

## Gefitinib versus cisplatin plus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer harbouring mutations of the epidermal growth factor receptor (WJTOG3405): an open label, randomised phase 3 trial

Mitsudomi T, Morita S, Yatabe Y i wsp. West Japan Oncology Group  
*Lancet Oncology* 2010; 11: 121-128

U chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca z mutacją w genie receptora dla naskórkowego czynnika wzrostu (*EGFR*) obserwuje się wrażliwość na leczenie inhibitorem kinazy tyrozynowej *EGFR*, gefitynibem. Jednak nie jest pewne, czy u chorych z mutacją *EGFR* leczenie gefitynibem jest skuteczniejsze od standardowej dwulekowej chemioterapii zawierającej pochodne platyny.

**Metody.** Od 31 marca 2006 r. do 22 czerwca 2009 r. przeprowadzono otwarte badanie kliniczne III fazy (WJTOG3405). 177 nie leczonych uprzednio chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca w stopniu zaawansowania IIIB/IV lub z nawrotem choroby po zabiegu operacyjnym, z obecnością mutacji w genie *EGFR* (delecja w egzonie 19. lub mutacja punktowa L858R), w wieku  $\leq 75$  lat, przydzielono losowo do leczenia gefitynibem (250 mg/dzień doustnie;  $n=88$ ) lub do chemioterapii (3 do 6 cykli podawanych co 21 dni), zawierającej cisplatinę (80 mg/m<sup>2</sup>, *iv*) i docetaksel (60 mg/m<sup>2</sup>, *iv*;  $n=89$ ). Oceniano czas do progresji choroby. Analizę czasu przeżycia przeprowadzono według zmodyfikowanej zasady *intention to treat*.

**Wyniki.** Z analizy wyłączono 5 chorych (u 2 chorych po randomizacji stwierdzono raka tarczycy i raka jelita grubego, u jednego obecna była mutacja w egzonie 18., w jednym przypadku nie uzyskano pełnej zgody, u jednego chorego wystąpiła reakcja uczuleniowa na docetaksel). Ostatecznie do analizy przeżycia włączono 172 chorych (86 w każdej grupie). Czas do progresji był znamienne dłuższy wśród chorych leczonych gefitynibem, w porównaniu do otrzymujących cisplatinę i docetaksel; mediana 9,2 miesiący (95% przedział ufności 8,0-13,9) w porównaniu do 6,3 miesiący (5,8-7,8; współczynnik ryzyka 0,489, 95% przedział ufności 0,336-0,710, *log-rank*  $p<0,0001$ ). Mielosupresja, łysienie oraz zmęczenie występowały częściej w grupie leczonej cisplatiną z docetakselem, natomiast powikłania skórne, zaburzenia funkcji wątroby oraz biegunka – w grupie leczonej gefitynibem. U dwóch chorych leczonych gefitynibem wystąpiły zmiany śródmiąższowe w płucach (2,3%), jeden z tych chorych zmarł.

**Wnioski.** U chorych na raka płuca z mutacjami *EGFR* leczenie gefitynibem pozwala uzyskać dłuższy czas przeżycia do progresji niż leczenie cisplatiną z docetakselem.

## Long-term results of hypofractionated radiation therapy for breast cancer

Whelan T, Pignol J, Levine M i wsp.  
*N Engl J Med* 2010; 362: 513-520

Dotychczas nie ustalono optymalnego schematu frakcjonowania dawki w napromienianiu całej piersi u chorych poddanych oszczędzającemu zabiegowi operacyjnemu z powodu raka piersi.

**Metody.** Przeprowadzono badanie porównujące skuteczność trzytygodniowego hipofrakcjonowanego schematu napromieniania całej piersi ze schematem pięcioletniowym. Chore na inwazyjnego raka piersi, poddane oszczędzającemu zabiegowi operacyjnemu, z wolnymi od nacieku nowotworowego marginesami chirurgicznymi oraz bez zajęcia pachowych węzłów chłonnych, przydzielano losowo do radioterapii standardową dawką 50,0 Gy w 25 frakcjach przez 35 dni (grupa kontrolna) lub dawką 42,5 Gy w 16 frakcjach przez 22 dni (grupa poddana hipofrakcjonowanej radioterapii).

