

Autoantibody signatures in prostate cancer

Wang X, Yu J, Sreekumar A i wsp.
N Engl J Med 2005; 353: 1224-35.

Nowe znaczniki biologiczne, takie jak „podpis” autoprzeciwciał, mogą poprawić wczesną wykrywalność raka gruczołu krokowego.

Metody. Przy zastosowaniu biblioteki bakteriofagowej opartej na komórkach pochodzących z raków gruczołu krokowego utworzono mikromacierz białkową, którą następnie wykorzystano do analizy osocza krwi pochodzącego od 119 chorych na raka gruczołu krokowego i 138 mężczyzn z grupy kontrolnej. Próbkę były równo podzielone na grupę badaną i weryfikującą. Detektor z białek bakteriofagowych, utworzony na podstawie analizy próbek z grupy badanej, zweryfikowano na niezależnej grupie 128 próbek (60 od chorych na raka gruczołu krokowego i 68 zdrowych).

Wyniki. Swoistość detektora zawierającego 22 białka w odróżnianiu próbek pochodzących od osób chorych i zdrowych, wyniosła 88,2% (95% przedział ufności od 0,78 do 0,95), a czułość – 81,6% (95% przedział ufności od 0,7 do 0,9). Panel białek był w odróżnianiu grupy chorych od grupy zdrowych dokładniejszy niż oznaczenie stężenia antygenu swoistego dla stercza (PSA; powierzchnia pod krzywą dla „podpisu” autoprzeciwciał – 0,93, 95% przedział ufności od 0,88 do 0,97; powierzchnia pod krzywą dla poziomu PSA – 0,8, 95% przedział ufności od 0,71 do 0,88). Analiza regresji logistycznej wykazała, że zastosowanie panelu białek stanowiło dodatkową wartość różnicującą w uzupełnieniu oznaczania stężenia PSA ($p < 0,001$). Spośród 22 białek bakteriofagowych zastosowanych jako detektor, 4 uzyskano z sekwencji kodujących, w obrębie ramki odczytu, natomiast pozostałe pochodziły z sekwencji nie podlegających translacji.

Wnioski. Autoprzeciwciała skierowane przeciw białkom pochodzącym z komórek raka gruczołu krokowego mogą być zastosowane w badaniach przesiewowych w kierunku wykrywania tego nowotworu.

Cumulative absolute breast cancer risk for young women treated for Hodgkin lymphoma

Travis L, Hill D, Dores G i wsp.
J Natl Cancer Inst 2005; 9: 1428-37.

Rak piersi rozwija się u wielu kobiet leczonych w młodości z powodu ziarnicy złośliwej. Oszacowano ryzyko zachorowania, uwzględniając wiek i rok kalendarzowy w chwili rozpoznania ziarnicy złośliwej, informacje o zastosowanym leczeniu, dane populacyjne o częstości występowania raka piersi oraz ryzyko zgonu z innych przyczyn.

Metody. W międzynarodowym badaniu typu *case-control* obejmującym 3 817 kobiet oszacowano względne ryzyko zachorowania na raka piersi w zależności od dawki promieniowania podanej na obszar klatki piersiowej (0, 20-40 Gy, lub ≥ 40 Gy) oraz zastosowania leków alkilujących (tak lub nie). Do badania włączano kobiety, u których pomiędzy 1 stycznia 1965 a 31 grudnia 1994 r. rozpoznano ziarnicę złośliwą przed 30 rokiem życia i które przeżyły rok od rozpoznania. Aby obliczyć skumulowane bezwzględne ryzyko zachorowania na raka piersi porównano zmodyfikowane wystandaryzowane współczynniki zapadalności w grupie chorych na ziarnicę złośliwą i w całej populacji. Uwzględniono również inne przyczyny zgonów, stosując współczynniki umieralności w populacji chorych po leczeniu z powodu ziarnicy złośliwej.

