

International phase III trial assessing neoadjuvant cisplatin, methotrexate, and vinblastine chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer: long-term results of the BA06 30894 trial

International Collaboration of Trialists; Medical Research Council Advanced Bladder Cancer Working Party (now the National Cancer Research Institute Bladder Cancer Clinical Studies Group); EORTC Genito-Urinary Tract Cancer Group i wsp.

J Clin Oncol 2011; 1: 2171-7.

Po dłuższym czasie obserwacji przedstawiono wyniki międzynarodowego, wieloośrodkowego randomizowanego badania, oceniającego skuteczność indukcyjnej chemioterapii wg schematu CMV (cisplatyna, metotreksat, winblastyna) w grupie chorych na urotelialnego, naciekającego błonę mięśniową, raka pęcherza moczowego, poddanych cystektomii i/lub radioterapii. Od 1989 r. do 1995 r. do badania włączono 976 chorych. Mediana czasu obserwacji wyniosła 8,0 lat.

Metody. W randomizowanym badaniu III fazy porównano zastosowanie 3 cykli indukcyjnej chemioterapii według schematu CMV (poprzedzających cystektomię i/lub napromienianie), z wyłącznym zabiegiem operacyjnym i/lub radioterapią.

Wyniki. Potwierdzono znamienne wydłużenie czasu przeżycia w grupie chorych poddanych indukcyjnej chemioterapii wg schematu CMV. Wykazano znamienne obniżenie ryzyka zgonu o 16% (HR 0,84; 95% CI 0,72 do 0,99; $p=0,037$), co odpowiadało zwiększeniu udziału 10-letnich przeżyć z 30% do 36% po zastosowaniu CMV.

Wnioski. Indukcyjna chemioterapia wg schematu CMV wydłuża czas przeżycia chorych na inwazyjnego raka pęcherza moczowego. Znamienno oraz klinicznie istotny zysk w czasie przeżycia potwierdzono w 2 randomizowanych badaniach klinicznych (przeprowadzonych przez The Medical Research Council/European Organisation for Research and Treatment of Cancer oraz South-west Oncology Group). Indukcyjna chemioterapia, poprzedzająca radykalne leczenie miejscowe, powinna stanowić standard leczenia chorych na głęboko naciekającego raka pęcherza moczowego.

Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening

National Lung Screening Trial Research Team, Aberle DR, Adams AM, Berg CD i wsp.

N Engl J Med 2011; 365: 395-409.

Heterogenność raka płuca oraz jego agresywny przebieg sprawiają, że podejmowane dotychczas próby zmniejszenia umieralności z powodu tego nowotworu poprzez zastosowanie badań przesiewowych okazały się nieskuteczne. Opracowanie techniki niskodawkowej spiralnej tomografii komputerowej stworzyło nowe możliwości badań przesiewowych w raku płuca. Przeprowadzone badania potwierdziły skuteczność niskodawkowej tomografii komputerowej w wykrywaniu raka płuca we wczesnych stadiach klinicznego zaawansowania. Przeprowadzono The National Lung Screening Trial (NLST) celem oceny wpływu zastosowania niskodawkowej tomografii komputerowej w badaniach przesiewowych na zmniejszenie umieralności z powodu raka płuca.

Metody. Od sierpnia 2002 r. do kwietnia 2004 r. w 33 ośrodkach w USA do badania włączono 53 454 osoby z grupy wysokiego ryzyka zachorowania na raka płuca. Uczestników przydzielono losowo do 3 niskodawkowych badań tomograficznych klatki piersiowej (26 722 uczestników) lub 3 zdjęć przeglądowych klatki piersiowej w projekcji PA (26 732 uczestników), wykonywanych raz w roku. Do 31 grudnia 2009 r. zbierano dane dotyczące zachorowań na raka płuca oraz zgonów z powodu raka płuca, które wystąpiły w tej populacji.