**Wyniki.** Ryzyko miejscowego nawrotu w ciągu 10 lat wyniosło odpowiednio 6,7% wśród 612 kobiet poddanych standardowej radioterapii, w porównaniu do 6,2% wśród 622 kobiet poddanych hipofrakcjonowanej radioterapii (bezwzględna różnica 0,5 punktu procentowego; 95% przedział ufności [CI] 2,5-3,5). W ciągu 10 lat u 71,3% kobiet w grupie kontrolnej w porównaniu do 69,8% kobiet w grupie poddanej hipofrakcjonowanej radioterapii uzyskano dobry lub doskonały efekt kosmetyczny (bezwzględna różnica 1,5 punktów procentowych; 95% CI 6,9-9,8).

**Wnioski.** Po 10 latach od zakończenia leczenia, wyniki przyspieszonego, hipofrakcjonowanego napromieniania całej piersi u chorych na inwazyjnego raka piersi, poddanych zabiegowi operacyjnemu oszczędzającemu pierś, z wolnymi od nacieku nowotworowego marginesami chirurgicznymi i bez zajęcia pachowych węzłów chłonnych, były podobne do wyników standardowego schematu radioterapii.

## Neoadjuvant chemotherapy with trastuzumab followed by adjuvant trastuzumab versus neoadjuvant chemotherapy alone, in patients with HER2-positive locally advanced breast cancer (the NOAH trial): a randomised controlled superiority trial with a parallel HER2-negative cohort

Gianni L, Eiermann W, Semiglazov V i wsp.  
*Lancet* 2010; 375: 377-384

Dodanie monoklonalnego przeciwciała, trastuzumabu, do chemioterapii wydłuża czas przeżycia chorych na wczesnego, operacyjnego oraz rozlanego raka piersi, z nadekspresją i amplifikacją HER2. Celem badania była ocena czasu wolnego od zdarzeń u chorych na miejscowo zaawansowanego lub zapalnego raka piersi, otrzymujących indukcyjną chemioterapię bez lub z trastuzumabem, podawanym przez rok.

**Metody.** U chorych na miejscowo zaawansowanego lub zapalnego raka piersi, z nadekspresją lub amplifikacją HER2, otrzymujących przedoperacyjną chemioterapię składającą się z doksorubicyny, paklitakselu, cyklofosfamidu i fluorouracylu, porównano leczenie trastuzumabem przez rok (podawanym jako leczenie indukcyjne i uzupełniające; 117 chorych) z leczeniem bez trastuzumabu (118 chorych). Randomizację przeprowadzono przy użyciu komputerowego programu stosującego technikę minimizacji, uwzględniając rejon geograficzny, stopień zaawansowania choroby oraz stan receptorów steroidowych. Badaczy informowano o wyniku randomizacji. Równolegle prowadzono leczenie grupy 99 chorych na raka piersi bez ekspresji/amplifikacji HER2, z zastosowaniem tego samego schematu chemioterapii. Oceniano czas wolny od zdarzeń. Analizę prowadzono zgodnie z intencją leczenia.

**Wyniki.** Zastosowanie trastuzumabu znamienne wydłużało czas wolny od zdarzeń u chorych na raka piersi z obecnością HER2 (3-letnie przeżycia wolne od zdarzeń, 71% [95% przedział ufności 61-78; n=36 zdarzeń] w grupie leczonej trastuzumabem vs 56% [46-65; n=51 zdarzeń] bez trastuzumabu; współczynnik ryzyka 0,59 [95% przedział ufności 0,38-0,90]; p=0,013). Trastuzumab był dobrze tolerowany i pomimo podawania jednocześnie z doksorubicyną, tylko u dwóch chorych (2%) stwierdzono objawową niewydolność serca. U obu chorych uzyskano odpowiedź na leczenie kardiologiczne.

**Wnioski.** Dodanie trastuzumabu (leczenie indukcyjne i uzupełniające) do indukcyjnej chemioterapii powinno być rozważane u chorych na miejscowo zaawansowanego i zapalnego raka piersi z ekspresją/amplifikacją HER2 w celu wydłużenia czasu do zdarzeń, całkowitego czasu przeżycia oraz zwiększenia klinicznej i patologicznej odpowiedzi na leczenie.

## Neurocognition in patients with brain metastases treated with radiosurgery or radiosurgery plus whole-brain irradiation: a randomised controlled trial

Chang EL, Wefel JS, Hess KR i wsp.  
*Lancet Oncol* 2009; 10: 1037-1044.

Dotychczas nie ustalono, czy korzyść z dodania napromieniania całego mózgowia do stereotaktycznej radiochirurgii (SRCH) przerzutów do mózgu przewyższa potencjalne ryzyko związane z upośledzeniem funkcji poznawczych. Postawiono hipotezę, że zdolność uczenia się oraz funkcje pamięci wśród chorych poddanych SRCH oraz napromienianiu całego mózgowia są gorsze niż wśród chorych poddanych wyłącznie SRCH. Przeprowadzono kontrolowane randomizowane badanie kliniczne w celu sprawdzenia tego założenia.

