NOWOTWORY Journal of Oncology
2013, volume 63, number 4, 349–354
DOI: 10.5603/NJO.2013.0029
© Polskie Towarzystwo Onkologiczne
ISSN 0029–540X
www.nowotwory.viamedica.pl

Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel for HER2-positive metastatic breast cancer (CLEOPATRA study): overall survival results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study

Swain SM, Kim SB, Cortés J i wsp.
Lancet Oncol 2013 May; 14: 461–471

W badaniu III fazy CLEOPATRA porównano skuteczność i bezpieczeństwo pertuzumabu w połączeniu z trastuzumabem i docetakselem, jak również placebo w połączeniu z trastuzumabem i docetakselem w leczeniu pierwszej linii chorych na HER2-dodatniego rozsianego raka piersi. Wyniki wstępnej analizy pokazały znamiennie dłuższy czas do progresji w grupie leczonej pertuzumabem w porównaniu z placebo. Planowa analiza czasu całkowitego przeżycia przeprowadzona w trakcie badania wskazywała na korzyść w grupie otrzymującej pertuzumab, jednak nie była znamienna. Przedstawiono wyniki dotyczące czasu całkowitego przeżycia po dodatkowym roku obserwacji.

Metody. Podwójnie ślepe badanie z losowym doborem chorych przeprowadzono w 204 ośrodkach w 25 krajach. Chorych na HER2-dodatniego rozsianego raka piersi, którzy nie otrzymywali wcześniej chemioterapii ani leczenia biologicznego z powodu rozsianej choroby, przydzielono losowo do pertuzumabu w połączeniu z trastuzumabem i docetakselem (n = 402) lub do tego samego schematu, w którym pertuzumab zastąpiono placebo (n = 406). Chorych przydzielono losowo w stosunku 1:1 i stratyfikowano wg regionu geograficznego oraz wcześniejszego leczenia. Głównym punktem końcowej oceny był czas do progresji (ocenianej niezależnie), który został poprzednio opublikowany; nie gromadzono dodatkowych danych dotyczących pierwotnego wskaźnika końcowej oceny. Dodatkowymi punktami końcowej oceny były: czas całkowitego przeżycia, czas do progresji (oceniany przez badacza), udział obiektywnych odpowiedzi oraz bezpieczeństwo. Mediana czasu obserwacji wyniosła 30 miesięcy w obu grupach. Punkty końcowej oceny dotyczące skuteczności oceniano wg intencji leczenia, a dotyczące bezpieczeństwa — w zależności od otrzymanego leczenia. Badanie zakończono, ale dane dotyczące czasu przeżycia oraz bezpieczeństwa są nadal zbierane. Badanie zarejestrowano w ClinicalTrials.gov pod numerem NCT00567190.

Wyniki. W grupie ocenianej zgodnie z intencją leczenia 267 chorych zmarło do czasu zamknięcia bazy danych (14 maja 2012), 154 spośród 406 (38%) w grupie placebo oraz 113 spośród 402 (28%) w grupie leczonej pertuzumabem. Mediana czasu całkowitego przeżycia wyniosła 37,6 miesiąca (95% CI 34,3–NE [nie oszacowany]) w grupie placebo, a nie została osiągnięta (95% CI 42,4–NE) w grupie leczonej pertuzumabem (współczynnik ryzyka 0,66, 95% CI, 0,52–0,84; p = 0,0008). Mediana czasu do progresji, ocenianej przez badacza, wyniosła 12,4 miesiąca (95% CI, 10,4–13,5) w grupie placebo oraz 18,7 miesiąca (16,6–21,6) w grupie leczonej pertuzumabem (współczynnik ryzyka 0,69, 95% CI, 0,58–0,81). Poważne zdarzenia niepożądane wystąpiły u 115 spośród 396 chorych (29%) w grupie otrzymującej placebo, trastuzumab i docetaksel oraz u 148 spośród 408 (36%) wśród otrzymujących pertuzumab, trastuzumab i docetaksel. Były to gorączka neutropeniczna, neutropenia, biegunka, zapalenie płuc oraz zapalenie tkanki łącznej. Działania niepożądane były podobne do opisanych we wstępnej analizie co do częstości, ciężkości oraz swoistości.