Wyniki. Współczynnik zgłaszalności na badania przesiewowe wyniósł >90%. Udział dodatnich wyników badań wyniósł 24,2% dla niskodawkowej tomografii komputerowej oraz 6,9% dla zdjęcia rentgenowskiego klatki piersiowej. Udział wyników fałszywie dodatnich wyniósł odpowiednio 96,4% i 94,5%. W grupie poddanej przesiewowej tomografii komputerowej częstość występowania raka płuca wyniosła 645/100 000 osobolat (1 060 raków płuca), w porównaniu do 572/100 000 osobolat (941 raków płuca) w grupie ocenianej przy użyciu rentgenogramu klatki piersiowej (współczynnik ryzyka 1,13; 95% przedział ufności [CI] 1,03 do 1,23). W grupie poddanej tomografii komputerowej wystąpiło 247 zgonów z powodu raka płuca na 100 000 osobolat, w porównaniu do 309 zgonów na 100 000 osobolat w grupie, w której wykonano zdjęcie przeglądowe klatki piersiowej, co odpowiadało względnemu zmniejszeniu umieral-

ności z powodu raka płuca w grupie poddanej przesiewowej tomografii komputerowej o 20,0% (95% CI 6,8 do 26,7; $p=0,004$). Współczynnik umieralności ze wszystkich przyczyn w grupie poddanej tomografii komputerowej zmniejszył się o 6,7% (95% CI 1,2 do 13,6; $p=0,02$), w porównaniu do grupy, w której wykonywano zdjęcie rentgenowskie.

Wnioski. Badania przesiewowe przy użyciu niskodawkowej tomografii komputerowej klatki piersiowej zmniejszają umieralność z powodu raka płuca.

gp100 peptide vaccine and interleukin-2 in patients with advanced melanoma

Schwartzentruber DJ, Lawson DH, Richards JM i wsp.
N Engl J Med 2011; 364: 2119-27.

Stymulacja układu odpornościowego człowieka poprzez zastosowanie przeciwnowotworowych szczepionek nadal stanowi wyzwanie. Postawiono hipotezę, że zastosowania szczepionki przeciwko komórkom czerniaka w połączeniu z interleukiną 2 (IL-2), czynnikiem aktywującym układ immunologiczny, może poprawić wyniki leczenia. W badaniu klinicznym II fazy udział odpowiedzi w grupie chorych na rozsiały czerniak skóry, otrzymujących IL-2 w wysokiej dawce w skojarzeniu z białkową szczepionką gp100:209-217(210M), był wyższy niż wśród leczonych wyłącznie IL-2.

Metody. Do randomizowanego badania klinicznego III fazy włączono 185 chorych z 21 ośrodków. Kryteria włączenia stanowiły: rozpoznanie czerniaka skóry w IV (z wykluczeniem przerzutów do mózgu) lub III stopniu klinicznego zaawansowania, ekspresja HLA*A0201 oraz brak przeciwwskazań do leczenia wysokimi dawkami IL-2. Chorych przydzielono losowo do leczenia IL-2 (720 000 IU/kg/dawkę) lub do gp100:209-217(210M) z niepełnym adjuwantem Freund'a (*Montanide ISA-51*), skojarzonym z podawaną sekwencyjnie IL-2. Pierwotnym wskaźnikiem końcowej oceny był udział klinicznych odpowiedzi, a wtórnymi – działania niepożądane oraz czas do progresji.

Wyniki. Obie grupy chorych były zrównoważone pod względem charakterystyki oraz otrzymały zbliżoną ilość IL-2 w cyklu. W obu grupach obserwowano działania niepożądane typowe dla immunoterapii IL-2. W grupie chorych otrzymujących IL-2 w skojarzeniu ze szczepionką obserwowano znamienne lepszą całkowitą odpowiedź kliniczną (16% w porównaniu do 6%, $p=0,03$), w porównaniu do chorych otrzymujących wyłącznie IL-2, a także dłuższy czas do progresji (2,2 miesiące; 95% przedział ufności [CI] 1,7 do 3,9 w porównaniu do 1,6 miesiąca; 95% CI, 1,5 do 1,8; $p=0,008$). Mediana całkowitego czasu przeżycia była również dłuższa w grupie chorych otrzymujących szczepionkę w połączeniu z IL-2 (17,8 miesięcy; 95% CI 11,9 do 25,8 w porównaniu do 11,1 miesiący; 95% CI 8,7 do 16,3; $p=0,06$).