**Metody.** Od 2 stycznia 2001 r. do 14 września 2007 r. chorych z nowo rozpoznanymi przerzutami do mózgowia w liczbie od 1 do 3 przydzielono losowo, przy użyciu standardowego algorytmu permutowanych bloków o losowej wielkości, do SRCH z napromienianiem całego mózgowia lub do wyłącznej SRCH. Stratyfikację chorych przeprowadzono pod względem klasyfikacji *Recursive Partitioning Analysis* (RPA), liczby przerzutów w mózgowiu i histologicznych cech promieniooporności. Wyniki randomizacji były utajnione do chwili wyznaczenia przydziału do leczenia. Pierwszorzędownym punktem końcowym było obniżenie funkcji poznawczych, ocenianych za pomocą obiektywnej skali *Hopkins Verbal Learning Test-Revised* (HVL-R). Obniżenie o 5 punktów w porównaniu z punktem odniesienia sprzed rozpoczęcia radioterapii oznaczało znaczące pogorszenie funkcji poznawczych. Niezależny komitet kontroli danych monitorował badanie przy użyciu *Bayesowskiego* modelu statystycznego. Analizę przeprowadzono zgodnie z intencją leczenia. Badanie zarejestrowano na stronie *ClinicalTrials.gov* pod numerem NCT00548756.

**Wyniki.** Po włączeniu do badania 58 chorych (n=30, grupa poddana wyłącznie SRCH; n=28, grupa poddana SRCH w połączeniu z napromienianiem całego mózgowia), badanie zostało przerwane przez komitet kontroli danych, zgodnie z zasadami wczesnego zakończenia z powodu wysokiego prawdopodobieństwa (96%) znamienne większego pogorszenia zdolności uczenia się oraz pamięci u chorych otrzymujących SRCH w połączeniu z napromienianiem całego mózgowia (średnie prawdopodobieństwo pogorszenia 52% w ciągu 4 miesięcy), w porównaniu z chorymi leczonymi wyłącznie SRCH. W ciągu 4 miesięcy zanotowano 4 zgony (13%) w grupie, która otrzymała wyłącznie SRCH i 8 zgonów (29%) w grupie poddanej SRCH w połączeniu z napromienianiem całego mózgowia. 73% chorych w grupie otrzymującej SRCH w połączeniu z napromienianiem całego mózgowia było wolnych od nawrotu w OUN przez okres 1 roku, w porównaniu do 27% chorych leczonych wyłącznie SRCH

( $p=0,0003$ ). W grupie leczonej SRCH w połączeniu z napromienianiem całego mózgowia odnotowano 1 przypadek toksyczności 3. stopnia (drgawki, neuropatia ruchowa, obniżony poziom świadomości) związany z zastosowaną radioterapią. W grupie poddanej wyłącznie SRCH odnotowano 1 przypadek toksyczności 3. stopnia (afazja), związany z zastosowaną radioterapią. W grupie poddanej wyłącznie SRCH odnotowano 2 przypadki toksyczności 4. stopnia (martwica popromienna).

**Wnioski.** Chorzy leczeni z zastosowaniem SRCH i napromieniania całego mózgowia są bardziej narażeni na znaczące obniżenie zdolności uczenia się oraz pamięci w ciągu 4 miesięcy w porównaniu z grupą poddaną wyłącznie SRCH. Wstępne leczenie SRCH w połączeniu ze ścisłą obserwacją jest zalecane jako preferowana strategia leczenia, mająca lepiej zachować zdolności uczenia się i pamięć u chorych z nowo rozpoznanymi przerzutami do mózgowia.

## Preoperative biliary drainage for cancer of the head of the pancreas

van der Gaag NA, Rauws EAJ, van Eijck CHJ i wsp.

*N Engl J Med* 2010; 362: 129-137

Dotychczas nie udowodniono korzyści ze stosowania przed zabiegiem operacyjnym drenażu dróg żółciowych u chorych z żółtaczką, spowodowaną przez nowotwory głowy trzustki.

