NOWOTWORY Journal of Oncology
2014, volume 64, number 1, 104–108
DOI: 10.5603/NJO.2014.0015
© Polskie Towarzystwo Onkologiczne
ISSN 0029–540X
www.nowotwory.viamedica.pl

Long-term colorectal cancer incidence and mortality after lower endoscopy

Nishihara R, Wu K, Lochhead P i wsp.
N Engl J Med 2013; 369: 1095–1105

Zastosowanie kolonoskopii i sigmoidoskopii zmniejsza ryzyko zachorowania na raka jelita grubego i odbytnicy, ale zasięg i czas tej ochrony pozostaje niepewny, szczególnie w odniesieniu do raka proksymalnego odcinka okrężnicy.
Metody. Oceniono związek pomiędzy wykonaniem dolnej endoskopii (aktualizacja danych co 2 lata od 1988 do 2008 roku) a zachorowalnością (do czerwca 2010 r.) oraz umieralnością (do czerwca 2012 r.) z powodu raka jelita grubego i odbytnicy wśród uczestników *Nurses' Health Study* oraz *Health Professionals Follow-up Study*.
Wyniki. Wśród 88 902 uczestników obserwowanych przez 22 lata stwierdzono 1815 raków jelita grubego i odbytnicy oraz 474 zgony z tego powodu. Wieloczynnikowe współczynniki ryzyka zachorowania na raka jelita grubego i odbytnicy u osób poddanych endoskopii w porównaniu z grupą kontrolną, w której nie wykonywano endoskopii, wyniosły 0,57 (95% współczynnik ryzyka [CI] 0,45 do 0,72) po polipektomii, 0,60 (95% CI 0,53 do 0,68) po ujemnej sigmoidoskopii oraz 0,44 (95% CI 0,38 do 0,52) po ujemnej kolonoskopii. Ujemna kolonoskopia wiązała się ze zmniejszonym występowaniem raka bliższego odcinka okrężnicy (wieloczynnikowy współczynnik ryzyka 0,73; 95% CI 0,57 do 0,92). Wieloczynnikowe współczynniki ryzyka zgonu z powodu raka jelita grubego i odbytnicy wyniosły 0,59 (95% CI 0,45 do 0,76) po przesiewowej sigmoidoskopii oraz 0,32 (95% CI 0,24 do 0,45) po przesiewowej kolonoskopii. Zmniejszenie umieralności z powodu raka proksymalnego odcinka okrężnicy występowało po przesiewowej kolonoskopii (wieloczynnikowy współczynnik ryzyka 0,47; 95% CI 0,29 do 0,76), ale nie po sigmoidoskopii. W porównaniu z rakami okrężnicy i odbytnicy stwierdzonymi u chorych powyżej 5 lat od kolonoskopii lub bez żadnej wcześniejszej endoskopii nowotwory rozpoznane w ciągu 5 lat po kolonoskopii częściej charakteryzowały się fenotypem metylacji wysp CpG (CIMP; wieloczynnikowy iloraz szans 2,19; 95% CI 1,14 do 4,21) oraz niestabilnością mikrosatelitarną (wieloczynnikowy iloraz szans 2,10; 95% CI 1,10 do 4,02).
Wnioski. Kolonoskopia i sigmoidoskopia wiązały się ze zmniejszeniem zachorowalności na raka dalszego odcinka okrężnicy i odbytnicy; kolonoskopia była również związana z umiarkowanym zmniejszeniem występowania raka bliższego odcinka okrężnicy. Przesiewowa kolonoskopia i sigmoidoskopia wiązały się ze zmniejszeniem umieralności z powodu raka jelita grubego i odbytnicy, jedynie kolonoskopia wiązała się z obniżeniem umieralności z powodu raka proksymalnego odcinka okrężnicy. W rakach jelita grubego i odbytnicy rozpoznanych w ciągu 5 lat po kolonoskopii częściej stwierdzano CIMP i niestabilność mikrosatelitarną w porównaniu z rakami rozpoznanymi po tym czasie lub bez wykonywania endoskopii.

Long-term mortality after screening for colorectal cancer

Shaukat A, Mongin SJ, Geisser MS i wsp.
N Engl J Med 2013; 369: 1106–1114

W badaniach z losowym doborem uczestników potwierdzono obniżenie umieralności z powodu raka jelita grubego i odbytnicy po zastosowaniu przesiewowego badania kału na krew utajoną, ale ani czas trwania tej korzyści, ani zależność od wieku i płci nie są znane.
Metody. W badaniu *Minnesota Colon Cancer Control Study* 46 551 uczestników w wieku od 50 do 80 lat przydzielono losowo do standardowej opieki (ramię kontrolne) lub do wykonywania badania przesiewowego kału na krew utajoną co rok lub co 2 lata. Badania przesiewowe przeprowadzano w latach 1976–82 oraz 1986–92. Informacje dotyczące przeżycia oraz przyczyn zgonu do 2008 roku pochodziły z narodowego rejestru zgonów.
Wyniki. W ciągu 30 lat obserwacji 33 020 uczestników (70,9%) zmarło. 732 zgony były związane z rakiem jelita grubego i odbytnicy: 200 spośród 11 072 zgonów (1,8%) w grupie poddawanej corocznym badaniom przesiewowym, 237 spośród 11 004 zgonów (2,2%) w grupie poddawanej badaniom przesiewowym co 2 lata oraz 295 spośród 10 944 zgonów (2,7%) w grupie kontrolnej. Badania przesiewowe obniżyły umieralność z powodu raka jelita grubego i odbytnicy (względne ryzyko w grupie poddawanej corocznym badaniom przesiewowym 0,68; 95% przedział ufności [CI] 0,56 do 0,82; względne ryzyko w grupie poddawanej badaniom co 2 lata 0,78; 95% CI 0,65 do 0,93) w ciągu 30 lat obserwacji. Nie stwierdzono obniżenia umieralności z wszystkich przyczyn (względne ryzyko w grupie poddawanej corocznym badaniom przesiewowym 1,00; 95% CI 0,99 do 1,01; względne ryzyko w grupie poddawanej badaniom co 2 lata 0,99; 95% CI 0,98 do 1,01). W grupie

