

Six cycles of doxorubicin and cyclophosphamide or paclitaxel are not superior to four cycles as adjuvant chemotherapy for breast cancer in women with zero to three positive axillary nodes: Cancer and Leukemia Group B 40101

Shulman LN, Cirincione CT, Berry DA i wsp.
J Clin Oncol 2012; 30: 4071–4076

Nie wiadomo, jaka jest optymalna liczba cykli chemioterapii w leczeniu pooperacyjnym chorych na raka piersi z grupy niższego ryzyka. *Cancer and Leukemia Group B* przeprowadziła badanie III fazy, aby ocenić, czy podanie sześciu cykli chemioterapii jest korzystniejsze od zastosowania czterech. W badaniu podjęto również próbę oceny, czy paklitaksel (T) jest równie skuteczny oraz mniej toksyczny od dokсорubicyny z cyklofosfamidem (AC).

Metody. Od 2002 do 2008 roku do badania włączano chore na wczesnego raka piersi z przerzutami do 0–3 węzłów chłonnych. Chore przydzielano losowo do leczenia 4 lub 6 cyklami AC lub T. W stratyfikacji uwzględniano stan receptorów hormonalnych, HER2 oraz stan menopauzalny. Od 2003 roku wszystkie chore otrzymywały leczenie ze zwiększoną gęstością dawki. Pierwotnym punktem końcowej oceny był czas do nawrotu choroby (*relapse-free survival* — RFS).

Wyniki. Do badania włączono 3 171 chorych; u 94% nie stwierdzono zajęcia węzłów chłonnych, u 6% chorych stwierdzono przerzuty w 1–3 węzłach chłonnych. Po czasie obserwacji o medianie 5,3 lat udział 4-letnich RFS wyniósł 90,9% oraz 91,8% w grupach otrzymujących odpowiednio 6 i 4 cykle. Skorygowany współczynnik ryzyka (HR) RFS wyniósł 1,03 dla sześciu cykli w porównaniu z czterema (95% przedział ufności 0,84 do 1,28; $p = 0,77$). Udział 4-letnich całkowitych przeżyć wyniósł odpowiednio 95,3% oraz 96,3% dla sześciu i czterech cykli, a HR dla sześciu cykli w porównaniu z czterema — 1,12 (95% przedział ufności, 0,84 do 1,49; $p = 0,44$). Nie stwierdzono zależności pomiędzy czasem leczenia a stosowanym schematem chemioterapii, nie stwierdzono wpływu stanu receptorów steroidowych oraz HER2 na czas do nawrotu choroby i czas całkowitego przeżycia.

Wnioski. Nie stwierdzono korzyści z podania sześciu cykli chemioterapii AC lub T w porównaniu z czterema u chorych na wczesnego raka piersi z zajęciem 0–3 węzłów chłonnych.

Aspirin use, tumor *PIK3CA* mutation, and colorectal-cancer survival

X Liao, P Lochhead, R Nishihara i wsp.
N Engl J Med 2012; 367: 1596–1606

Regularne stosowanie aspiryny po rozpoznaniu raka jelita grubego wiąże się z poprawą wyników leczenia. Dane eksperymentalne wskazują, że zahamowanie cyklooksygenazy-2 (PTGS2) przez aspirynę hamuje przekazywanie sygnału przez PI3K (*phosphatidylinositol 3-kinase*). Postawiono hipotezę, że wpływ aspiryny na czas przeżycia i rokowanie chorych na raka jelita grubego z mutacją *PIK3CA* (*phosphatidylinositol-4,5-bisphosphonate 3-kinase, catalytic subunit alpha polypeptide gene*) może być inny niż chorych bez tej mutacji.

Metody. Uzyskano dane 964 chorych na raka jelita grubego uczestniczących w badaniach *Nurses' Health Study* oraz *Health Professionals Follow-up Study*, w tym dane dotyczące stosowania aspiryny po rozpoznaniu raka oraz obecności mutacji *PIK3C*. Do przeprowadzenia wieloczynnikowej analizy ryzyka i obliczenia współczynników ryzyka zgonu zastosowano model Coxa. Oceniono markery nowotworowe, w tym: PTGS2, fosforylowaną AKT, *KRAS*, *BRAF*, niestabilność mikrosatelitarną, fenotyp metylatora wysp CpG oraz metylację długich, rozproszonych elementów jądrowych typu 1.

