

Risk of asynchronous contralateral breast cancer in noncarriers of *BRCA1* and *BRCA2* mutations with a family history of breast cancer: a report from the Women's Environmental Cancer and Radiation Epidemiology study

Reiner A, John E, Brooks J i wsp.

J Clin Oncol 2013; 31: 433–439

Celem badania była ocena ryzyka wystąpienia raka drugiej piersi w grupie chorych na raka piersi, obciążonych wywiadem rodzinnym, u których wykluczono nosicielstwo mutacji *BRCA1* i *BRCA2*.

Metody. Spośród kobiet włączonych do populacyjnego badania kliniczno-kontrolnego, porównującego chore na raka drugiej piersi z chorymi na raka jednostronnego, wybrano te, u których wykluczono nosicielstwo mutacji *BRCA1* i *BRCA2* (594 chorych na raka drugiej piersi oraz 1119 chorych na raka jednej piersi w grupie kontrolnej). Oszacowano współczynniki ryzyka (RR) i 95% przedziały ufności celem oceny związku występowania asynchronicznego raka drugiej piersi u chorych obciążonych wywiadem rodzinnym. Oceniono 10-letnie skumulowane ryzyko wystąpienia raka drugiej piersi w zależności od wieku oraz obciążenia wywiadem rodzinnym.

Wyniki. Obciążenie wywiadem rodzinnym wiązało się ze zwiększonym ryzykiem raka drugiej piersi, a najwyższe ryzyko dotyczyło młodych kobiet (< 45 r.ż.), których krewnie pierwszego stopnia także zachorowały na raka piersi w młodym wieku (< 45 r.ż. RR 2,5; 95% CI 1,1–5,3), lub kobiet posiadających krewnie pierwszego stopnia z rozpoznaniem obustronnego raka piersi (RR, 3,6; 95% CI, 2,0 do 6,4). 10-letnie ryzyko wystąpienia raka drugiej piersi u chorych na jednostronnego raka piersi rozpoznanego poniżej 55. r.ż., posiadających krewnie pierwszego stopnia, u których wystąpił rak drugiej piersi, wyniosło 15,6%.

Wnioski. Ryzyko zachorowania na raka drugiej piersi jest znamienne wyższe w populacji młodych chorych na raka piersi, obciążonych wywiadem rodzinnym, u których wykluczono nosicielstwo mutacji *BRCA1* i *BRCA2*, w porównaniu z pozostałymi kobietami z rakiem piersi w wywiadzie. Ryzyko zależy od wieku chorej w chwili rozpoznania choroby, rodzinnej historii raka drugiej piersi i stopnia pokrewieństwa. Ryzyko zachorowania na raka drugiej piersi w grupie kobiet posiadających krewnie pierwszego stopnia, które zachorowały na obustronnego raka piersi, jest zbliżone do ryzyka nosicieli mutacji *BRCA1* i *BRCA2*. Te dane mają istotne

znaczenie kliniczne dla planowania opieki nad chorymi na raka piersi, obciążonymi wywiadem rodzinnym.

Selumetinib-enhanced radioiodine uptake in advanced thyroid cancer

Ho A, Grewal R, Leboeuf R i wsp.

N Engl J Med 2013; 368: 623–632

Rokowanie w rozsiały raku tarczycy opornym na leczenie radiojodem (jod 131) jest złe. W badaniach na mysich modelach raka tarczycy wykazano, że selektywni antagoniści szlaku kinazy białkowej aktywowanej mitogenami (MAPK) zwiększają ekspresję sodowo-jodowego symportera i wychwyt jodu. Nieznane jest znaczenie tego działania u ludzi.