Wyniki. Bezwzględne skumulowane ryzyko zachorowania na raka piersi wzrastało wraz z wiekiem w chwili zakończenia obserwacji, czasem od rozpoznania ziarnicy złośliwej oraz wysokością dawki promieniowania. U kobiet leczonych w 25 roku życia z udziałem chemioterapii bez leków alkilujących, które otrzymały 40 Gy na obszar klatki piersiowej oszacowane bezwzględne ryzyko zachorowania na raka piersi w wieku 35, 45 i 55 lat wyniosło odpowiednio 1,4% (95% przedział ufności = 0,9% do 2,1%), 11,1% (95% przedział ufności = 7,4% do 16,3%) oraz 29,0% (95% przedział ufności = 20,2% do 40,1%). Skumulowane ryzyko bezwzględne było niższe u chorych leczonych lekami alkilującymi.

Wnioski. Ryzyko zachorowania na raka piersi różniło się istotnie w zależności od rodzaju zastosowanego leczenia, czasu od rozpoznania nowotworu oraz wieku w chwili zakończenia obserwacji po leczeniu. Uzyskane wyniki dotyczą populacji chorych leczonych starymi schematami chemioterapii i mogą być wykorzystane w poradnictwie oraz planowaniu strategii zapobiegania. Uzyskane wyniki należy odnosić ostrożnie do populacji obecnie leczonych chorych, napromienianych na ograniczone obszary oraz otrzymujących chemioterapię nie uszkadzającą jajników.

Diagnostic performance of digital versus film mammography for breast-cancer screening

Pisano ED, Gatsonis C, Hendric E i wsp.

Digital Mammographic Imaging Screening Trial (DMIST) Investigators Group

N Engl J Med 2005; 353: 1773-83.

Klasyczna mammografia ma ograniczoną skuteczność wykrywania zmian nowotworowych w piersiach o radiologicznie gęstym utkanu. Oceniono, czy zastosowanie mammografii cyfrowej pozwoli pokonać te ograniczenia.

Metody. U 49 528 kobiet bez objawów klinicznych wykonano mammografię klasyczną i cyfrową w ramach badań przesiewowych prowadzonych w 33 ośrodkach w Stanach Zjednoczonych i Kanadzie. Wszystkie dane potrzebne do niniejszej analizy udało się uzyskać dla 42 760 kobiet (86,3%). Wyniki badań były oceniane niezależnie przez dwóch radiologów. Rozpoznanie raka piersi potwierdzano za pomocą biopsji wykonywanej w okresie 15 miesięcy od włączenia do badania lub powtórnej mammografii wykonywanej po co najmniej 10 miesiącach od włączenia do badania. Do oceny wyników zastosowano metodę *receiver-operating-characteristic* (ROC).

Wyniki. W całej badanej populacji skuteczność diagnostyczna cyfrowej i klasycznej mammografii były podobne (różnica pomiędzy metodami w polu powierzchni pod krzywą ROC 0,03; 95% przedział ufności od -0,02 do 0,08; $p=0,18$). Czułość mammografii cyfrowej w porównaniu do klasycznej była znamienne wyższa wśród kobiet poniżej 50. roku życia (różnica w polu powierzchni pod krzywą 0,15; 95% przedział ufności, od 0,05 do 0,25; $p=0,002$), z heterogenną lub wysoką gęstością piersi w obrazie mammograficznym (różnica 0,11; 95% przedział ufności od 0,04 do 0,18; $p=0,003$) oraz u kobiet w wieku przed- i okołomenopauzalnym (różnica 0,15; 95% przedział ufności od 0,05 do 0,24; $p=0,002$).

Wnioski. Całkowita skuteczność diagnostyczna mammografii cyfrowej i klasycznej w badaniach przesiewowych w kierunku raka piersi jest podobna. Mammografia cyfrowa jest bardziej czuła u kobiet poniżej 50. roku życia, z dużą radiologiczną gęstością piersi oraz w wieku przed i okołomenopauzalnym.

TRIBUTE: a phase III trial of erlotinib hydrochloride (OSI-774) combined with carboplatin and paclitaxel chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer

Herbst RS, Prager D, Hermann R i wsp.

TRIBUTE Investigator Group

J Clin Oncol 2005; 23:5892-9.