Wyniki. Wśród chorych na raka jelita grubego z mutacją *PIK3CA* regularne stosowanie aspiryny po rozpoznaniu wiązało się z wydłużeniem czasu przeżycia zależnego od raka jelita grubego (współczynnik ryzyka zgonu z powodu raka 0,18; 95% przedział ufności [CI] 0,06 do 0,61; $p < 0,001$ w teście *log-rank*) oraz czasu całkowitego przeżycia (współczynnik ryzyka zgonu z jakiegokolwiek przyczyny 0,54; 95% przedział ufności 0,31 do 0,94; $p = 0,01$ w teście *log-rank*). Wśród chorych bez mutacji *PIK3CA* nie obserwowano wydłużenia czasu przeżycia związanego z rakiem jelita grubego (współczynnik ryzyka 0,96; 95% przedział ufności 0,69 do 1,32; $p = 0,76$ w teście *log-rank*; $p = 0,009$ test interakcji pomiędzy zmiennymi dotyczącymi aspiryny i *PIK3CA*) ani całkowitego czasu przeżycia (współczynnik ryzyka 0,94; 95% przedział ufności 0,75 do 1,17; $p = 0,96$ w teście *log-rank*; $p = 0,07$ dla interakcji).

Wnioski. Regularne stosowanie aspiryny po rozpoznaniu raka jelita grubego wiąże się z wydłużeniem czasu przeżycia chorych na raka jelita grubego z mutacją *PIK3CA*, natomiast nie poprawia wyników leczenia chorych bez tej mutacji.

Effect of three decades of screening mammography on breast-Cancer Incidence

Bleyer A, Welch G i wsp.

N Engl J Med 2012; 367: 1998–2005

Celem badań przesiewowych jest zmniejszenie umieralności poprzez wykrycie zagrażających życiu chorób we wcześniejszym, uleczalnym stadium. Skuteczne programy badań przesiewowych w onkologii zarówno zwiększają wykrywalność nowotworów we wczesnych stopniach klinicznego zaawansowania, jak również zmniejszają liczbę nowotworów rozpoznanych w zaawansowanych stadiach.

Metody. Na podstawie danych z bazy *Surveillance, Epidemiology, and End Results* analizowano trendy w wykrywaniu wczesnego (przewodowego *in situ* oraz inwazyjnego ograniczonego do piersi) i zaawansowanego raka piersi (choroby regionalnie zaawansowanej oraz uogólnionej) u kobiet ≥ 40 . roku życia w latach 1976–2008.

Wyniki. W USA wprowadzenie mammografii jako badania przesiewowego wpłynęło na podwojenie liczby wykrywanych rocznie wczesnych raków piersi, ze 112 do 234 przypadków na 100 000 kobiet, co odpowiada bezwzględnemu wzrostowi zachorowań o 122 na 100 000 kobiet. Jednocześnie odsetek rozpoznanych w zaawansowanym stadium zmniejszył się o 8%, ze 102 do 94 na 100 000 kobiet (bezwzględny spadek o 8 na 100 000 kobiet). Przy założeniu stałego, subklinicznego postępu choroby tylko 8 na 122 dodatkowo wykrytych wczesnych raków piersi rozwijało się do zaawansowanego stadium. Po wykluczeniu przejściowego wzrostu zachorowalności związanego ze stosowaniem zastępczej hormonoterapii i uwzględnieniu trendów w zachorowalności na raka piersi wśród kobiet poniżej 40. roku życia oszacowano nadwykrywalność raka piersi (np. w ramach skryningu wykrywano guzy, które nigdy nie byłyby przyczyną objawów klinicznych) u 1,3 miliona kobiet w USA w ciągu ostatnich 30 lat. Oszacowano, że w 2008 roku nadwykrywalność raka piersi dotyczyła 70 000 kobiet poddanych badaniom przesiewowym; co stanowiło 31% wszystkich wykrytych raków piersi.