Wnioski. W niniejszej analizie wykazano znamienne wydłużenie czasu całkowitego przeżycia w grupie leczonej pertuzumabem w połączeniu z trastuzumabem i docetakselem u chorych na HER2-dodatniego rozsianego raka piersi w porównaniu z grupą otrzymującą placebo w połączeniu z trastuzumabem i docetakselem. Ten schemat leczenia nie łączył się ze znamiennym zwiększeniem działań niepożądanych i stanowił istotny postęp w leczeniu chorych z tej grupy.

Treatment of prostate cancer with intermittent versus continuous androgen deprivation: a systematic review of randomized trials

Niraula S, Le LW, Tannock IF
J Clin Oncol 2013; 31: 2029–2036

Cel. Występują niejasności odnośnie korzyści ze stosowania przerywanej blokady androgenowej (*intermittent androgen deprivation* — IAD) w porównaniu z blokadą ciągłą (*continuous androgen deprivation* — CAD) w leczeniu chorych na raka gruczołu krokowego. Celem pracy było określenie zaleceń do stosowania IAD lub CAD w leczeniu nawrotowego, miejscowo zaawansowanego lub rozsianego raka gruczołu krokowego na podstawie systematycznego przeglądu dowodów.

Metody. Dokonano przeglądu badań opublikowanych do września 2012 w MEDLINE, EMBASE, *Cochrane Library* oraz przedstawianych na dużych konferencjach. Do przeglądu

włączono kontrolowane badania z randomizacją porównujące IAD i CAD, w których podawano czas całkowitego przeżycia (OS) lub czas do biochemicznej/radiologicznej progresji.

Wyniki. Kryteria przeglądu spełniło 9 badań, w których uczestniczyło 5 508 chorych. W żadnym z badań nie stwierdzono znamiennych różnic w czasie do zdarzeń pomiędzy grupami. Współczynnik ryzyka (HR) dla OS wyniósł 1,02 (95% CI, 0,94 do 1,11) wśród poddanych IAD w porównaniu z CAD, a HR dla przeżycia do progresji wyniósł 0,96 (95% CI, 0,76 do 1,20). Większa liczba zgonów z powodu raka gruczołu krokowego występująca w grupie IAD była zrównoważona przez większą liczbę zgonów niezwiązanych z rakiem gruczołu krokowego w grupie CAD. W niektórych badaniach obserwowano lepsze zachowanie funkcji seksualnych, fizyczną aktywność oraz ogólnie lepszą jakość życia przy stosowaniu IAD. Mediana oszczędności przy stosowaniu IAD wynosiła około 48%.

Wnioski. Istnieją dowody pozwalające na zalecenia stosowania IAD zamiast CAD w leczeniu chorych na nawrotowego, miejscowo zaawansowanego lub rozsianego raka gruczołu krokowego z dobrą wstępną odpowiedzią na blokadę androgenową. To zalecenie jest oparte na braku dowodów przeciw wyższości którejkolwiek z powyższych strategii w odniesieniu do czasu do wystąpienia zdarzenia oraz na występowaniu znamiennego obniżenia ekspozycji na blokadę androgenową podczas IAD, co wiąże się z mniejszym kosztem, mniejszymi niedogodnościami oraz mniejszą potencjalną toksycznością.

A no-prophylaxis platelet-transfusion strategy for hematologic cancers

Stanworth SJ, Estcourt LJ, Powter G i wsp.
N Engl J Med 2013; 368: 1771–1780.

Skuteczność przetaczania płytek krwi w zapobieganiu krwawieniom u chorych na nowotwory hematologiczne pozostaje niejasna. W badaniu oceniano, czy niepodawanie płytek krwi było tak samo skuteczne i bezpieczne jak ich podawanie.

Metody. Otwarte badanie typu *noninferiority* z losowym doborem chorych przeprowadzono w 14 ośrodkach w Wielkiej Brytanii i Australii. Chorych przydzielano losowo do profilaktycznego przetaczania lub nieprzetaczania płytek krwi, gdy poranne stężenie płytek krwi wynosiło $<10\times10^9$/l. Do badania włączano chorych ≥ 16. roku życia, otrzymujących chemioterapię lub poddanych przeszczepieniu komórek macierzystych szpiku, u których występowała lub była oczekiwana małopłytkowość. Głównym punktem końcowej oceny było krwawienie w stopniu 2., 3. lub 4. wg *World Health Organization* (WHO) do 30 dni po randomizacji.