Cel. Erlotynib jest potencjalnie odwracalnym inhibitorem kinazy tyrozynowej naskórkowego czynnika wzrostu (HER1/*epidermal growth factor receptor* EGFR) wykazującym aktywność w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca (NSCLC). Erlotynib połączono z chemioterapią w celu oceny, czy może to poprawić wyniki leczenia chorych na NSCLC.

Chorzy i metody. W badaniu TRIBUTE uprzednio nie leczonych chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca (stopień zaawansowania IIIB/IV), w dobrym stanie ogólnym, byli przydzielani losowo do leczenia erlotynibem w dawce 150 mg/d lub placebo, w połączeniu z przynajmniej 6 cyklami karboplatyny z paklitaksellem. Po zakończeniu chemioterapii utrzymywano leczenie erlotynibem. Chorych przydzielano do podgrup w zależności od stopnia zaawansowania, utraty masy ciała w ciągu 6 miesięcy, mierzalności zmian nowotworowych i ośrodka leczącego. Podstawowym punktem oceny końcowej był całkowity czas przeżycia (OS). Ponadto oceniano czas do progresji (TTP), udział obiektywnych odpowiedzi (OR) oraz czas trwania odpowiedzi.

Wyniki. Oceniono 1 059 chorych (526 erlotynib; 533 placebo). Mediana czasu przeżycia chorych leczonych erlotynibem wyniosła 10,6 miesięcy w porównaniu do 10,5 miesięcy – w grupie otrzymującej placebo (współczynnik ryzyka, 0,99; 95% przedział ufności, 0,86 do 1,16; $p=0,95$). Nie było różnicy w udziale obiektywnych odpowiedzi ani w medianie TTP. Czas przeżycia chorych, którzy nigdy nie palili (72 erlotynib; 44 placebo) był dłuższy w grupie leczonej erlotynibem (22,5 miesiąca w porównaniu do 10,1 miesiąca w grupie otrzymującej placebo). Nie stwierdzono innych czynników związanych z dłuższym czasem przeżycia po leczeniu erlotynibem. Objawy niepożądane leczenia (oprócz wysypki i biegunki) były takie same w obu grupach.

Wnioski. Erlotynib w połączeniu z chemioterapią zawierającą karboplatynę i paklitaksel nie wydłuża czasu przeżycia uprzednio nie leczonych chorych na zaawansowanego raka płuca w porównaniu z wyłącznie chemioterapią. Wydaje się, że chorzy, którzy nigdy nie palili papierosów, odnoszą pod wpływem erlotynibu korzyść w czasie przeżycia. Grupa ta zostanie poddana dalszym badaniom w przyszłych randomizowanych badaniach klinicznych.

Lymphocyte-rich classical Hodgkin's lymphoma: clinical presentation and treatment outcome in 100 patients treated within German Hodgkin's Study Group Trials

Shimabukuro-Vornhagen A, Haverkamp H, Engert A i wsp.

J Clin Oncol 2005; 23: 5739-45.

Ce l. Porównanie cech klinicznych i wyników leczenia chorych na klasyczną postać ziarnicy złośliwej bogatej w limfocyty (*lymphocyte-rich classical Hodgkin's lymphoma* – LRCHL) i innych histologicznych podtypów tego nowotworu.

Chorzy i metody. Spośród 2 715 chorych na potwierdzoną histopatologicznie ziarnicę złośliwą, leczonych w ramach badań od HD7 do HD12 prowadzonych przez *German Hodgkin's Study Group*, u 100 (4%) rozpoznano LRCHL, u 145 (5%) – postać z przewagą limfocytów (*lymphocyte-predominant HL* – LPHL), u 1 688 (62%) – postać stwardnienia guzkowego (*nodular sclerosis* – NS), u 731 (27%) – postać mieszaną (*mixed cellularity*) oraz u 23 chorych (1%) – postać z zanikiem limfocytów (*lymphocyte depletion*). Mediana wieku chorych na LRCHL wyniosła 38 lat (zakres od 16 do 74 lat).