Wnioski. Mimo znaczącego wzrostu liczby raków piersi wykrywanych we wczesnych stopniach zaawansowania klinicznego przesiewowe badania mammograficzne tylko nieznacznie zmniejszyły odsetek rozpoznanych w zaawansowanym stadium. Powyższe dane sugerują ponadto znaczącą nadwykrywalność dotyczącą 1/3 wszystkich nowo rozpoznawanych raków piersi oraz jedynie niewielki wpływ skryningowej mammografii na umieralność z powodu raka piersi.

Ponatinib in refractory Philadelphia chromosome-positive leukemias

Cortes JE, Kantarjian H, Shah NP i wsp.

N Engl J Med 2012; 367: 2075–2088

Oporność na leczenie inhibitorami kinazy tyrozynowej wśród chorych na przewlekłą białaczkę szpikową (CML) oraz ostrą białaczkę limfoblastyczną (ALL) z obecnością chromosomu Philadelphia (Ph) jest często wywołana przez mutacje w domenie kodującej kinazę BCR-ABL. Ponatinib (AP24534) jest silnym doustnym inhibitorem kinazy tyrozynowej, blokującą dziki i zmutowany BCR-ABL, w tym gen z mutacją T315I, który jest oporny na leczenie inhibitorami kinazy tyrozynowej.

Metody. Do badania I fazy z eskalacją dawki włączono 81 chorych na nowotwory hematologiczne odporne na leczenie, w tym 60 chorych na CML oraz 5 chorych na ALL z obecnością chromosomu Ph. Ponatinib podawano raz dziennie w dawkach od 2 do 60 mg. Mediana czasu obserwacji wyniosła 56 tygodni (zakres 2 do 140).

Wyniki. Do objawów niepożądanych, ograniczających dawkę leku, należały: wzrost stężenia lipazy lub amylazy oraz zapalenie trzustki. Częstymi niepożądanymi objawami były: wysypka, mielosupresja oraz objawy ogólne. Spośród chorych z chromosomem Ph 91% otrzymało 2 lub więcej uznanych inhibitorów kinazy tyrozynowej, a 51% — wszystkie 3 uznane inhibitory kinazy tyrozynowej. Spośród 43 chorych w przewlekłej fazie CML u 98% uzyskano całkowitą odpowiedź hematologiczną, u 72% dużą odpowiedź cytogenetyczną, a u 44% dużą odpowiedź molekularną. Spośród 12 chorych w przewlekłej fazie CML z mutacją T315I aż 100% uzyskało całkowitą odpowiedź hematologiczną, a 92% — dużą odpowiedź cytogenetyczną. Spośród 13 chorych w przewlekłej fazie CML bez wykrytych mutacji — 100% uzyskało całkowitą odpowiedź hematologiczną, a 62% — dużą odpowiedź cytogenetyczną. Odpowiedzi u chorych w przewlekłej fazie CML były długotrwałe. Spośród 22 chorych w przyspieszonej lub blastycznej fazie CML lub chorych na ALL z obecnością chromosomu Ph dużą odpowiedź hematologiczną uzyskało 36%, a 32% — dużą odpowiedź cytogenetyczną.

Wnioski. Ponatinib był bardzo skuteczny u uprzednio leczonych chorych na białaczki z obecnością chromosomu Ph i opornością na inhibitory kinazy tyrozynowej, w tym u chorych z mutacją T315I w obrębie BCR-ABL, z innymi mutacjami oraz bez mutacji.

Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years after diagnosis of oestrogen receptor-positive breast cancer: ATLAS, a randomised trial

Davies C, Pan H, Godwin J i wsp.

Lancet 2012; S0140–6736: 61963–1

5-letnie uzupełniające leczenie tamoksyfenem chorych na wczesnego raka piersi z dodatnimi receptorami estrogenowymi (ER) znacząco obniża umieralność z powodu raka piersi w ciągu 15 lat od rozpoznania. Oceniono wyniki kontynuacji leczenia tamoksyfenem przez 10 lat w porównaniu z zakończonym po 5 latach.