Wyniki. Ogółem 600 chorych (301 w grupie bez profilaktyki oraz 299 w grupie z profilaktyką) poddano randomizacji od 2006 do 2011 roku. Krwawienie 2., 3. lub 4. stopnia wg WHO wystąpiło u 151 spośród 300 chorych (50%) w grupie bez profilaktyki w porównaniu ze 128 spośród 298 (43%) w grupie z profilaktyką (skorygowana różnica 8,4%; 90% przedział ufności 1,7 do 15,2; p = 0,06 dla *noninferiority*). U chorych niepoddanych profilaktyce krwawienie trwało dłużej i pojawiało się szybciej w porównaniu z chorymi poddanymi profilaktyce. Przetaczanie płytek było stosowane znamiennie rzadziej w grupie bez profilaktyki. Analiza wcześniej określonych podgrup wykazała podobne udziały krwawień w obu grupach wśród chorych poddanych autologicznemu przeszczepieniu komórek macierzystych.

Wnioski. Wyniki niniejszego badania potwierdzają konieczność profilaktycznego przetaczania płytek krwi oraz pokazują korzyść z takiej profilaktyki w zmniejszaniu krwawień w porównaniu z jej niestosowaniem. U znacznej liczby chorych krwawienie występowało pomimo stosowanej profilaktyki.

Selective oestrogen receptor modulators in prevention of breast cancer: an updated meta-analysis of individual participant data

Cuzick J, Sestak I, Bonanni B i wsp.
SERM Chemoprevention of Breast Cancer Overview Group. *Lancet* 2013; 381: 1827–1834

Tamoksyfen i raloksyfen zmniejszają ryzyko raka piersi u kobiet z grupy ryzyka, ale czas trwania tego skutku nie jest znany. Oceniono wpływ selektywnych modulatorów receptorów estrogenowych (SERMs) na występowanie raka piersi.

Metody. Przeprowadzono metaanalizę danych poszczególnych uczestników 9 badań prewencyjnych, w których z placebo porównywano 4 SERMs: tamoksyfen, raloksyfen, arzoksyfen i lazofoksyfen; w jednym badaniu w ramieniu kotrolnym był tamoksyfen. Głównym punktem końcowej oceny było występowanie wszystkich raków piersi (w tym śródbłonkowego raka przewodowego) podczas 10 lat obserwacji. Analizę przeprowadzono zgodnie z intencją leczenia.

Wyniki. Oceniono dane 83 399 kobiet oraz 306 617 osobolat obserwacji. Mediana czasu obserwacji wyniosła 65 miesięcy (IQR 54–93). Odnotowano spadek występowania raka piersi o 38% (współczynnik ryzyka [HR] 0,62, 95% CI, 0,56–0,69); 42 kobiety musiałyby być leczone, aby zapobiec wystąpieniu jednego raka piersi podczas pierwszych 10 lat obserwacji. Obniżenie ryzyka było większe w pierwszych pięciu latach obserwacji niż w latach 5–10 (42%, HR 0,58, 0,51–0,66; p < 0,0001 *vs* 25%, 0,75, 0,61–0,93; p = 0,007), ale nie odnotowano heterogenności pomiędzy oboma okresami obserwacji. Udział zdarzeń związanych z chorobą zatorowo-

zakrzepową wzrastał znamiennie przy stosowaniu wszystkich SERMs (iloraz szans 1,73, 95% CI, 1,47–2,05; p < 0,0001). Odnotowano znamienny spadek, o 34%, złamań kręgów (0,66, 0,59–0,73), ale jedynie niewielki wpływ na występowanie innych złamań (0,93, 0,87–0,99).

Wnioski. Zastosowanie wszystkich SERMs wiązało się ze zmniejszeniem występowania inwazyjnego raka piersi z obecnością receptorów estrogenowych podczas leczenia oraz przez przynajmniej 5 lat po jego zakończeniu. Podobnie do innych interwencji prewencyjnych, uważnie rozważenie korzyści i ryzyka jest niezbędne do określenia, które z chorych mogłyby odnieść korzyść ze stosowania tych leków.

