapeutyczną dla chorych na zaawansowane postacie nabłonkowego raka jajnika.

### **Maintenance pemetrexed plus best supportive care versus placebo plus best supportive care for non-small-cell lung cancer: a randomised, double-blind, phase 3 study**

Ciuleanu T, Brodowicz T, Zielinski C i wsp.

*Lancet* 2009; 374: 1432-1440

W kilku dotychczas przeprowadzonych badaniach klinicznych wykazano skuteczność, dobrą tolerancję i prostotę podawania pemetreksedu, cytostatyku o działaniu antyfolianowym, w leczeniu chorych na zaawansowane postacie niedrobnokomórkowego raka płuca. Oceniono skutecz-

ność podawania tego leku w leczeniu podtrzymującym u tych chorych.

**Metody.** Przeprowadzono randomizowane badanie III fazy w 83 ośrodkach w 20 krajach. 663 chorych w IIIB i IV stopniu zaawansowania z progresją po leczeniu czterema cyklami chemioterapii, zawierającej związek platyny przydzielono losowo (w stosunku 2:1) do leczenia pemetrekselem (500 mg/m<sup>2</sup>, dzień 1.) i najlepszemu leczeniu objawowemu (n=441) lub do placebo i najlepszemu leczeniu objawowemu (n=222). Leczenie prowadzono w 21-dniowych cyklach do progresji choroby. Schemat randomizacji był oparty na metodzie minimalizacji Simona i Pococka. Zastosowano podwójne zaślepienie badania. Wszyscy chorzy otrzymywali witaminę B<sub>12</sub>, kwas foliowy i deksametazon. Głównym punktem końcowym badania był czas do progresji choroby, a wtórnym całkowity czas przeżycia. Wyniki analizowano zgodnie z intencją leczenia. Badanie zarejestrowano w bazie ClinicalTrials.gov pod numerem NCT00102804.

**Wyniki.** Analizie poddano wszystkich chorych objętych randomizacją. Zastosowanie pemetrekselemu znacząco wydłużyło czas do progresji (4,3 miesiąca, 95% przedział ufności od 4,1 do 4,7), w porównaniu z zastosowaniem wyłącznie najlepszemu leczeniu objawowemu (2,6 miesiąca, 95% przedział ufności od 1,7 do 2,8; współczynnik ryzyka 0,5; 95% przedział ufności od 0,42 do 0,61; p<0,0001). Wydłużeniu uległ również całkowity czas przeżycia; 13,4 miesiąca (95% przedział ufności od 11,9 do 15,9) i 10,6 miesiąca (95% przedział ufności od 8,7 do 12; współczynnik ryzyka 0,79; 95% przedział ufności od 0,65 do 0,95; p=0,012) odpowiednio dla zastosowania pemetrekselemu i placebo. Zaprzestanie leczenia z powodu niepożądanych działań leku było częstsze w grupie leczonej pemetrekselemem niż placebo, odpowiednio 21 (5%) i 3 (1%) chorych. Poważne działania niepożądane, związane z podawaniem leku w trzecim lub wyższym stopniu natężenia, były częstsze w grupie z pemetrekselemem niż placebo, odpowiednio 70 (16%) i 9 (4%) chorych (p<0,0001). Dotyczyło to zwłaszcza osłabienia, odpowiednio 22 (5%) i 1 (1%) chorych (p=0,001) oraz neutropenii, odpowiednio 13 (3%) i 0 (p=0,006). Nie było zgonów spowodowanych podawaniem pemetrekselemu. Mniejsza liczba chorych w ramieniu z pemetrekselemem otrzymywała leczenie po zaprzestaniu leczenia podtrzymującego, w porównaniu z grupą z placebo, odpowiednio 227 (51%) i 149 (67%), (p=0,0001).

**Wnioski.** Leczenie podtrzymujące pemetrekselemem jest dobrze tolerowane oraz wydłuża czas przeżycia do progresji i całkowity czas przeżycia w porównaniu z placebo u chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca.

## Screening for epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer

Rosell R, Moran T, Queralt C i wsp.

*N Engl J Med* 2009; 361: 958-967

Mutacje aktywujące genu receptora dla naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR) warunkują wysoką wrażliwość na zastosowanie erlotynibu i gefitinibu, inhibitorów kinazy tyrozynowej, w leczeniu chorych na zaawansowane postaci niedrobnokomórkowego raka płuca. Oceniono wykonalność masowych badań przesiewowych w kierunku obecności mutacji genu EGFR w tej grupie chorych oraz skuteczność leczenia z użyciem erlotynibu.

**Metody.** Od kwietnia 2005 r. do listopada 2008 r. przebadano nowotwory u 2105 chorych leczonych w 129 placówkach w Hiszpanii. Analizy prowadzono w jednym laboratorium centralnym. Chorzy, u których stwierdzono obecność mutacji, mogli być poddani leczeniu erlotynibem.

**Wyniki.** Mutacje EGFR stwierdzono u 350 spośród 2105 chorych (16,5%). Mutacje te były częstsze u kobiet (69,7%), u chorych, którzy nigdy nie palili papierosów (66,6%) i u których rozpoznano gruczolakoraka (80,9%) (p<0,001 dla wszystkich porównań). Stwierdzonymi mutacjami były: delecja w kodonie 19 (62,2%) i mutacja L858R (37,8%). Mediana całkowitego czasu przeżycia i czasu do progresji u 217 chorych leczonych erlotynibem wynosiła odpowiednio 27 i 14 miesięcy. Skorygowane współczynniki ryzyka wynosiły: 2,94 (p<0,001) dla czasu do progresji dla mężczyzn; 1,92 dla obecności mutacji L858R w porównaniu z delecją w kodonie 19 (p=0,02) i 1,68 dla obecności mutacji L858R w osoczym DNA w porównaniu z brakiem mutacji (p=0,02). Najczęstszymi działaniami niepożądanymi były; umiarkowane nasilonie wysypka i biegunka. Toksyczność skórna 3. stopnia wystąpiła u 16 chorych (7,4%), a biegunka w tym stopniu nasilenia u 8 chorych (3,7%).

**Wnioski.** Duże badanie przesiewowe w kierunku obecności mutacji genu EGFR jest wykonalne i ma ono wpływ na wybór sposobu leczenia chorych.

Opracowali:

**dr n. med. Anna Kowalczyk**

**dr n. med. Ewa Szutowicz**

**dr n. med. Krzysztof Konopa**

**dr n. med. Rafał Dziadziuszko**