Metody. W badaniu ATLAS (*Adjuvant Tamoxifen: Longer Against Shorter*) 12 894 chore na wczesnego raka piersi po 5 latach leczenia tamoksyfenem przydzielono losowo do kontynuacji leczenia tamoksyfenem do 10 lat lub do zakończenia leczenia po 5 latach (*open control*). Chore przydzielano do leczenia (1:1) metodą minimizacji przy użyciu centralnego komputera. Po włączeniu do badania (od 1996 do 2005 roku) odnotowywano co roku nawroty choroby, nowotwory drugiej piersi, hospitalizacje oraz zgony. Przedstawiono wyniki leczenia raka piersi 6846 chorych z dodatnimi receptorami estrogenowymi (ER) oraz objawy niepożądane wszystkich chorych (z dodatnimi, ujemnymi lub nieznanymi ER). Nadal jest prowadzona obserwacja chorych. Badanie zarejestrowano pod numerem ISRCTN19652633.

Wyniki. W grupie chorych z dodatnimi ER kontynuacja leczenia tamoksyfenem zmniejszała ryzyko nawrotu raka piersi (617 nawrotów wśród 3 428 chorych w porównaniu z 711 wśród 3 418 przydzielonych do grupy kontrolnej, $p = 0,002$), obniżała umieralność z powodu raka piersi (331 w porównaniu z 397 zgonami, $p = 0,01$) oraz całkowitą umieralność (639 w porównaniu z 722 zgonami, $p = 0,01$). Zmniejszenie udziału niekorzystnych zdarzeń związanych z rakiem piersi było mniej wyraźne przed niż po 10 latach (współczynnik ryzyka nawrotu [RR] 0,90 [95% CI 0,79–1,02] w latach 5–9 oraz 0,75 [0,62–0,90] w późniejszych latach; współczynnik ryzyka zgonu z powodu raka piersi RR 0,97 [0,79–1,18] w latach 5–9 oraz 0,71 [0,58–0,88] w późniejszych latach). Skumulowane ryzyko nawrotu w latach 5–14 wyniosło 21,4% wśród kontynuujących leczenie w porównaniu z 25,1% w grupie kontrolnej; umieralność z powodu raka piersi w latach 5–14 wyniosła 12,2% wśród kontynuujących leczenie w porównaniu z 15,0% w grupie kontrolnej (bezwzględne obniżenie umieralności 2,8%). Kontynuacja leczenia wydawała się nie mieć wpływu na wyniki leczenia raka piersi 1 248 chorych z ujemnymi ER oraz pośredni wpływ wśród 4800 chorych z nieznanymi ER. Wśród wszystkich 12 894 chorych bez nawrotu kontynuacja leczenia nieznacznie wpływała na umieralność z innych przyczyn (691 zgonów bez nawrotu wśród 6454 kobiet kontynuujących leczenie w porównaniu do 679 zgonów wśród

6440 w grupie kontrolnej; RR 0,99 [0,89–1,10]; $p = 0,84$). Współczynniki ryzyka (mierzone hospitalizacją lub zgonem) chorób związanych z leczeniem: zator płucny 1,87 (95% CI 1,13–3,07, $p = 0,01$ [włączając 0,2% umieralność w obu grupach]), udar 1,06 (0,83–1,36), niedokrwienność choroby serca 0,76 (0,60–0,95, $p = 0,02$), rak trzonu macicy 1,74 (1,30–2,34, $p = 0,0002$). Skumulowane ryzyko raka trzonu macicy w latach 5–14 wyniosło 3,1% (umieralność 0,4%) wśród kontynuujących leczenie w porównaniu z 1,6% (umieralność 0,2%) w grupie kontrolnej (bezwzględny wzrost umieralności 0,2%).

Wnioski. Wśród chorych z dodatnimi ER kontynuacja leczenia tamoksyfenem do 10 lat wiązała się z dalszym obniżeniem nawrotów i umieralności, szczególnie po 10 latach. Powyższe wyniki w porównaniu z wynikami badań 5-letniego leczenia tamoksyfenem wiązały się z obniżeniem o około połowę umieralności z powodu raka piersi w drugiej dekadzie od rozpoznania.

Efficacy and safety of regorafenib for advanced gastrointestinal stromal tumours after failure of imatinib and sunitinib (GRID): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial

Demetri GD, Reichardt P, Kang YK i wsp.