Wyniki. W porównaniu do innych histopatologicznych podtypów, chorzy na LRCHL są średnio starsi, a nowotwór rozpoznawany jest zazwyczaj we wcześniejszym stopniu zaawansowania (stopień I, 34%; stopień II, 46%). Mediana czasu obserwacji wyniosła 32,2 miesiące (95% przedział ufności, 28,2 do 37 miesięcy). Całkowitą i częściową remisję uzyskano odpowiednio u 96 (96%) i 4 (4%) chorych na LRCHL. Udziały przeżyć wolnych od zdarzeń oraz przeżyć całkowitych wyniosły po 30 miesiącach odpowiednio 97% (95% przedział ufności, 96,7% od 96,9%) oraz 97% (95% przedział ufności, 96,8% do 97%). Tylko 3 chorych zmarło; wszystkie zgony były spowodowane powikłaniami leczenia.

Wnioski. LRCHL jest oddzielnym podtypem klasycznej ziarnicy złośliwej, z cechami zarówno klasycznej postaci nowotworu, jak i ziarnicy złośliwej z przewagą limfocytów – LPHL. Postać ta stanowi tylko 4% ogółu zachorowań na ziarnicę złośliwą i ma odmienne cechy kliniczne oraz rozkład wieku i płci w porównaniu do innych postaci klasycznej ziarnicy złośliwej. Rozpoznanie to wiąże się z bardzo dobrym rokowaniem, jeżeli chorzy są leczeni zgodnie z obowiązującymi schematami. W leczeniu tej postaci szczególną uwagę należy zwrócić na unikanie ostrych powikłań.

Capecitabine as adjuvant treatment for stage III colon cancer

Twelves C, Alfred Wong A, Nowacki MP

N Engl J Med 2005; 352: 2696-704.

Dożylny krótkotrwały wlew fluorouracylu z leukoworyną jest standardowym leczeniem uzupełniającym raka okrężnicy. Doustna fluoropirymidyna, kapecytabina, stanowi alternatywę dla krótkotrwałego dożylnego wlewu fluorouracylu z leukoworyną w pierwszej linii leczenia rozсіяnego nowotworu. Oceniono skuteczność kapecytabiny w leczeniu uzupełniającym.

Metody. 1 987 chorych po wycięciu raka okrężnicy w III stopniu zaawansowania przydzielono losowo do leczenia doustną kapecytabiną (1 004 chorych) lub fluorouracylem z leukoworyną w krótkotrwałym wlewie dożylnym (schemat *Mayo Clinic*; 983 chorych). Leczenie trwało 24 tygodnie. Głównym wskaźnikiem oceny skuteczności leczenia był czas przeżycia do nawrotu choroby (przyjęto założenie równorzędności obu metod), natomiast głównym wskaźnikiem oceny bezpieczeństwa leczenia był udział objawów niepożądanych 3. lub 4. stopnia po leczeniu fluoropirymidynami.

Wyniki. Czas do nawrotu choroby w grupie leczonej kapecytabiną był co najmniej taki sam jak w grupie leczonej fluorouracylem z leukoworyną (w analizie zgodnej z intencją leczenia $p < 0,001$ dla porównania górnego limitu współczynnika ryzyka z marginesem równorzędności wynoszącym 1,20). Zastosowanie kapecytabiny związane było z dłuższym czasem do nawrotu (współczynnik ryzyka 0,86; 95% przedział ufności, 0,74 do 0,99; $p = 0,04$) i wiązało się ze znacząco mniejszą liczbą objawów niepożądanych w porównaniu do fluorouracylu z leukoworyną ($p < 0,001$). **Wnioski.** Doustna kapecytabina stanowi skuteczną alternatywę dla dożylnego fluorouracylu z leukoworyną w leczeniu uzupełniającym raka okrężnicy.

Randomized phase III trial of sequential chemoradiotherapy compared with concurrent chemoradiotherapy in locally advanced non-small-cell lung cancer: Groupe Lyon-Saint-Etienne d'Oncologie Thoracique–Groupe Français de Pneumo-Cancérologie NPC 95-01 Study

Fournel P, Robinet G, Thomas P i wsp.