Bendamustine plus rituximab versus CHOP plus rituximab as first-line treatment for patients with indolent and mantle-cell lymphomas: an open-label, multicentre, randomised, phase 3 non-inferiority trial

Rummel MJ, Niederle N, Maschmeyer G i wsp.
Lancet 2013; 381: 1203–1210

Rytuksymab w połączeniu z chemioterapią, najczęściej CHOP (cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna i prednizon) stanowi standardową pierwszą linię leczenia chorych na zaawansowane chłoniaki o niższej złośliwości oraz starszych chorych na chłoniaka z komórek płaszcza. Bendamustyna w połączeniu z rytukstmabem jest skuteczna w leczeniu choroby nawrotowej lub niewrażliwej na chemioterapię. Porównano bendamustynę w połączeniu z rytuksymabem z CHOP w połączeniu z rytuksymabem (R-CHOP) w pierwszej linii leczenia chorych na chłoniaki o niższej złośliwości oraz z komórek płaszcza.

Metody. Od 1 września 2003 r. do 31 sierpnia 2008 r. w 81 ośrodkach w Niemczech przeprowadzono prospektywne wieloośrodkowe otwarte badanie typu *non-inferiority*. Chorych na nieleczone chłoniaki o niższej złośliwości lub z komórek płaszcza w stopniu zaawansowania III lub IV, w wieku ≥ 18 lat, w stanie sprawności ≤ 2 wg WHO stratyfikowano wg podtypu histologicznego, a następnie przydzielano losowo do leczenia dożylną bendamustyną (90 mg/m^2 w dniach 1. i 2. 4-tygodniowego cyklu) lub CHOP (cyklofosfamid 750 mg/m^2, doksorubicyna 50 mg/m^2, winkrystyna 1,4 mg/m^2 w dniu 1. oraz prednizon 100 mg/d przez 5 dni w cyklach co 3 tygodnie) do 6 cykli. Chorzy w obu grupach otrzymywali rytuksymab 375 mg/m^2 w 1. dniu każdego cyklu. Chorzy i lekarze byli świadomi przydzielonego leczenia. Głównym punktem końcowej oceny był czas do progresji, z zakresem *non-inferiority* 10%. Analizę przeprowadzono zgodnie z protokołem. Badanie zarejestrowano w *ClinicalTrials.go*v pod numerem NCT00991211 oraz w *Federal Institute for Drugs and Medical Devices of Germany*, BfArM 4021335.

Wyniki. 274 chorych przydzielono do leczenia bendamustyną z rytuksymabem (oceniono 261) a 275 do R-CHOP (oceniono 253). Po medianie czasu obserwacji 45 miesięcy (IQR 25-57) mediana czasu do progresji była znamiennie dłuższa w grupie leczonej bendamustyną z rytuksymabem w porównaniu z R-CHOP (69,5 miesiąca [26,1 do nie osiągnięto] *vs* 31,2 miesięcy [15,2–65,7]; współczynnik ryzyka 0,58, 95% CI 0,44–0,74; p < 0,0001). Bendamustyna z rytuksymabem była lepiej tolerowana niż R-CHOP, z mniejszym udziałem łysienia (0 chorych *vs* 245 [100%] spośród 245 chorych, którzy otrzymali ≥ 3 cykle; p < 0,0001), toksyczności hematologicznej (77 [30%] *vs* 173 [68%]; p < 0,0001), zakażeń (96 [37%] *vs* 127 [50%]); p = 0,0025), neuropatii obwodowej (18 [7%] *vs* 73 [29%]; p < 0,0001) oraz zapalenia błon śluzowych jamy ustnej (16 [6%] *vs* 47 [19%]; p < 0,0001). Rumieniowe reakcje skórne występowały częściej wśród leczonych bendamustyną z rytuksymabem w porównaniu z R-CHOP (42 [16%] *vs* 23 [9%]; p = 0,024).

Wnioski. Wśród wcześniej nieleczonych chorych na chłoniaki o niższym stopniu złośliwości bendamustyna z rytuksymabem może być rozważana jako preferowana pierwsza linia leczenia zamiast R-CHOP ze względu na dłuższy czas do progresji oraz mniejszą liczbę działań niepożądanych.