Lancet 2012; S0140–6736: 61857–1

Dotychczas kliniczną korzyść u chorych na mięsaki podścieliska żołądkowo-jelitowego (GIST) wykazano jedynie w przypadku imatynibu i sunitynibu, ale prawie we wszystkich rozsiały GIST rozwija się oporność na te leki i dochodzi do progresji choroby. Oceniono skuteczność i bezpieczeństwo regorafenibu u chorych na rozsiały lub nieresekcyjny GIST z progresją po przynajmniej imatynibie i sunitynibie.

Metody. Przeprowadzono badanie kliniczne w 57 szpitalach w 17 krajach. Chorych na potwierdzonego histologicznie, rozsiały lub nieresekcyjny GIST po niepowodzeniu leczenia przynajmniej imatynibem i sunitynibem przydzielano losowo w stosunku 2:1 (komputerowa lista randomizacji, IVRS, system blokowy — wielkość bloku 12, stratyfikacja zależnie od linii leczenia i regionu geograficznego) do dostępnego leczenia regorafenibem w dawce 160 mg dziennie lub placebo w połączeniu z najlepszym leczeniem podtrzymującym w obu grupach w ciągu pierwszych 3 tygodni 4-tygodniowego cyklu. Sponsorzy badania, uczestnicy oraz badacze nie znali wyników randomizacji. Głównym punktem końcowej oceny był czas do progresji (PFS). Po progresji chorzy otrzymujący placebo mogli otrzymywać regorafenib. Analizy przeprowadzono zgodnie z intencją leczenia. Badanie zarejestrowano w *ClinicalTrials.gov* pod numerem NCT01271712.

Wyniki. Od 4 stycznia do 18 sierpnia 2011 roku 240 chorych poddano skryningowi, a 199 przydzielono losowo do leczenia regorafenibem (n = 133) lub placebo (n = 66). Dane analizowano 26 stycznia 2012 roku. Mediana PFS wg niezależnej zaślepionej centralnej komisji wyniosła 4,8 miesiące (IQR 1,4–9,2) wśród leczonych regorafenibem oraz 0,9 miesiąca (0,9–1,8) w grupie placebo (współczynnik ryzyka [HR] 0,27, 95% CI 0,19–0,39; p < 0,0001). Po progresji 56 chorych (85%) otrzymujących placebo otrzymywało regorafenib. Działania niepożądane związane z lekiem wystąpiły u 130 chorych (98%) leczonych regorafenibem oraz u 45 (68%) otrzymujących placebo. Najczęstszym działaniem niepożądanym związanym z regorafenibem w stopniu ≥ 3 były: nadciśnienie tętnicze (u 31 spośród 132, 23%), zespół ręka-stopa (26 spośród 132, 20%) oraz biegunka (7 spośród 132, 5%).

Wnioski. Wyniki niniejszego badania wskazują, że regorafenib znacząco wydłuża czas do progresji u chorych na rozlanego GIST po progresji po standardowym leczeniu w porównaniu z placebo. Jest to pierwsze badanie kliniczne wykazujące korzyść z zastosowania inhibitora kinazy w tej opornej na leczenie populacji chorych.

Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial

Grothey A, Cutsem EV, Sobrero A i wsp.

Lancet 2012; S0140–6736: 61900–X

Nie ma opcji leczenia dla chorych na rozlanego raka jelita grubego z progresją po zastosowaniu wszystkich dostępnych standardowych metod, a duża grupa chorych pozostaje w dobrym stanie ogólnym i mogłaby być kandydatami do dalszego leczenia. Przeprowadzono międzynarodowe badanie kliniczne III fazy oceniające inhibitor kinaz, regorafenib, w tej grupie chorych.

Metody. Badanie przeprowadzono w 114 ośrodkach w 16 krajach. Chorych na rozlanego raka jelita grubego z progresją w trakcie lub do 3 miesięcy po ostatniej standardowej linii leczenia przydzielano losowo (w stosunku 2:1; przy użyciu listy randomizacji tworzonej komputerowo oraz systemu IVRS; system blokowy, wielkość bloku 6; stratyfikacja wg poprzedniego leczenia oraz wcześniejszego leczenia inhibitorami VEGF, czasu od rozsiewu oraz regionu geograficznego) do najlepszego leczenia objawowego w połączeniu z doustnym regorafenibem w dawce 160 mg lub placebo raz dziennie w ciągu pierwszych 3 tygodni 4-tygodniowego cyklu. Głównym punktem końcowej oceny był czas całkowitego przeżycia. Sponsorzy badania, uczestnicy oraz badacze nie znali wyników randomizacji. Analizy przeprowadzono zgodnie z intencją leczenia. Badanie zarejestrowano w *ClinicalTrials.gov* pod numerem NCT01103323.