Wnioski. W grupie chorych na zaawansowanego czerniaka skóry, otrzymujących szczepionkę skojarzoną z IL-2, udział odpowiedzi był wyższy, a czas do progresji dłuższy, w porównaniu do grupy poddanej wyłącznie leczeniu IL-2.

Exemestane for breast-cancer prevention in postmenopausal women

Goss PE, Ingle JN, Alés-Martínez JE i wsp.
NCIC CTG MAP.3 Study Investigators
N Engl J Med 2011; 364: 2381-91.

Tamoksyfen i raloksyfen często nie były akceptowane przez kobiety w profilaktyce raka piersi. Inhibitory aromatazy wiążą się z większym obniżeniem ryzyka zachorowania na raka drugiej piersi i wywołują mniej objawów niepożądanych od tamoksyfenu u chorych na wczesnego raka piersi.

Metody. Do randomizowanego kontrolowanego placebo, podwójnie ślepego badania, zaprojektowanego na wykrycie 65% obniżenia względnego ryzyka występowania inwazyjnego raka piersi, włączano kobiety po menopauzie, w wieku ≥ 35 lat z jednym z czynników ryzyka: wiek ≥ 60 lat; wskaźnik ryzyka wg modelu Gail'a $> 1,66\%$ (% ryzyka zachorowania na inwazyjnego raka piersi w ciągu 5 lat); wcześniejsze występowanie atypowej przewodowej, zrazikowej hiperplazji, raka zrazikowego *in situ* lub raka przewodowego w mastektomii. Oceniano objawy niepożądane związane z leczeniem oraz jakość życia związaną z menopauzą.

Wyniki. 4560 kobiet z medianą wieku 62,5 lat oraz medianą wskaźnika ryzyka wg Gail'a 2,3% przydzielono losowo do egzemestanu lub placebo. Mediana obserwacji wyniosła 35 miesięcy. W tym czasie stwierdzono 11 inwazyjnych raków piersi w grupie leczonej egzemestanem i 32 w grupie otrzymującej placebo, co odpowiadało względnemu zmniejszeniu ryzyka wystąpienia inwazyjnego raka piersi w ciągu roku o 65% (0,19% w porównaniu do 0,55%; współczynnik ryzyka 0,35; 95% przedział ufności [CI], 0,18 do 0,70; $p=0,002$). Udział występowania inwazyjnego i nieinwazyjnego (DCIS) raka piersi w ciągu roku wyniósł 0,35% w grupie leczonej egzemestanem oraz 0,77% w grupie placebo (współczynnik ryzyka 0,47; 95% CI 0,27 do 0,79; $p=0,004$). Udział objawów niepożądanych wyniósł 88% w grupie leczonej egzemestanem oraz 85% w grupie placebo ($p=0,003$), bez znamienych różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do złamań kości, zdarzeń sercowo-naczyniowych, innych nowotworów oraz zgonów związanych z leczeniem. Obserwowano niewielkie różnice w jakości życia.

Wnioski. Egzemestan znamienne zmniejszał występowanie inwazyjnego raka piersi u chorych po menopauzie ze średnio zwiększonym ryzykiem zachorowania na raka piersi. Po medianie czasu obserwacji 3 lat zastosowanie egzemestanu nie wiązało się z występowaniem poważ-

nych objawów niepożądanych oraz powodowało jedynie niewielkie zmiany w jakości życia.

ClinicalTrials.gov number NCT00083174.

Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma

Robert C, Thomas L, Bondarenko I i wsp.

N Engl J Med 2011; 364: 2517-26.

Zastosowanie ipilimumabu (w dawce 3 mg/kg) wydłużyło czas całkowitego przeżycia chorych na wcześniej nieleczonego rozsiańego czerniaka w badaniu klinicznym III fazy, w porównaniu do glikoproteiny 100. Przeprowadzono badanie III fazy, oceniające skuteczność ipilimumabu (10 mg/kg) w połączeniu z dakarbazyną w tej samej grupie chorych.