Crizotinib versus chemotherapy in advanced *ALK*-positive lung cancer

Shaw A, Kim D, Nakagawa K i wsp.
N Engl J Med 2013; 368: 2385–2394

W badaniach na pojedynczych grupach chorych wykazano, że obecność chromosomalnej rearanżacji genu kinazy chłoniaka anaplastycznego (*ALK*) jest związana ze znamienną kliniczną odpowiedzią na kryzotynib, doustny inhibitor kinazy tyrozynowej *ALK*. Dotychczas nie udowodniono, czy kryzotynib jest skuteczniejszy od standardowej chemioterapii.

Metody. Zaprojektowano otwarte badanie III fazy z udziałem 347 chorych na miejscowo zaawansowanego lub uogólnionego raka płuca z rearanżacją *ALK*, poddanych uprzednio chemioterapii z udziałem związków platyny. Chorych przydzielano losowo do doustnego kryzotynibu (250 mg, 2 razy na dobę) lub dożylnej chemioterapii pemetreksedem (500 mg/m^2) lub docetakselem (75 mg/m^2) co 3 tygodnie. Chorzy otrzymujący chemioterapię, u których doszło do progresji, mogli otrzymać kryzotynib (*cross over*) w ramach oddzielnego badania. Pierwotnym punktem końcowym był czas do progresji.

Wyniki. Mediana czasu do progresji wyniosła 7,7 miesiąca w grupie otrzymującej kryzotynib oraz 3 miesiące w grupie otrzymującej chemioterapię (współczynnik ryzyka progresji choroby lub zgonu w ramieniu z kryzotynibem 0,49; 95% przedział ufności [CI] 0,37 do 0,64; p < 0,001). Udziały odpowiedzi wyniosły odpowiednio 65% (95% CI, 58 do 72)

w grupie otrzymującej kryzotynib oraz 20% (95% CI, 14 do 26) w grupie otrzymującej chemioterapię (p < 0,001). Pośrednia analiza nie wykazała znamiennego wydłużenia czasu całkowitego przeżycia w grupie chorych otrzymujących kryzotynib w porównaniu z chorymi otrzymującymi chemioterapię (współczynnik ryzyka zgonu w grupie z kryzotynibem 1,02; 95% CI, 0,68 do 1,54; p = 0,54). Częstymi działaniami niepożądanymi związanymi z zastosowaniem kryzotynibu były zaburzenia widzenia, działania niepożądane ze strony przewodu pokarmowego oraz stwierdzane w badaniach laboratoryjnych podwyższone aktywności transaminaz. Częstymi działaniami niepożądanymi chemioterapii były zmęczenie, utrata włosów oraz duszność. Chorzy otrzymujący kryzotynib podawali istotniejsze zmniejszenie objawów raka płuca oraz istotniejszą poprawę ogólnej jakości życia w porównaniu z chorymi poddanymi chemioterapii.
Wnioski. Kryzotynib w grupie chorych na uprzednio leczonego zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z rearanżacją genu *ALK* jest skuteczniejszy od standardowej chemioterapii.