Wyniki. Od 30 kwietnia 2010 do 22 marca 2011 roku 1 052 chorych poddano skryningowi, 760 chorych przydzielono losowo do leczenia regorafenibem (n = 505) lub placebo (n = 255), a 753 rozpoczęło leczenie (regorafenib n = 500; placebo n = 253; populacja, w której oceniano bezpieczeństwo leczenia). Główny punkt końcowej oceny, czas całkowitego przeżycia, został osiągnięty podczas planowej analizy przeprowadzonej w trakcie badania w dniu 21 lipca 2011 roku. Mediana czasu całkowitego przeżycia wyniosła 6,4 miesiąca w grupie leczonej regorafenibem w porównaniu z 5,0 miesiące w grupie placebo (współczynnik ryzyka 0,77; 95% CI 0,64–0,94; jednostronne p = 0,0052). Niepożądane objawy związane z leczeniem wystąpiły u 465 chorych (93%) otrzymujących regorafenib oraz u 154 (61%) w grupie placebo. Do najczęstszych niepożądanych objawów w stopniu ≥ 3 związanych z regorafenibem należały: zespół ręka-stopa (83 chorych, 17%), zmęczenie (48, 10%), biegunka (36, 7%), nadciśnienie tętnicze (36, 7%) oraz wysypka lub złuszczenie skóry (29, 6%).

Wnioski. Regorafenib jest pierwszym drobnocząsteczkowym inhibitorem kinaz, który wydłużył czas przeżycia chorych na rozlanego raka jelita grubego z progresją po wszystkich standardowych liniach leczenia. Niniejsze badanie dowodzi skuteczności leczenia celowanego po progresji choroby, a regorafenib może stanowić nową linię leczenia w tej opornej na leczenie populacji.

Adjuvant docetaxel, doxorubicin, and cyclophosphamide in node-positive breast cancer: 10-year follow-up of the phase 3 randomised BCIRG 001 trial

Mackey JR, Martin M, Pińkowski T i wsp.

Lancet Oncol 2012; S1470–2045: 70525–9

Porównano standardową chemioterapię uzupełniającą zawierającą antracykliny ze schematem zawierającym antracykliny i taksoidy u chorych na operacyjnego raka piersi z przerzutami do pachowych węzłów chłonnych. Przedstawiono wyniki analizy czasu do progresji, czasu całkowitego przeżycia oraz bezpieczeństwa leczenia po 10 latach obserwacji.

Metody. W ramach otwartego wieloośrodkowego badania klinicznego III fazy BCIRG 001 1 491 chorych na wczesnego raka piersi w przerzutami do pachowych węzłów chłonnych, w wieku 18–70 lat, w stanie sprawności $\geq 80\%$ wg Karnofskiego, przydzielono losowo do 6 cykli leczenia docetaksem, doksorubicyną i cyklofosfamidem (TAC) lub fluorouracylem, doksorubicyną i cyklofosfamidem (FAC) podawanymi co 3 tygodnie. Randomizację stratyfikowano wg ośrodka, liczby zajętych przerzutami pachowych węzłów chłonnych (1–3 lub ≥ 4). Głównym punktem końcowej oceny był czas do progresji, określany jako czas od randomizacji

do nawrotu, drugiego pierwotnego nowotworu lub zgonu. Analizy skuteczności przeprowadzono zgodnie z intencją leczenia. BCIRG 001 zarejestrowano w *ClinicalTrials.gov* pod numerem NCT00688740.