Metody. 502 chorych na wcześniej nieleczonego rozsiańego czerniaka przydzielono losowo, w stosunku 1:1, do leczenia ipilimumabem (10 mg/kg) w połączeniu z dakarbazyną (850 mg/m²) lub do leczenia dakarbazyną (850 mg/m²) w połączeniu z placebo, podawanymi w 1., 4., 7. i 10., a następnie wyłącznie dakarbazyną co 3 tygodnie, do 22 tygodni. Chorzy ze stabilizacją choroby lub z obiektywną odpowiedzią, bez objawów toksycznych ograniczających dawkę ipilimumabu, otrzymywali leczenie podtrzymujące (ipilimumab lub placebo co 12 tygodni). Głównym punktem końcowej oceny był czas całkowitego przeżycia.

Wyniki. Czas całkowitego przeżycia był znacząco dłuższy w grupie otrzymującej ipilimumab w połączeniu z dakarbazyną, w porównaniu do otrzymujących dakarbazynę w połączeniu z placebo (11,2 miesiące w porównaniu do 9,1 miesiące). Udział rocznych (47,3% w porównaniu do 36,3%), 2-letnich (28,5% w porównaniu do 17,9%), 3-letnich (20,8% w porównaniu do 12,2%; współczynnik ryzyka zgonu 0,72; $p < 0,001$) przeżyć był wyższy w grupie leczonej ipilimumabem z dakarbazyną. Udział objawów niepożądanych 3. lub 4. stopnia wyniósł 56,3% wśród leczonych ipilimumabem z dakarbazyną, w porównaniu do 27,5% wśród leczonych dakarbazyną w połączeniu z placebo ($p < 0,001$). Nie stwierdzono zgonów związanych z leczeniem ani perforacji przewodu pokarmowego w grupie leczonej ipilimumabem z dakarbazyną.

Wnioski. Zastosowanie ipilimumabu (w dawce 10 mg/kg) w połączeniu z dakarbazyną wydłużyło czas całkowitego przeżycia chorych na wcześniej nieleczonego czerniaka, w porównaniu do dakarbazyny z placebo. Objawy niepożądane związane z ipilimumabem były podobne do wcześniej opisywanych; udział podwyższenia enzymów wątrobowych był wyższy, a zdarzeń związanych z przewodem pokarmowym niższy niż opisywany we wcześniejszych badaniach.

ClinicalTrials.gov number NCT00324155.

Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation

Chapman PB, Hauschild A, Robert C i wsp.

BRIM-3 Study Group

N Engl J Med 2011; 364: 2507-16.

W badaniach klinicznych I i II fazy wykazano wyższy niż 50% udział odpowiedzi po zastosowaniu inhibitora kinazy BRAF, vemurafenibu (PLX4032), u chorych na rozsiańego czerniaka z mutacją BRAF V600E.

Metody. Przeprowadzono badanie kliniczne III fazy, porównujące vemurafenib z dakarbazyną w grupie 675 chorych na wcześniej nieleczonego rozsiańego czerniaka z mutacją BRAF V600E. Chorych przydzielono losowo do leczenia vemurafenibem (960 mg doustnie 2 razy dziennie) lub dakarbazyną (1000 mg/m² dożylnie co 3 tygodnie). Głównymi punktami końcowej oceny były udział całkowitych przeżyć oraz przeżyć do progresji. Dodatkowymi punktami końcowej oceny były: udział odpowiedzi, czas trwania odpowiedzi oraz bezpieczeństwo leczenia. Zakończenie badania planowano po wystąpieniu 196 zgonów, a analizę w trakcie badania po wystąpieniu 98 zgonów.