Results of initial low-dose computed tomographic screening for lung cancer

The National Lung Screening Trial Research Team
N Engl J Med 2013; 368:1980–1991

Rak płuca jest główną przyczyną zgonów z powodu nowotworów. W *National Lung Screening Trial (NLST)* wykazano, że badania przesiewowe z zastosowaniem niskodawkowej spiralnej tomografii komputerowej (TK) skuteczniej od zdjęcia rentgenowskiego (rtg) klatki piersiowej zmniejszały umieralność z powodu raka płuca. Celem poprawy programu badań przesiewowych w raku płuca przedstawiono procedurę badań skriningowych i rozpoznawania, jak również podano częściowe wyniki leczenia ze wstępnej fazy badań przesiewowych w ramach *NLST*.
Metody. Od sierpnia 2002 roku do kwietnia 2004 roku w 33 amerykańskich ośrodkach włączano do projektu bezobjawowych uczestników w wieku od 55 do 75 lat z historią ≥ 30 paczkolat. Przez 3 lata uczestników przydzielano losowo do corocznego badania przesiewowego z zastosowaniem niskodawkowej TK lub rtg klatki piersiowej. Obecność guzków lub innych podejrzanych zmian klasyfikowano jako wynik dodatni.
Wyniki. 53 439 spełniających kryteria uczestników przydzielono losowo do grupy badanej (26 715 do niskodawkowej TK oraz 26 724 do rtg klatki piersiowej); odpowiednio 26 309 uczestników (98,5%) oraz 26 035 (97,4%) poddano badaniom przesiewowym. U 7191 uczestników (27,3%) w grupie poddanej TK oraz u 2387 (9,2%), u których wykonano rtg klatki piersiowej stwierdzono dodatni wynik; w tych grupach odpowiednio 6369 (90,4%) i 2 176 (92,7%) uczestników poddano przynajmniej jednej kontrolnej procedurze diagnostycznej, w tym badania obrazowe wykonano odpowiednio u 5717 (81,1%) i 2010 (85,6%), a zabieg operacyjny u 297 (4,2%) oraz 121 (5,2%) uczestników. Raka płuca rozpoznano u 292 uczestników (1,1%) w grupie poddanej TK w porównaniu ze 190 (0,7%) w grupie, w której wykonano rtg (stopień I u 158 w porównaniu z 70 uczestnikami oraz stopień IIB do IV u 120 w porównaniu ze 112). Czułość i swoistość wyniosły odpowiednio 93,8% i 73,4% dla niskodawkowej TK oraz 73,5% i 91,3% dla rtg klatki piersiowej.
Wnioski. Wstępne wyniki *NLST* są zgodne z dotychczasowymi publikacjami oraz sugerują możliwość obniżenia umieralności z powodu raka płuca w ramach programu przesiewowego realizowanego w amerykańskich ośrodkach dysponujących wykwalifikowaną kadrą wykonującą TK klatki piersiowej.

Lumpectomy plus tamoxifen with or without irradiation in women age 70 years or older with early breast cancer: long-term follow-up of CALGB 9343

Hughes K, Schnaper L, Bellon J i wsp.
J Clin Oncol 2013; 31: 2382–2387

Celem badania była ocena korzyści z zastosowania uzupełniającej radioterapii w grupie chorych na wczesnego raka piersi po 70. roku życia, poddanych zabiegowi oszczędzającemu pierś oraz hormonoterapii tamoksyfenem.
Metody. Od lipca 1994 r. do lutego 1999 r. do badania włączono 636 chorych (wiek ≥ 70 lat) na raka piersi w I stopniu klinicznego zaawansowania (T1N0M0), z obecnością receptorów estrogenowych, poddanych lumpektomii. Chore przydzielono losowo do tamoksyfenu z radioterapią (TamRT; 317 chorych) lub wyłącznego tamoksyfenu (Tam; 319 chorych). Pierwotnymi punktami końcowymi były: czas do nawrotu miejscowego lub regionalnego, częstość wykonywanych mastektomii, czas przeżycia zależny od raka piersi, czas do wystąpienia przerzutów odległych i czas całkowitego przeżycia.
Wyniki. Mediana czasu obserwacji leczonych chorych wyniosła 12,6 lat. 98% chorych w grupie TamR (95% CI 96% do 99%) w porównaniu z 90% chorych poddanych wyłącznej hormonoterapii (95% CI, 85% do 93%) przeżyło 10 lat bez nawrotu miejscowego i regionalnego. Nie wykazano istotnych różnic w czasie do mastektomii, czasie do wystąpienia przerzutów odległych, czasie przeżycia zależnym od raka piersi oraz całkowitym czasie przeżycia pomiędzy grupami. Udział 10-letnich przeżyć w grupie TamRT oraz w grupie otrzymującej wyłącznie tamoksyfen wyniósł odpowiednio 67% (95% CI, 62% do 72%) oraz 66% (95% CI, 61% do 71%).
Wnioski. Po dłuższym okresie obserwacji potwierdzono odnotowaną uprzednio niewielką poprawę w zakresie kontroli

miejscowo-regionalnej po zastosowaniu radioterapii, co nie miało jednak wpływu na wydłużenie czasu całkowitego przeżycia, czasu wolnego od przerzutów odległych ani na zwiększenie szans zachowania piersi. Wyłączne zastosowanie tamoksyfenu pozostaje uzasadnioną opcją leczniczą w grupie chorych na wczesnego raka piersi z dodatnimi receptorami estrogenowymi po 70. roku życia.