Wyniki. Od 11 czerwca 1997 do 3 czerwca 1999 roku 745 chorych przydzielono do TAC, a 746 do FAC. Po medianie czasu obserwacji 124 miesięcy (IQR 90–126), udział czasu do progresji wyniósł 62% (95% CI 58–65) w grupie TAC oraz 55% (51–59) w grupie FAC (współczynnik ryzyka [HR] 0,80, 95% CI 0,68–0,93; *log-rank* $p = 0,0043$). Udział 10-letnich całkowitych przeżyć wyniósł 76% (95% CI 72–79) w grupie TAC oraz 69% (65–72) w grupie FAC (HR 0,74, 0,61–0,90; *log-rank* $p = 0,0020$). Zastosowanie TAC wydłużało czas do progresji w porównaniu z FAC, niezależnie od stanu węzłów chłonnych, receptorów hormonalnych i HER2, chociaż nie wszystkie różnice były znamienne w analizie podgrup. Uszkodzenie serca III–IV stopnia wystąpiło u 26 chorych (3%) w grupie TAC oraz u 17 (2%) w grupie FAC i było przyczyną zgonu 2 chorych w grupie TAC oraz 4 chorych w grupie FAC. Znaczące obniżenie frakcji wyrzutowej lewej komory (określone jako obniżenie o $\geq 20\%$ od wartości sprzed leczenia) stwierdzono u 58 chorych (17%) leczonych TAC oraz u 41 (15%) leczonych FAC. U 6 chorych leczonych TAC oraz u 3 leczonych FAC rozpoznano białaczkę lub zespół mielodysplastyczny.

Wnioski. Wyniki niniejszego badania dowodzą, że korzyści z zastosowania uzupełniającej chemioterapii zawierającej docetaksel obserwowane po 5 latach utrzymują się po 10 latach. U znaczącego odsetka chorych doszło do obniżenia frakcji wyrzutowej lewej komory, prawdopodobnie w wyniku zastosowania antracyklin, co wymaga dalszych badań.

Adjuvant lapatinib for women with early-stage HER2-positive breast cancer: a randomised, controlled, phase 3 trial

Goss PE, Smith IE, O'Shaughnessy J i wsp.
Lancet Oncol 2012; S1470–2045: 70508–9

Na świecie wiele chorych na wczesnego raka piersi z obecnością HER2 nie otrzymuje standardowego uzupełniającego leczenia trastuzumabem. Oceniono skuteczność i bezpieczeństwo uzupełniającego leczenia lapatynibem rozpoczętego w dowolnym czasie od rozpoznania wczesnego HER2-dodatniego raka piersi.

Metody. Do wieloośrodkowego (33 ośrodki) kontrolowanego placebo badania III fazy chore na wczesnego HER2-dodatniego raka piersi po uzupełniającej chemioterapii, nie leczone trastuzumabem, przydzielono losowo (1:1) do leczenia lapatynibem (1500 mg dziennie) lub placebo przez 12 miesięcy. Randomizację przeprowadzano przy użyciu listy komputerowej, chore stratyfikowano wg czasu od rozpoznania, zajęcia przerzutami pachowych węzłów chłon-

nych oraz stanu receptorów hormonalnych. Badacze oraz chorzy nie znali wyników randomizacji. Głównym punktem końcowej oceny był czas do progresji w analizie przeprowadzonej zgodnie z intencją leczenia. Badanie zarejestrowano w *ClinicalTrials.gov* pod numerem NCT00374322.

Wyniki. Od sierpnia 2006 do maja 2008 roku 3 161 kobiet włączono do badania, a 3147 przydzielono do leczenia lapatynibem ($n = 1571$) lub placebo ($n = 1576$). Po medianie czasu obserwacji 47,4 miesiąca (zakres 0,4–60,0) wśród leczonych lapatynibem oraz 48,3 (0,7–61,3) w grupie placebo 210 (13%) zdarzeń związanych z progresją choroby wystąpiło wśród leczonych lapatynibem w porównaniu z 264 (17%) w grupie placebo (współczynnik ryzyka [HR] 0,83, 95% CI 0,70–1,00; $p = 0,053$). Centralna ocena stanu HER2 wykazała dodatni receptor HER2 tylko u 2 490 (79%) spośród poddanych randomizacji kobiet. Zdarzenia związane z progresją choroby wystąpiły u 157 spośród 1 230 (13%) chorych na HER2-dodatniego raka piersi w grupie leczonej lapatynibem oraz u 208 spośród 1 260 (17%) w grupie placebo (HR 0,82, 95% 0,67–1,00; $p = 0,04$). Poważne działania niepożądane wystąpiły u 99 spośród 1 573 (6%) leczonych lapatynibem oraz u 77 spośród 1 574 (5%) z grupy placebo. Najczęściej w stopniu III lub IV występowały: biegunka (97 [6%] w porównaniu z 9 [$< 1\%$]), wysypka (72 [5%] w porównaniu z 3 [$< 1\%$]) oraz zaburzenia wątrobowo-żółciowe (36 [2%] w porównaniu z 1 [$< 1\%$]).