J Clin Oncol 2005; 23: 5910-17.

Ce l. Przeprowadzono badanie III fazy porównujące wpływ na czas przeżycia jednoczesowej lub sekwencyjnej radioterapii i chemioterapii u chorych na nieoperacyjnego niedrobnokomórkowego raka płuca w III stopniu zaawansowania.

Metody. Chorych przydzielano losowo do jednego z dwóch ramion badania. W ramieniu sekwencyjnym leczenie rozpoczynano od chemioterapii z udziałem cisplatyny (w dawce 120 mg/m² podawanej w dniu 1, 29 i 57) oraz winorelbiny (30 mg/m²/tydzień od dnia 1 do 78), po czym stosowano napromienianie guza w klatce piersiowej dawką 66 Gy w 33 frakcjach. W drugim ramieniu leczenie rozpoczynano od takiego samego napromieniania z jednoczesnym podawaniem dwóch cykli cisplatyny (20 mg/m²/dzień) z etopozydem (50 mg/m²/dzień) od 1 do 5 oraz od 29 do 33 dnia leczenia, a następnie chemioterapię kontynuowano, stosując cisplatynę (80 mg/m²) w dniu 78 i 106 oraz winorelbiny (30 mg/m²/tydzień) od dnia 78 do 127.

Wyniki. Do badania włączono 200 chorych. Rozkład cech klinicznych był podobny w obu grupach. Z powodu toksyczności leczenia zmarło 6 chorych leczonych sekwencyjnie oraz 10 leczonych jednoczasowo. Mediana czasu przeżycia wyniosła odpowiednio 14,5 i 16,3 miesiące (test log-rank, p=0,24). Udziały dwu-, trzy- i czteroletnich przeżyć były wyższe w grupie leczonej jednoczasowo (odpowiednio 39%, 25% i 21%) w porównaniu do leczonych sekwencyjnie (odpowiednio 26%, 19% i 14%). Powikłania ze strony przełyku występowały znacznie częściej w grupie otrzymującej jednoczasową radiochemioterapię (32% w porównaniu do 3%).

Wnioski. Zaobserwowano istotne klinicznie, choć nieznamiennie wyższe udziały dwu-, trzy- i czteroletnich przeżyć w grupie chorych leczonych jednoczasowo. Wyniki te sugerują, że jednoczasowa radiochemioterapia jest optymalną strategią w leczeniu chorych na miejscowo zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca.

Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer

Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B i wsp. *N Engl J Med* 2005; 353: 1659-1672.

Trastuzumab, rekombinowane przeciwciało monoklonalne przeciwko HER2, jest aktywne u chorych na zaawansowanego raka piersi z nadekspresją tego receptora. Oceniłono skuteczność i bezpieczeństwo zastosowania tego leku u chorych na wczesnego raka piersi po zakończeniu pooperacyjnej chemioterapii.

Metody. Chore na raka piersi z obecnością HER2, niezależnie od stanu węzłów chłonnych, po zakończeniu miejscowo-regionalnego leczenia oraz po przynajmniej 4 cyklach wstępnej lub uzupełniającej chemioterapii przydzielano losowo w ramach międzynarodowego wielośrodkowego randomizowanego badania klinicznego do leczenia trastuzumabem podawanym co 3 tygodnie przez rok lub dwa lata, lub do obserwacji.

Wyniki. Obecna analiza obejmuje 1 694 kobiet przydzielonych losowo do leczenia trastuzumabem przez 2 lata, 1 694 – przez rok oraz 1 693 – poddanych wyłącznie obserwacji. W niniejszej pracy przedstawiono wyłącznie wy-