6 months versus 12 months of adjuvant trastuzumab for patients with HER2-positive early breast cancer (PHARE): a randomised phase 3 trial

Pivot X, Romieu G, Debled Marc i wsp.
Lancet Oncol 2013; 14: 741–748

Od 2005 roku uzupełniające leczenie trastuzumabem przez 12 miesięcy jest standardem w grupie chorych na wczesnego HER2-dodatniego raka piersi. Dotychczas nieznany był optymalny czas trwania takiego leczenia. Przeprowadzono badanie typu *non-inferiority*, w którym porównano krótsze, 6-miesięczne stosowanie trastuzumabu ze standardowym rocznym leczeniem trastuzumabem w grupie chorych na wczesnego raka piersi.

Metody. W 156 ośrodkach we Francji przeprowadzono otwarte badanie III fazy z losowym doborem chorych. Do badania włączono chore na HER2-dodatniego wczesnego raka piersi, poddane zabiegowi operacyjnemu, które otrzymały przynajmniej 4 cykle chemioterapii i otrzymywały trastuzumab przez ≤ 6 miesięcy (podawany dożylnie przez 30–90 minut co 3 tygodnie; dawka nasycająca 8 mg/kg; następnie 6 mg/kg). Chore przydzielono losowo do kontynuacji trastuzumabu przez kolejne 6 miesięcy (12 miesięcy leczenia; grupa kontrolna) lub do przerwania leczenia trastuzumabem po 6 miesiącach (6 miesięcy leczenia; grupa badana). Przydział losowy stratyfikowano przy użyciu algorytmu minimizacji względem jednoczesnego lub sekwencyjnego stosowania trastuzumabu z chemioterapią, stanu receptorów estrogenowych oraz ośrodka leczącego. Pierwotnym punktem końcowym był czas wolny od choroby, z założonym marginesem *non-inferiority* na poziomie 1,15. Analizę przeprowadzono zgodnie z intencją leczenia.

Wyniki. 1691 chorych przydzielono losowo do 12-miesięcznego leczenia trastuzumabem, a 1693 do leczenia trwającego 6 miesięcy; 1 690 chorych w każdej z grup włączono do analizy zgodnej z intencją leczenia. Po medianie czasu obserwacji 42,5 miesiąca (IQR 30,1–51,6) odnotowano 175 przeżyć wolnych od choroby w grupie leczonej przez 12 miesięcy oraz 219 w grupie leczonej przez 6 miesięcy. Udział 2-letnich przeżyć wolnych od choroby wyniósł 93,8% (95% CI, 92,6–94,9) w grupie leczonej trastuzumabem przez 12 miesięcy oraz 91,1% (89,7–92,4) w grupie leczonej przez 6 miesięcy (współczynnik ryzyka 1,28, 95% CI, 1,05–1,56; p = 0,29). 119 (93%) spośród odnotowanych 128 zdarzeń kardiologicznych (rozpoznanych klinicznie lub na podstawie określenia frakcji wyrzutowej lewej komory serca) wystąpiły w czasie, gdy chore otrzymywały trastuzumab. U znamiennie większej liczby chorych w grupie otrzymującej trastuzumab przez 12 miesięcy doszło do zdarzenia kardiologicznego w porównaniu z grupą leczoną trastuzumabem przez 6 miesięcy (96 [5,7%] spośród 1690 chorych *vs* 32 [1,9%] spośród 1690 chorych, p < 0,0001).

Wnioski. Po okresie obserwacji trwającym 3,5 roku nie udało się wykazać, że 6-miesięczne leczenie trastuzumabem jest tak samo skuteczne jak leczenie trwające 12 miesięcy. Stosowanie uzupełniającego leczenia trastuzumabem przez 12 miesięcy pozostaje standardem mimo wyższego odsetka zdarzeń kardiologicznych.