Wnioski. Nie stwierdzono znamiennych różnic w czasie do progresji pomiędzy grupami w analizie zgodnej z intencją leczenia, jednak w analizie ograniczonej do chorych z cechą HER2-dodatnią, potwierdzoną centralnie metodą FISH, stwierdzono nieznaczne wydłużenie czasu do progresji wśród leczonych lapatynibem. Lapatynib może stanowić alternatywną formę leczenia na HER2-dodatniego raka piersi, u chorych które nie były lub nie mogą być leczone uzupełniająco trastuzumabem.

A European Organisation for Research and Treatment of Cancer phase III trial of adjuvant whole-brain radiotherapy versus observation in patients with one to three brain metastases from solid tumors after surgical resection or radiosurgery: quality-of-life results

Soffietti R, Kocher M, Abacioglu UM i wsp.
J Clin Oncol 2013; 31 (1): 65–72

Cel. W badaniu klinicznym III fazy porównywano zastosowanie uzupełniającego napromieniania całego mózgowia (*whole-brain radiotherapy* — WBRT) z obserwacją u chorych na nowotwory lite bez progresji z ograniczoną liczbą przerzutów do mózgowia, poddanych zabiegowi usunięcia przerzutu z mózgowia lub radiochirurgii. Przedstawiono wyniki dotyczące jakości życia (*health-related quality-of-life* HRQOL).

Chorzy i metody. HRQOL była dodatkowym punktem końcowej oceny. HRQOL oceniano przed rozpoczęciem leczenia, po 8 tygodniach oraz co 3 miesiące przez 3 lata przy użyciu kwestionariuszy jakości życia EORTC (*European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire*): C30 oraz modułu dla guzów mózgu (*Brain Cancer Module*). Oceniano 6 skal HRQOL: ogólny stan zdrowia, funkcjonowanie fizyczne, poznawcze, społeczne, emocjonalne oraz zmęczenie. Za znamienne uznano $p \leq 0,05$, a za kliniczną znamienność — różnicę ≥ 10 punktów.

Wyniki. Podczas pierwszej oceny kwestionariusze zostały wypełnione w 88,3%, a po roku — w 45,0%. Z tego powodu analizie poddano jedynie wyniki z pierwszego roku obserwacji. Chorzy poddani wyłącznie obserwacji podawali lepszą

HRQOL w porównaniu z poddanymi WBRT. Różnice były znamienne głównie podczas wczesnej obserwacji (dla ogólnego stanu zdrowia — podczas 9 miesięcy, fizycznego funkcjonowania — podczas 8 tygodni, funkcji poznawczych — podczas 12 miesięcy, zmęczenia — 8 tygodni). Analizy wszystkich pozostałych skal HRQOL sugerowały gorsze wyniki w grupie poddanej WBRT, ale nie były klinicznie znamienne.

Wnioski. Wyniki niniejszego badania wskazują, że uzupełniające WBRT po zabiegu operacyjnym lub radiochirurgii u chorych z ograniczoną liczbą przerzutów do mózgowia z listy nowotworów może niekorzystnie wpływać na niektóre aspekty HRQOL, nawet jeśli te skutki są przejściowe. Ścisła obserwacja z wykonywaniem rezonansu magnetycznego (jak w badaniu EORTC) nie pogarsza HRQOL.

Opracowali:

Dr n. med. Anna Kowalczyk

Dr n. med. Ewa Szutowicz-Zielińska

Lek. med. Anna Wrona