Metody. Zbadano aktywność inhibitora kinaz MAPK (MEK) 1 i MEK2 selumetynibu (AZD6244, ARRY-142886) w przełamaniu oporności na radiojod u chorych na rozsianego raka tarczycy. Po stymulacji tytropiną alfa przeprowadzono dozymetrię metodą PET z zastosowaniem jodu 124 przed leczeniem i 4 tygodnie po leczeniu selumetynibem (75 mg dwa razy dziennie). Jeśli drugi dozymetryczny pomiar PET wykazał, że do ognisk nowotworu można podać dawkę jodu 131 równą 2000 cGy lub wyższą, podawano leczniczy radiojod w skojarzeniu z selumetynibem.

Wyniki. Do badania włączono 20 chorych, w tym 11 mężczyzn. Mediana wieku wyniosła 61 lat (44–77). U 9 chorych w komórkach nowotworu stwierdzono obecność mutacji *BRAF*, a u 5 — mutacji *NRAS*. Selumetynib zwiększył wychwyt jodu 124 u 12 spośród 20 chorych (u 4 spośród 9 chorych z mutacją *BRAF* i u 5 spośród 5 chorych z mutacją *NRAS*). 8 spośród tych 12 chorych osiągnęło dozymetryczny próg kwalifikacji do leczenia radiojodem, w tym 5 z potwierdzoną mutacją *NRAS*. W grupie 8 chorych leczonych radiojodem u 5 potwierdzono częściową odpowiedź, u 3 — stabilizację choroby, a u wszystkich obserwowano obniżenie stężenia tyreoglobuliny w surowicy (średnio o 89%). Nie obserwowano działań niepożądanych w stopniu ≥ 3 związanych ze stosowaniem selumetynibu. U jednego chorego po ponad 51 tygodniach od leczenia radiojodem rozwinął się zespół mielodysplastyczny, z późniejszą progresją do ostrej białaczki.

Wnioski. Zastosowanie selumetynibu w podgrupie chorych na opornego na radiojod raka tarczycy wiąże się z klinicznie znaczącym wzrostem wychwytu i przyswajania jodu. Skuteczność tego leczenia może być większa w subpopulacji chorych z mutacją *RAS*.

Long-term functional outcomes after treatment for localized prostate cancer

Resnick M, Koyama T, Fan K-H i wsp.
N Engl J Med 2013; 368: 436–445

Celem analizy było porównanie odległych skutków dotyczących układu moczowego, jelita grubego oraz funkcji seksualnych po radykalnej prostatektomii lub teleradioterapii.

Metody. Do badania *Prostate Cancer Outcomes Study* (PCOS) włączono 3533 chorych na raka stercza, rozpoznanego w latach 1994–1995. Oceniano grupę 1655 chorych (wiek 55–74 lat) na miejscowo zaawansowanego raka stercza, u których wykonano zabieg operacyjny (1164 chorych) lub radioterapię (491 chorych). Stan czynnościowy oceniano przy włączeniu do badania, a następnie po 2, 5 i 15 latach od rozpoznania choroby.

Wyniki. Nietrzymanie moczu występowało częściej u chorych poddanych prostatektomii w porównaniu z chorymi napromienianymi po 2 latach obserwacji (iloraz szans 6,22; 95% przedział ufności [CI] 1,92 do 20,29) oraz po 5 latach (iloraz szans 5,10; 95% CI, 2,29 do 11,36). Nie wykazano znamiennej różnicy między grupami w częstości występowania nietrzymania moczu po 15 latach. W grupie chorych poddanych prostatektomii częściej obserwowano zaburzenia erekcji po 2 (iloraz szans 3,46; 95% CI 1,93 do 6,17) i 5 latach (iloraz szans 1,96; 95% CI 1,05 do 3,63), natomiast nie odnotowano znamiennej różnicy między grupami po 15 latach. U chorych po prostatektomii rzadziej obserwowano nagłące parcia na stolec po 2 (iloraz szans 0,39; 95% CI 0,22 do 0,68) i 5 latach (iloraz szans 0,47; 95% CI 0,26 do 0,84), natomiast nie odnotowano znamiennej różnicy między grupami po 15 latach.