Mitomycin or cisplatin chemoradiation with or without maintenance chemotherapy for treatment of squamous-cell carcinoma of the anus (ACT II): a randomised, phase 3, open-label, 2 × 2 factorial trial

James R, Glynne-Jones R, Meadows H i wsp.
Lancet Oncol 2013; 14: 516–524

Po opublikowaniu wyników badania ACT I radiochemioterapia stała się standardem leczenia raka odbytu. Zastosowanie radiochemioterapii pozwalało na osiągnięcie miejscowej kontroli u 2/3 chorych, a udział 5-letnich przeżyć wyniósł 50%. Zbadano, czy zastąpienie mitomycyny cisplatyną zwiększa udział odpowiedzi na leczenie i czy podtrzymująca chemioterapia po skojarzonej radiochemioterapii wydłuża czas przeżycia.

Metody. W 59 ośrodkach w Wielkiej Brytanii do badania *(2×2 factorial design*) włączano chorych na potwierdzonego histologicznie płaskonabłonkowego raka odbytu, u których wykluczono obecność przerzutów odległych. Chorych przydzielano losowo do jednej z 4 grup: do grupy otrzymującej mitomycynę (12 mg/m^2 dnia 1.) lub cisplatynę (60 mg/m^2 dnia 1. i 29.) w połączeniu z fluorouracylem (1000 mg/m^2/d w dniach 1.–4. oraz 29.–32.) oraz radioterapią (50,4 Gy w 28 frakcjach); z dołączeniem lub bez dołączenia dodatkowych 2 kursów podtrzymującej chemioterapii (fluorouracyl z cisplatyną w 11. oraz 14. tygodniu). Przydziału losowego dokonywano metodą minimizacji oraz stratyfikowano względem lokalizacji guza, cechy T oraz N, płci, wieku oraz funkcji nerek. Pierwotnymi punktami końcowej oceny były: udział całkowitych odpowiedzi ocenianych w 26. tygodniu i ostrych działań niepożądanych (dla radiochemioterapii) oraz czas do progresji (dla podtrzymującej chemioterapii). Pierwotnych analiz dokonano zgodnie z intencją leczenia.

Wyniki. Do badania włączono 940 chorych, 472 przydzielono do grupy otrzymującej mitomycynę (spośród któ-

rych 226 miało otrzymać podtrzymującą chemioterapię, a 246 miało jej nie kontynuować) oraz 468 do grupy otrzymującej cisplatynę (spośród których 222 miało otrzymać podtrzymującą chemioterapię, zaś 246 miało jej nie kontynuować). Mediana czasu obserwacji wyniosła 5,1 roku (IQR 3,9–6,9). U 391 spośród 432 chorych (90,5%) w grupie otrzymującej mitomycynę w porównaniu z 386 spośród 431 chorych (89,6%) w grupie otrzymującej cisplatynę uzyskano całkowitą odpowiedź w 26. tygodniu (różnica — 0,9%, 95% CI, 4,9 do 3,1; p = 0,64). Działania niepożądane były zbliżone w obu grupach (334/472 [71%] dla mitomycyny *vs* 337/468 [72%] dla cisplatyny). Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi w 3.–4. stopniu nasilenia były odczyny skórne (228/472 [48%] *vs* 222/468 [47%]), ból (122/472 [26%] *vs* 135/468 [29%]), powikłania hematologiczne (124/472 [26%] *vs* 73/468 [16%]) oraz żołądkowo-jelitowe (75/472 [16%] *vs* 85/468 [18%]). Udział 3-letnich przeżyć wolnych od progresji wyniósł 74% (95% CI, 69–77) w ramieniu z podtrzymującą chemioterapią w porównaniu z 73% (95% CI 68–77) w ramieniu bez podtrzymującej chemioterapii (współczynnik ryzyka 0,95, 95%, CI 0,75–1,21; p = 0,70).

Wnioski. W niniejszym, jak dotąd największym, badaniu dotyczącym raka odbytu wykazano, że zastosowanie fluorouracylu z mitomycyną w skojarzeniu z radioterapią (50,4 Gy w 28 frakcjach) powinno pozostać standardem leczenia raka odbytu w Wielkiej Brytanii.

Opracowali:
Dr n. med. Anna Kowalczyk
Dr n. med. Ewa Szutowicz-Zielińska
Lek. med. Anna Wrona
Dr n. med. Krzysztof Konopa