Wyniki. Po 6 miesiącach udział całkowitych przeżyć wyniósł 84% (95% przedział ufności [CI] 78 do 89) w grupie leczonej vemurafenibem oraz 64% (95% CI 56 do 73) w grupie leczonej dakarbazyną. W analizie w trakcie badania dotyczącej całkowitego przeżycia oraz w ostatecznej analizie dotyczącej czasu do progresji – zastosowanie vemurafenibu wiązało się ze względnym obniżeniem ryzyka zgonu o 63% oraz ryzyka zgonu lub progresji o 74%, w porównaniu do dakarbazyny ($P < 0,001$ dla obu porównań). Po ocenie wyników analizy w trakcie badania, przez niezależną komisję monitorującą, rekomendowano zastosowanie vemurafenibu w grupie leczonej wcześniej dakarbazyną („crossover”). Udział odpowiedzi wyniósł 48% w grupie leczonej vemurafenibem oraz 5% wśród leczonych dakarbazyną. Częstymi objawami związanymi z vemurafenibem były: ból stawów, wysypka, zmęczenie, łysienie, występowanie *keratoacanthoma* lub płaskonabłonkowego raka skóry, fotouczulenie, nudności, biegunka; 38% chorych wymagało modyfikacji dawki z powodu toksyczności leczenia.

Wnioski. Zastosowanie vemurafenibu wydłużyło czas całkowitego przeżycia oraz czas do progresji chorych na wcześniej nieleczonego czerniaka z mutacją BRAF V600E.

BRIM-3 ClinicalTrials.gov number NCT01006980.

ABVD versus BEACOPP for Hodgkin's lymphoma when high-dose salvage is planned

Viviani S, Zinzani PL, Rambaldi A i wsp.
N Engl J Med 2011; 365: 203-12.

BEACOPP, intensywny schemat zawierający bleomycynę, etopozyd, doksorubicynę, cyklofosfamid, winkrystynę, prokarbazynę i prednizon był zalecany jako nowy standard leczenia zaawansowanego chłoniaka Hodgkina, w miejsce schematu zawierającego doksorubicynę, bleomycynę, winblastynę i dakarbazynę (ABVD).

Metody. 331 wcześniej nieleczonych chorych na chłoniaka Hodgkina z niekorzystnymi czynnikami ryzyka (stopień IIB, III lub IV, lub międzynarodowy czynnik rokowniczy ≥ 3 w skali od 0 do 7; wyższy wynik oznacza większe ryzyko) przydzielono losowo do leczenia BEACOPP lub ABVD, a następnie do miejscowej radioterapii w przypadku wskazań. Chorych z resztkową chorobą lub z progresją leczono zgodnie ze standardem wysokodawkową chemioterapią ratunkową. Mediana czasu obserwacji wyniosła 61 miesięcy.

Wyniki. Udział 7-letnich przeżyć do pierwszej progresji wyniósł 85% wśród chorych po leczeniu BEACOPP oraz 73% wśród leczonych ADVB ($p=0,004$), a udział 7-letnich przeżyć bez zdarzeń wyniósł odpowiednio 78% i 71% ($p=0,15$). 65 chorych (20 w grupie BEACOPP oraz 45 w grupie ABVD) otrzymało przewidziany schemat wysokodawkowy. W chwili analizy wyników 3 spośród 20 chorych z progresją lub nawrotem choroby po BEACOPP oraz 15 spośród 45 po ABVD było wolnych od choroby. Po zakończeniu planowanego leczenia, w tym ratunkowej chemioterapii, udział 7-letnich przeżyć wolnych od drugiej progresji wyniósł 88% w grupie leczonej BEACOPP oraz 82% w grupie poddanej ABVD ($p=0,12$), a udział całkowitych 7-letnich przeżyć wyniósł odpowiednio 89% i 84% ($p=0,39$). Ciężkie objawy niepożądane występowały częściej w grupie leczonej BEACOPP niż w grupie otrzymującej ABVD.

Wnioski. Leczenie BEACOPP wiązało się z lepszą pierwotną kontrolą guza w porównaniu do ABVD, ale długoletnie wyniki nie różniły się znacząco między grupami.

ClinicalTrials.gov number NCT01251107.

Radiotherapy and short-term androgen deprivation for localized prostate cancer

Jones CU, Hunt D, McGowan DG i wsp.
N Engl J Med 2011; 365: 107-18.

Nie wiadomo, czy krótkotrwała blokada androgenowa (*androgen-deprivation therapy* – ADT) przed i w trakcie radioterapii poprawia wyniki leczenia i wydłuża czas całkowitego przeżycia chorych na wczesnego miejscowego gruczolakoraka stercza.