Wnioski. Po 15 latach obserwacji nie wykazano znamienych różnic w skutkach czynnościowych pomiędzy grupami chorych poddanych prostatektomii lub radioterapii. U mężczyzn leczonych z powodu miejscowo zaawansowanego raka gruczołu krokowego obserwowano pogorszenie wszystkich ocenianych funkcji po 15 latach obserwacji.

Abiraterone in metastatic prostate cancer without previous chemotherapy

Ryan C, Smith M, de Bono J i wsp.
N Engl J Med 2013; 368: 138–148

Octan abirateronu, inhibitor biosyntezy androgenów, wydłuża całkowity czas przeżycia chorych na rozsiańego, opornego na kastrację raka gruczołu krokowego, poddanych uprzednio chemioterapii. Oceniano skuteczność tego leku w populacji chorych, którzy wcześniej nie otrzymywali chemioterapii.

Metody. W podwójnie zaślepionym badaniu 1088 chorych przydzielono losowo do leczenia octanem abirateronu

(1000 mg) z prednizonem (5 mg dwa razy dziennie) lub placebo z prednizonem. Pierwotnymi punktami końcowej oceny były czas do radiologicznej progresji oraz czas całkowitego przeżycia.

Wyniki. Badanie odślepiono po planowanej analizie częściowej, którą przeprowadzono po odnotowaniu 43% spodziewanych zgonów. Mediana czasu do radiologicznej progresji wyniosła 16,5 miesiąca w grupie chorych otrzymujących abirateron z prednizonem i 8,3 miesiąca w grupie otrzymującej wyłącznie prednizon (współczynnik ryzyka dla abirateronu z prednizonem w porównaniu z wyłącznym prednizonem 0,53; 95% przedział ufności [CI] 0,45 do 0,62; $p < 0,001$). Po medianie czasu obserwacji 22,2 miesiąca obserwowano wydłużenie czasu całkowitego przeżycia wśród otrzymujących abirateron z prednizonem (mediana nie osiągnięta w porównaniu z 27,2 miesiąca w grupie otrzymującej wyłącznie prednizon, współczynnik ryzyka 0,75; 95% CI 0,61 do 0,93; $p = 0,01$), ale nie przekroczono granicy skuteczności. Wykazano większą skuteczność abirateronu z prednizonem w porównaniu z wyłącznym prednizonem w stosunku do czasu rozpoczęcia chemioterapii, stosowania opioidów z powodu bólu związanego z nowotworem, progresji PSA i pogorszenia stanu sprawności. Zaburzenia gospodarki mineralokortykoidowej oraz funkcji wątroby w stopniu ≥ 3 występowały częściej w grupie chorych otrzymujących abirateron z prednizonem.

Wnioski. W grupie chorych na rozsiańego, opornego na kastrację raka gruczołu krokowego zastosowanie abirateronu wydłużyło czas przeżycia wolny od radiologicznej progresji. Wykazano ponadto trend w kierunku wydłużenia czasu całkowitego przeżycia i znamienne opóźnienie pogorszenia stanu ogólnego oraz rozpoczęcia chemioterapii.

Phase III trial of chemoradiotherapy for anaplastic oligodendroglioma: long-term results of RTOG 9402

Cairncross G, Wang M, Shaw E i wsp.
J Clin Oncol 2013; 31: 337–343

Anaplastyczne skąpodrzewiaki (AO) i anaplastyczne skąpodrzewiakogwiazdziaki (AOA) są guzami chemiowrażliwymi, szczególnie w przypadku współwystępowania delecji 1p i 19q. Nie wykazano dotychczas, czy zastosowanie chemioradioterapii poprawia rokowanie chorych.

Metody. Spełniających kryteria chorych z rozpoznaniem AO/AOA przydzielono losowo do prokarbazyny, lomustyny i winkrystyny (schemat PCV) w skojarzeniu z radioterapią (RT) lub do wyłącznej radioterapii (RT). Pierwotnym punktem końcowej oceny był całkowity czas przeżycia.