**Metody.** W wielośrodkowym, randomizowanym badaniu porównano przedoperacyjny drenaż dróg żółciowych z wyłącznym zabiegiem operacyjnym, nie poprzedzonym drenażem, u chorych na raka głowy trzustki. Chorych z żółtaczką zaporową i stężeniem bilirubiny 40 do 250  $\mu\text{mol/l}$  (2,3 do 14,6 mg/dl) przydzielano losowo do przedoperacyjnego drenażu dróg żółciowych przez 4-6 tygodni, a następnie zabiegu operacyjnego lub do zabiegu operacyjnego przeprowadzonego w ciągu 1. tygodnia od rozpoznania. Endoprotezę do przedoperacyjnego drenażu dróg żółciowych wprowadzono w trakcie ERCP (*endoscopic retrograde cholangiopancreatography*). Oceniano częstość występowania poważnych powikłań w ciągu 120 dni po randomizacji.

**Wyniki.** Do badania włączono 202 chorych; 96 poddano pierwotnemu zabiegowi operacyjnemu, a u 106 przeprowadzono przedoperacyjny drenaż dróg żółciowych; 6 chorych wyłączono z analizy. Udział poważnych powikłań wyniósł 39% (37 chorych) w grupie wyłącznie operowanej, i 74% (75 chorych) w grupie poddanej drenażowi dróg żółciowych przed zabiegiem (ryzyko względne dla grupy wyłącznie operowanej 0,54, 95% przedział ufności 0,41 do 0,71;  $p<0,001$ ). Przedoperacyjny drenaż dróg żółciowych był skuteczny u 96 chorych (94%) po jednej lub kilku próbach; powikłania obserwowano u 47 chorych (46%). Powikłania związane z zabiegiem operacyjnym wystąpiły u 35 chorych (37%) w grupie leczonej wyłącznie operacyjnie oraz u 48 chorych (47%) w grupie poddanej drenażowi dróg żółciowych przed zabiegiem (ry-

zyko względne 0,79; 95% przedział ufności 0,57 do 1,11;  $p=0,14$ ). Umieralność i czas hospitalizacji nie różniły się pomiędzy grupami.

**Wnioski.** Rutynowy drenaż dróg żółciowych przed zabiegiem operacyjnym z powodu raka głowy trzustki prowadzi do większej liczby powikłań.

## Radiotherapy plus cetuximab for locoregionally advanced head and neck cancer: 5-year survival data from a phase 3 randomised trial, and relation between cetuximab-induced rash and survival

Bonner JA, Harari PM, Giralt J i wsp.

*Lancet Oncology* 2010; 11: 21-28

Wyniki badania III fazy wykazały, że dodanie cetuksymabu do radioterapii wydłużyło całkowity czas przeżycia chorych na miejscowo i regionalnie zaawansowane płaskonabłonkowe nowotwory regionu głowy i szyi w ciągu 3 lat obserwacji. W niniejszej pracy przedstawiono dane dotyczące 5-letnich przeżyć oraz zależności pomiędzy wystąpieniem wysypki indukowanej cetuksymabem a czasem przeżycia chorych.

**Metody.** Chorych na miejscowo i regionalnie zaawansowane płaskonabłonkowe nowotwory gardła środkowego, gardła dolnego oraz krtani z obecnością mierzalnych zmian przydzielono losowo w stosunku 1:1 do grupy otrzymującej wyłączną radioterapię na obszar głowy i szyi przez okres 6-7 tygodni lub do grupy otrzymującej taką samą radioterapię w połączeniu z cetuksymabem, podawanym raz w tygodniu w początkowej dawce 400 mg/m<sup>2</sup>, a następnie 250 mg/m<sup>2</sup> w ciągu siedmiu kolejnych tygodni. W stratyfikacji uwzględniano skalę Karnofsky'ego, cechę T, cechę N oraz schemat frakcjonowania radioterapii. Badanie przeprowadzono bez ślepej próby. Pierwotnym wskaźnikiem oceny końcowej była miejscowa kontrola, wtórnym – czas przeżycia. Kierując się wytycznymi Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków jeszcze przed opublikowaniem wyników poprzedniej analizy w 2006 r., zakończono zbieranie danych, z wyjątkiem informacji odnośnie całkowitego czasu przeżycia, co należałoby uwzględnić w niezależnie opracowanym przeglądzie. Analizę przeprowadzono zgodnie z intencją leczenia. Po zakończeniu leczenia chorych poddawano badaniu przedmiotowemu oraz radiologicznym badaniom obrazowym co 4 miesiące w ciągu pierwszych 2 lat, a następnie co 6 miesięcy. Badanie zarejestrowano w *ClinicalTrials.gov* pod numerem NCT00004227.