Metody. Od 1994 r. do 2001 r. 1 979 chorych na gruczolakoraka stercza w stopniu zaawansowania T1b, T1c, T2a lub T2b, ze stężeniem PSA ≤ 20 ng/ml, przydzielono losowo do wyłączonej radioterapii (992 chorych) lub do radioterapii poprzedzonej 4 miesiącami całkowitej blokady androgenowej, rozpoczynanej 2 miesiące przed radioterapią (987 chorych). Głównym punktem końcowej oceny był czas całkowitego przeżycia. Dodatkowymi punktami końcowej oceny były: umieralność z powodu raka stercza, obecność odległych przerzutów, wznowa biochemiczna (wzrost stężenia PSA) oraz udział dodatnich biopsji stercza w czasie 2 lat.

Wyniki. Mediana czasu obserwacji wyniosła 9,1 lat. Udział 10-letnich całkowitych przeżyć wyniósł 62% wśród poddanych radioterapii w połączeniu z krótkotrwałą ADT (grupa leczona w sposób skojarzony), w porównaniu do 57% wśród poddanych wyłączonej radioterapii (współczynnik ryzyka zgonu po wyłączonej radioterapii 1,17; $p=0,03$). Dołączenie krótkotrwałej ADT wiązało się ze zmniejszeniem udziału 10-letniej umieralności z powodu raka stercza z 8% do 4% (współczynnik ryzyka dla wyłączonej radioterapii 1,87; $p=0,001$). Udział odległych przerzutów, wznów biochemicznych oraz dodatnich biopsji stercza w czasie 2 lat był znacząco mniejszy w grupie leczonej w sposób skojarzony. Wczesne i późne odczyny popromienne były podobne w obu grupach. Odczyny 3. lub wyższego stopnia związane z hormonoterapią stanowiły mniej niż 5%. W dodatkowej analizie, uwzględniającej czynniki ryzyka, stwierdzono obniżenie umieralności całkowitej i związanej z chorobą głównie wśród chorych z grupy średniego ryzyka, nie stwierdzono znaczących różnic wśród chorych z grupy niskiego ryzyka.

Wnioski. Zastosowanie krótkotrwałej ADT przez 4 miesiące przed oraz w trakcie radioterapii u chorych na gruczolakoraka stercza w stopniu zaawansowania T1b, T1c, T2a lub T2b ze stężeniem PSA ≤ 20 ng/ml wiązało się ze znaczącym obniżeniem umieralności z powodu tej choroby oraz z wydłużonym czasem całkowitego przeżycia. W analizie *post hoc* korzyść dotyczyła głównie chorych z czynnikami średniego ryzyka, natomiast nie stwierdzono jej w grupie chorych z czynnikami niskiego ryzyka.

RT0G 94-08 *ClinicalTrials.gov* number NCT00002597.

Survival after neoadjuvant chemotherapy or chemoradiotherapy for resectable oesophageal carcinoma: an updated meta-analysis

Sjoquist KM, Burmeister BH, Smithers BM i wsp.
Australasian Gastro-Intestinal Trials Group
Lancet Oncol 2011; 12: 681-92.

W poprzedniej metaanalizie stwierdzono zysk w czasie przeżycia po zastosowaniu indukcyjnej chemioterapii lub radiochemioterapii przed zabiegiem chirurgicznym u chorych na operacyjnego raka przełyku. Do niniejszej metaanalizy dołączono nowe lub uaktualnione

wyniki badań przeprowadzonych w czasie ostatnich 3 lat. Porównano korzyści z przedoperacyjnej chemioterapii i indukcyjnej radiochemioterapii.

Metody. Wyszukano badania oraz abstrakty z dużych naukowych konferencji, opublikowane w jęz. angielskim w bazach danych *Medline*, *Embase* oraz *Central (Cochrane clinical trials database)* od stycznia 2006 r. Do analizy włączono tylko randomizowane badania, oceniające wyniki zgodnie z intencją leczenia. Stosowano opublikowane współczynniki ryzyka (HRs) lub estymowano je na podstawie innych danych dotyczących przeżycia. Oceniono również wyniki leczenia w zależności od histopatologicznego typu nowotworu oraz zależności pomiędzy ryzykiem (czas przeżycia po wyłączeniu zabiegu chirurgicznego) a wynikami leczenia.