Wyniki. 291 spełniających kryteria chorych przydzielono losowo: 148 do PCV z RT i 143 — do wyłącznej RT. W całej grupie nie wykazano różnic w medianie czasu całkowitego

przeżycia w zależności od zastosowanego leczenia (4,6 lat dla PCV z RT w porównaniu z 4,7 lat dla RT; współczynnik ryzyka [HR] = 0,79; 95% CI 0,60 do 1,04; $p = 0,1$). Chorzy z guzami z obecną delecją 1p i 19q żyli dłużej (PCV z RT: 14,7 w porównaniu z 2,6 lat, HR = 0,36, 95% CI 0,23 do 0,57, $p < 0,001$; RT: 7,3 w porównaniu z 2,7 lat, HR = 0,40, 95% CI 0,27 do 0,60, $p < 0,001$), a mediana czasu przeżycia chorych z guzami z obecną delecją 1p i 19q, leczonych schematem PCV skojarzonym z radioterapią była dwukrotnie dłuższa w porównaniu z chorymi poddanymi wyłącznie RT (14,7 w porównaniu z 7,3 lat; HR = 0,59; 95% CI, 0,37 do 0,95; $p = 0,03$). Dla chorych z guzami bez tych delecji nie wykazano różnicy w medianie czasu przeżycia w zależności od zastosowanego leczenia (2,6 w porównaniu z 2,7 lat; HR = 0,85; 95% CI 0,58 do 1,23; $p = 0,39$). W modelach Coxa uwzględniających obecność obu delecji zastosowanie PCV z RT wydłużało całkowity czas przeżycia wszystkich chorych (HR = 0,67; 95% CI 0,50 do 0,91; $p = 0,01$).

Wnioski. W subpopulacji chorych z AO/AOA z obecną delecją 1p/19q zastosowanie schematu PCV w skojarzeniu z RT może się okazać szczególnie skutecznym leczeniem, co wykazano na podstawie nieplanowanej uprzednio analizy.

Adjuvant procarbazine, lomustine, and vincristine chemotherapy in newly diagnosed anaplastic oligodendroglioma: long-term follow-up of EORTC Brain Tumor Group study 26951

van den Bent M, Brandes A, Taphoorn M i wsp.

J Clin Oncol 2013; 31: 344–350

Anaplastyczne skąpodrzewiaki są guzami wrażliwymi na chemioterapię. Przedstawiono odległe wyniki badania III fazy z losowym doborem chorych, w którym badano skuteczność dodania 6 cykli chemioterapii wg schematu PCV (prokarbazyna, lomustyna, winkrystyna) do radioterapii (RT).

Metody. Dorosłych chorych na anaplastycznego skąpodrzewiaka przydzielano losowo do RT (59,4 Gy) lub RT z uzupełniającymi 6 cyklami schematu PCV. Analizowano także zależność między współwystępowaniem delecji 1p i 19q a czasem przeżycia. Retrospektywnie oceniono występowanie metylacji promotora genu metylotransferazy metyloguaniny (MGMT) oraz mutacji genu dehydrogenazy izocytrynianowej (IDH). Pierwotnymi punktami końcowej oceny były całkowity czas przeżycia (OS) i czas przeżycia wolny od progresji (PFS) w analizie *intent-to-treat*.

Wyniki. Do badania włączono 368 chorych. Po medianie czasu obserwacji 140 miesięcy czas całkowitego przeżycia w ramieniu RT/PCV był znacząco dłuższy (42,3 w porównaniu z 30,6 miesiącami w ramieniu z wyłączną RT, współczynnik ryzyka [HR] 0,75; 95% CI 0,60 do 0,95). W grupie 80 chorych z delecją 1p i 19q czas całkowitego przeżycia był dłuższy, z trendem w kierunku większej korzyści z zastoso-

wania uzupełniającej chemioterapii wg schematu PCV (OS nie osiągnięty w grupie RT/PCV w porównaniu z 112 miesiącami w grupie otrzymującej wyłączną RT; HR 0,56; 95% CI 0,31 do 1,03). Wykazano znaczenie rokownicze mutacji IDH.