**Wnioski.** Chorych przydzielono losowo do radioterapii w skojarzeniu z cetuksymabem (213 chorych) lub do wyłącznej radioterapii (211 chorych). Wszyscy chorzy byli oceniani pod względem czasu przeżycia. Mediana czasu przeżycia wśród chorych leczonych z udziałem cetuksymabu wyniosła 49 miesięcy (95% CI 32,8-69,5), w porównaniu do 29,3 miesięcy (20,6-41,4) w grupie poddanej

wyłaczej radioterapii (współczynnik ryzyka [HR] 0,73, 95% CI 0,56-0,95;  $p=0,018$ ). Udział 5-letnich przeżyć wyniósł 45,6% w grupie napromienianej z udziałem cetuksymabu i 36,4% w grupie poddanej wyłączej radioterapii. Wśród chorych leczonych cetuksymabem całkowity czas przeżycia był znamienne dłuższy u chorych, u których wystąpiła trądzikopodobna wysypka w stopniu 2. lub wyższym, w porównaniu z chorymi bez wysypki lub z wysypką w stopniu 1. (HR 0,49, 0,34-0,72;  $p=0,002$ ).

**Wyniki.** U chorych z miejscowo-regionalnie zaawansowanymi płaskonabłonkowymi nowotworami regionu głowy i szyi zastosowanie cetuksymabu w skojarzeniu z radioterapią pozwoliło uzyskać wydłużenie całkowitego czasu przeżycia w ciągu 5 lat obserwacji, w porównaniu z wyłącza radioterapią. Potwierdziło to znaczenie skojarzenia cetuksymabu z radioterapią jako skutecznej metody leczenia w tej grupie chorych. Chorzy leczeni cetuksymabem, u których zaobserwowano wystąpienie widocznej wyidukowanej przez cetuksymab wysypki (w stopniu 2. lub wyższym), mają dłuższy czas przeżycia niż chorzy, u których wysypka nie wystąpiła lub wystąpiła w mniejszym nasileniu (stopień 1.).

nym RM, w porównaniu z 156 chorymi (19%) w grupie bez RM (iloraz szans 0,96, 95% CI 0,75-1,24;  $p=0,77$ ).

**Wnioski.** Wykazano, że zastosowanie RM w diagnostyce pierwotnego raka piersi nie pozwala zmniejszyć częstości powtórnych operacji piersi w tej populacji chorych, co jest racjonalną przesłanką w gospodarowaniu środkami przeznaczonymi na badania diagnostyczne.

Opracowali:

**Dr n. med. Anna Kowalczyk**

**Dr n. med. Ewa Szutowicz-Zielińska**

**Lek. med. Anna Wrona**

**Dr n. med. Krzysztof Konopa**

## **Comparative effectiveness of MRI in breast cancer (COMICE) trial: a randomised controlled trial**

Turnbull L, Brown S, Harvey I i wsp.

*Lancet* 2010; 375: 563-571

Zastosowanie rezonansu magnetycznego (RM) może poprawić jakość rozpoznawania raka piersi i zmniejszyć częstość reoperacji. Oszacowano skuteczność kliniczną rezonansu magnetycznego (RM) z użyciem kontrastu u kobiet z pierwotnym rakiem piersi.

**Metody.** W 45 ośrodkach w Wielkiej Brytanii przeprowadzono otwarte badanie równoległych grup z udziałem 1.623 kobiet w wieku  $\geq 18$  lat, z potwierdzonym w biopsji pierwotnym rakiem piersi, które zostały zakwalifikowane do zabiegu szerokiego miejscowego wycięcia guza po przeprowadzeniu standardowej diagnostyki (badanie fizykalne, badanie obrazowe – mammografia lub ultrasonografia oraz weryfikacja histopatologiczna). Chore przydzielano losowo przy użyciu algorytmów minimalizacji, zawierających losowy element do diagnostyki, z zastosowaniem lub bez zastosowania RM (odpowiednio 816 i 807 chorych). Pierwotnym wskaźnikiem końcowej oceny była liczba chorych wymagających powtórnej operacji/mastektomii w ciągu 6 miesięcy lub liczba chorych, które uniknęły amputacji piersi w trakcie pierwszego zabiegu na podstawie oceny histopatologicznej. Analizę przeprowadzono zgodnie z intencją leczenia. Badanie zarejestrowano pod numerem ISRCTN 57474502.

**Wyniki.** Dołączenie RM do standardowo wykorzystywanych metod diagnostycznych nie było związane ze znamienym zmniejszeniem częstości reoperacji. 153 chore (19%) wymagały powtórnej operacji w grupie z wykona-