Wyniki. Włączono wszystkie 17 badań z poprzedniej metaanalizy oraz 7 kolejnych badań. W 12 randomizowanych badaniach porównywano indukcyjną radiochemioterapię z wyłączeniem zabiegu operacyjnego ($n=1854$), w 9 randomizowanych badaniach porównywano indukcyjną chemioterapię z wyłączeniem zabiegu operacyjnego ($n=1981$) oraz w 2 – indukcyjną radiochemioterapię z indukcyjną chemioterapią ($n=194$) u chorych na operacyjnego raka przełyku; w jednym badaniu wykonano 2 porównania, do analizy włączono oba porównania: indukcyjną radiochemioterapię ($n=78$) oraz indukcyjną chemioterapię ($n=81$). Do analizy włączono 4 188 chorych, podczas gdy do poprzedniej analizy włączono 2 933 chorych. W niniejszej metaanalizie oceniono 3 500 zdarzeń w porównaniu do 2 230 w poprzedniej (estymowany wzrost 57%). Współczynnik ryzyka zgonu ze wszystkich przyczyn dla indukcyjnej radiochemioterapii wyniósł 0,78 (95% CI 0,70-0,88; $p<0,0001$); HR dla raka płaskonabłonkowego wyniósł 0,80 (0,68-0,93; $p=0,004$) oraz 0,75 (0,59-0,95; $p=0,02$) dla gruczolakoraka. HR zgonu ze wszystkich przyczyn dla indukcyjnej chemioterapii wyniósł 0,87 (0,79-0,96; $p=0,005$); HR dla raka płaskonabłonkowego wyniósł 0,92 (0,81-1,04; $p=0,18$) oraz dla gruczolakoraka 0,83 (0,71-0,95; $p=0,01$). HR umieralności ze wszystkich przyczyn dla indukcyjnej radiochemioterapii w porównaniu do indukcyjnej chemioterapii wyniósł 0,88 (0,76-1,01; $p=0,07$).

Wnioski. Wyniki zaktualizowanej metaanalizy wskazują na zysk w czasie przeżycia chorych na raka przełyku po zastosowaniu indukcyjnej radiochemioterapii lub chemioterapii, poprzedzających zabieg operacyjny, w porównaniu do leczenia wyłącznie chirurgicznego. Nie wykazano przewagi indukcyjnej radiochemioterapii nad chemioterapią. Wyniki niniejszego badania mogą pomóc w wyborze metody leczenia chorych na raka przełyku oraz stanowić podstawę do przyszłych badań.

Adjuvant endocrine therapy plus zoledronic acid in premenopausal women with early-stage breast cancer: 62-month follow-up from the ABCSG-12 randomised trial

Gnant M, Mlineritsch B, Stoeger H i wsp.

Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group
Lancet Oncol 2011; 12: 631-41.

Analiza wyników badania *Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group trial-12 (ABCSG-12)* po 48 miesiącach obserwacji wykazała znamienne wydłużenie czasu do progresji u chorych na raka piersi po dołączeniu kwasu zoledronowego do uzupełniającej hormonoterapii. Oceniono skuteczność leczenia anastrozolem lub tamoksyfemem bez lub w połączeniu z kwasem zoledronowym po dłuższym okresie obserwacji.