Wnioski. Dodanie 6 cykli uzupełniającej chemioterapii wg schematu PCV do napromieniania w dawce 59,4 Gy wydłuża czas całkowitego przeżycia oraz czas do progresji u chorych na anaplastycznego skąpodrzewiaka. Chorzy z guzami z delecją 1p i 19q odnoszą większą korzyść z uzupełniającej chemioterapii PCV w porównaniu z chorymi z guzami bez tych delecji.

Long-term results of RTOG 91-11: a comparison of three nonsurgical treatment strategies to preserve the larynx in patients with locally advanced larynx cancer

Forastiere AA, Zhang Q, Weber RS i wsp.

J Clin Oncol 2013; 31: 845–852

Cel. Przedstawienie odległych wyników badania *Intergroup Radiation Therapy Oncology Group* 91-11, oceniającego wpływ dodania chemioterapii do radioterapii (RT) na możliwość zachowania krtani.

Metody. Chorych na płaskonabłonkowego raka głośni lub nadgłośni w III lub IV stopniu zaawansowania przydzielono losowo do indukcyjnej chemioterapii wg schematu PF (cisplatyna/fluorouracyl) poprzedzającej RT (ramię kontrolne), jednoczesnej radiochemioterapii z udziałem cisplatyny lub do wyłącznej RT. Głównym punktem końcowej oceny był czas przeżycia wolny od laryngektomii (LFS).

Wyniki. Oceniano dane 520 chorych. Mediana czasu obserwacji żyjących chorych wyniosła 10,8 lat. Zarówno chemioterapia indukcyjna, jak i jednoczesna chemioradioterapia znacząco wydłużyły LFS w porównaniu z wyłączną RT (indukcyjna chemioterapia w porównaniu z wyłączną RT: współczynnik ryzyka [HR] 0,75; 95% CI 0,59 do 0,95; $p = 0,02$; jednoczesna chemioradioterapia w porównaniu z wyłączną RT: HR 0,78; 95% CI 0,78 do 0,98; $p = 0,03$). Czas całkowitego przeżycia nie różnił się znacząco, chociaż stwierdzono tendencję do krótszego czasu przeżycia po zastosowaniu jednoczesnej — w porównaniu z sekwencyjną — radiochemioterapią (HR 1,25; 95% CI 0,98 do 1,61; $p = 0,08$). Jednoczesna radiochemioterapia znacząco zwiększyła udział zachowania krtani w porównaniu z indukcyjną chemioterapią PF poprzedzającą RT (HR 0,58; 95% CI 0,37 do 0,89; $p = 0,0050$) lub wyłącznej RT ($p < 0,001$), podczas gdy zastosowanie chemioterapii PF przed RT nie było skuteczniejsze niż wyłączna RT (HR 1,26; 95% CI 0,88 do 1,82; $p = 0,35$). Nie stwierdzono różnic w późnych wynikach, ale udział zgonów niezwiązanych z rakiem krtani był wyższy wśród poddanych jednoczesnej radiochemioterapii (30,8% w porównaniu z 20,8% dla indukcyjnej chemioterapii i 16,9% dla wyłącznej RT).

Wnioski. 10-letnie wyniki wskazują, że indukcyjna chemioterapia PF poprzedzająca RT oraz jednoczesna radiochemioterapia z udziałem cisplatyny wykazują podobną skuteczność w odniesieniu do LFS. Miejscowo-regionalna kontrola oraz zachowanie krtani były znamienne lep-

sze dla jednoczesnej radiochemioterapii w porównaniu z leczeniem indukcyjnym lub wyłączną RT. Potrzebne są nowe strategie leczenia w celu poprawy możliwości zachowania krtani i jej funkcji przy mniejszej toksyczności leczenia.

Opracowali:

Dr n. med. Anna Kowalczyk

Dr n. med. Ewa Szutowicz-Zielińska

Lek. med. Anna Wrona

Dr n. med. Krzysztof Konopa