niki porównujące roczne leczenie trastuzumabem z obserwacją. Podczas pierwszej zaplanowanej analizy w trakcie badania (mediana czasu obserwacji jeden rok) stwierdzono 347 zdarzeń (nawrót raka piersi, rak drugiej piersi, drugi nowotwór złośliwy inny niż rak piersi lub zgon): 127 – w grupie leczonej trastuzumabem oraz 220 – w grupie poddanej wyłącznie obserwacji. Współczynnik ryzyka wystąpienia zdarzenia w grupie leczonej trastuzumabem w porównaniu do grupy kontrolnej wyniósł 0,54 (95% przedział ufności 0,43 do 0,67; p<0,0001 test log-rank; przekraczając granicę wyznaczoną dla analizy w trakcie badania). Odpowiada to całkowitemu zyskowi 8,4% w 2-letnim przeżyciu bez nawrotu choroby. Całkowity czas przeżycia nie różnił się znacząco pomiędzy obiema grupami (29 zgonów wśród chorych leczonych trastuzumabem w porównaniu do 37 w grupie poddanej obserwacji). Ciężka kardiotoksyczność wystąpiła u 0,5% kobiet leczonych trastuzumabem.

Wnioski. Podawanie trastuzumabu przez rok po zakończeniu uzupełniającej chemioterapii istotnie wydłuża czas do nawrotu nowotworu u chorych na raka piersi z dodatnim receptorem HER2.

Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer

Romond EH, Perez EA, Bryant J i wsp. *N Engl J Med* 2005; 353: 1673-84.

Przedstawiono łączne wyniki 2 badań porównujących zastosowanie pooperacyjnej chemioterapii w połączeniu z jednoczasowym trastuzumabem lub placebo u chorych na raka piersi z dodatnim receptorem HER-2.

Metody. W badaniu B-31 przeprowadzonym w ramach *National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project* porównano zastosowanie doksorubicyny i cyklofosfamidu, a następnie paklitakselu co 3 tygodnie (grupa 1) z takim samym schematem w połączeniu z 52-tygodniowym leczeniem trastuzumabem podawanym od pierwszej dawki paklitakselu (grupa 2). Natomiast w badaniu N9831 przeprowadzonym przez *North Central Cancer Treatment Group* porównano 3 schematy: doksorubicynę z cyklofosfamidem, a następnie paklitaksel podawany co tydzień (grupa A), ten sam schemat z późniejszym 52-tygodniowym podawaniem trastuzumabu po leczeniu paklitaksellem (grupa B) lub w połączeniu z 52-tygodniowym leczeniem trastuzumabem rozpoczynanym jednocześnie z paklitaksellem (grupa C). Badania przystosowano do łącznej analizy porównującej grupę 1 oraz A (grupy kontrolne) z grupami 2 i C (grupy z udziałem trastuzumabu). Grupę B wyłączono z analizy, ponieważ trastuzumab nie był podawany jednocześnie z paklitaksellem.

Wyniki. Do 15 marca 2005, kiedy przeprowadzono pierwszą zaplanowaną analizę w trakcie badania, wystąpiły 394 zdarzenia (wznowa, drugi nowotwór, zgon bez wznowy), z czego 133 wśród chorych leczonych z udziałem trastuzumabu oraz 261 w grupie kontrolnej (współczynnik

ryzyka 0,48; $p < 0,0001$). Te wyniki przekroczyły granicę przyjętą dla wcześniejszego zakończenia badania. Bez względna różnica w udziałach przeżyć bez nawrotu choroby pomiędzy obiema grupami wyniosła 12% w ciągu 3 lat. Zastosowanie trastuzumabu wiązało się ze zmniejszeniem ryzyka zgonu o 33% ($p = 0,015$). Łączne udziały zastoinowej niewydolności krążenia klasy III lub IV lub zgonu z przyczyn sercowych w ciągu 3 lat wyniosły wśród chorych leczonych z udziałem trastuzumabu 4,1% w badaniu B-31 oraz 2,9% w badaniu N9831.

Wnio ski. Trastuzumab w połączeniu z paklitakselem, zastosowany po pooperacyjnej chemioterapii doksorubicyną i cyklofosfamidem, poprawia wyniki leczenia chorych na raka piersi z dodatnim receptorem HER2.

Opracowanie

Dr med. Anna Kowalczyk

Dr med. Ewa Szutowicz-Zielińska

Dr med. Rafał Dziadziuszko

Dr med. Krzysztof Konopa