Metody. Do randomizowanego kontrolowanego otwartego wielośrodowego badania, *2x2 factorial design*, ABCSG-12 włączono 1 803 chore na wczesnego raka piersi (stopień I-III) przed menopauzą, z dodatnimi receptorami sterydowymi, otrzymujące goserelinę (3,6 mg co 28 dni). Celem badania było porównanie skuteczności i bezpieczeństwa stosowania anastrozolu (1 mg dziennie) lub tamoksyfenu (20 mg dziennie) bez lub w połączeniu z kwasem zoledronowym (4 mg co 6 miesięcy) podawanego przez 3 lata. Randomizację (1:1:1:1) przeprowadzono komputerowo, stosując metodę minimizacji Pococka i Simona. Przydzielając chore do 4 ramion leczenia, uwzględniano 8 czynników rokowniczych (wiek, indukcyjna chemioterapia, wielkość guza, przerzuty do węzłów chłonnych, rodzaj zabiegu operacyjnego lub miejscowo-regionalnego leczenia, całkowite usunięcie węzłów chłonnych, zastosowanie śródoperacyjnej radioterapii, region geograficzny). Przydział do leczenia nie był zaślepiiony. Głównym wskaźnikiem końcowej oceny był czas do progresji (określonej jako nawrót choroby lub zgon). Analizę przeprowadzono zgodnie z intencją leczenia. Badanie zarejestrowano w *ClinicalTrials.gov* pod numerem NCT00295646. Obserwacja chorych jest nadal prowadzona.

Wyniki. Po medianie czasu obserwacji 62 miesięcy (zakres 0-114,4 miesięcy), powyżej 2 lat po zakończeniu leczenia, wystąpiło 186 zdarzeń związanych z progresją (53 zdarzenia wśród 450 chorych w grupie leczonej tamoksyfemem, 57 wśród 453 chorych w grupie leczonej anastrozolem, 36 spośród 450 chorych leczonych tamoksyfemem w połączeniu z kwasem zoledronowym oraz 40 spośród 450 chorych leczonych anastrozolem w połączeniu z kwasem zoledronowym). Zastosowanie kwasu zoledronowego wiązało się ze zmniejszeniem ryzyka wszystkich zdarzeń wpływających na czas do progresji (HR 0,68 95% CI 0,51-0,91; $p=0,009$), ale różnica nie była znamienna w grupie leczonej tamoksyfemem (HR 0,67, 95% CI 0,44-1,03; $p=0,067$) i anastrozolem (HR 0,68 95% CI 0,45-1,02; $p=0,061$), ocenianych oddzielnie. Zastosowanie kwasu zoledronowego nie wpływało znamienne na

obniżenie ryzyka zgonu (30 zgonów w grupie leczonej kwasem zoledronowym, w porównaniu do 43 zgonów wśród leczonych bez kwasu zoledronowego, HR 0,67 95% CI 0,41-1,07; $p=0,09$). Nie stwierdzono różnicy w czasie do progresji pomiędzy leczonymi wyłącznie tamoksyfenem lub wyłącznie anastrozolem (HR 1,08 95% CI 0,81-1,44; $p=0,591$), ale czas całkowitego przeżycia był krótszy w grupie leczonej anastrozolem w porównaniu do leczonych tamoksyfenem (46 w porównaniu do 27 zgonów; HR 1,75 95% CI 1,08-2,83; $p=0,02$). Leczenie było dobrze tolerowane, nie stwierdzono niewydolności nerek ani martwicy kości żuchwy. Bóle kości wystąpiły u 601 chorych (33%; 349 w grupie leczonej kwasem zoledronowym, w porównaniu do 252 nieotrzymujących tego leku), zmęczenie u 361 (20%; 192 w porównaniu do 169), bóle

głowy u 280 (16%; 147 w porównaniu do 133) oraz bóle stawów u 266 (15%; 145 w porównaniu do 121).

Wnioski. Dołączenie kwasu zoledronowego wydłuża czas do progresji u chorych leczonych uzupełniająco anastrozolem lub tamoksyfenem. Nie stwierdzono różnicy w czasie do progresji u chorych leczonych anastrozolem lub tamoksyfenem, ale całkowity czas przeżycia chorych leczonych anastrozolem był krótszy. Niniejsze dane potwierdzają korzyść z dołączenia kwasu zoledronowego do uzupełniającej hormonoterapii chorych na wczesnego raka piersi przed menopauzą.

Opracowali:

Dr n. med. Anna Kowalczyk

Dr n. med. Ewa Szutowicz-Zielińska

Lek. med. Anna Wrona

Dr n. med. Krzysztof Konopa