poddawanej badaniom przesiewowym co 2 lata obniżenie umieralności z powodu raka jelita grubego i odbytnicy było większe wśród mężczyzn niż wśród kobiet (p = 0,04 dla interakcji).

Wnioski. Zastosowanie badań przesiewowych kału na krew utajoną wpływało na wzrost wskaźnika umieralności z powodu większego wykrywania raka jelita grubego i odbytnicy przez 30 lat, ale nie wpłynęło na wzrost wskaźnika umieralności z innych przyczyn. Utrzymujące się obniżenie umieralności z powodu raka jelita grubego i odbytnicy wspiera efekt polipektomii.

Panitumumab-FOLFOX4 treatment and *RAS* mutations in colorectal cancer

Douillard J-Y, Oliner KS, Siena S i wsp.
N Engl J Med 2013; 369: 1023–1034

Chorzy na rozsianego raka jelita grubego i odbytnicy z mutacjami w 2. egzonie *KRAS* nie odnoszą korzyści z leczenia skierowanego przeciw receptorowi dla naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR). Inne aktywujące mutacje *RAS* również mogą być niekorzystnymi czynnikami predykcyjnymi dla leczenia przeciw EGFR.

Metody. W niniejszej prospektywno-retrospektywnej analizie oceniono skuteczność i bezpieczeństwo panitumumabu w połączeniu z oksaliplatyną, fluorouracylem oraz leukoworyną (FOLFOX4) w porównaniu z leczeniem wyłącznie FOLFOX4, zależnie od występowania mutacji *RAS* (*KRAS* lub *NRAS*) lub *BRAF*. 639 chorych na rozsianego raka jelita grubego i odbytnicy, bez mutacji w 2. egzonie *KRAS,* miało wyniki przynajmniej dla jednego z poniższych: egzonu 3. lub 4. *KRAS,* egzonu 2., 3., lub 4. *NRAS* lub egzonu 15. *BRAF*. Całkowity udział zgodności stanu *RAS* wyniósł 90%.

Wśród 512 chorych bez mutacji *RAS* czas do progresji wyniósł 10,1 miesiąca w grupie leczonej panitumumabem w połączeniu z FOLFOX4 w porównaniu z 7,9 miesiąca wśród leczonych wyłącznie FOLFOX4 (współczynnik ryzyka progresji lub zgonu po leczeniu skojarzonym 0,72; 95% przedział ufności [CI] 0,58 do 0,90; p = 0,004). Czas całkowitego przeżycia wyniósł 26 miesięcy wśród leczonych panitumumabem w połączeniu z FOLFOX4 w porównaniu z 20,2 miesiąca w grupie leczonej wyłącznie FOLFOX4 (współczynnik ryzyka zgonu 0,78; 95% CI 0,62 do 0,99; p = 0,04). U 108 chorych (17%) bez mutacji w 2. egzonie *KRAS* występowały inne mutacje *RAS*. Wiązały się one z krótszym czasem przeżycia do progresji oraz czasem całkowitego przeżycia w grupie leczonej panitumumabem w połączeniu z FOLFOX4, podobnie jak wśród chorych z mutacją w egzonie 2. *KRAS*. Mutacje *BRAF* były niekorzystnym czynnikiem rokowniczym. Nie stwierdzono nowych działań niepożądanych.

Wnioski. Dodatkowe mutacje *RAS* wiązały się z brakiem korzyści związanej ze stosowaniem panitumumabu w połączeniu z FOLFOX4. Wśród chorych na rozsianego raka jelita grubego bez mutacji *RAS* zastosowanie panitumumabu w połączeniu z FOLFOX4 związane było z wydłużeniem czasu całkowitego przeżycia wśród leczonych.

Probability of cancer in pulmonary nodules detected on first screening CT

McWilliams A., Tammemagi MC, Mayo JR i wsp.
N Engl J Med 2013; 369: 910–919

Do głównych zagadnień związanych z wprowadzeniem badań przesiewowych w kierunku wykrywania raka płuca przy użyciu niskodawkowej tomografii komputerowej (CT) należy określenie dodatniego wyniku oraz wdrożenie postępowania z wykrytymi w badaniu guzkami. Przeprowadzono populacyjne prospektywne badanie w celu określenia kryteriów zwiększających prawdopodobieństwo, że guzki stwierdzone w płucu podczas pierwszego badania przesiewowego CT są złośliwe lub będą złośliwe w czasie obserwacji.

Metody. Oceniono dane 2 grup uczestników poddanych badaniu przesiewowemu przy użyciu niskodawkowego CT. Grupa oceniana obejmowała uczestników *Pan-Canadian Early Detection of Lung Cancer Study* (*PanCan*). Grupa walidacyjna obejmowała uczestników badania z farmakologiczną profilaktyką British Columbia Cancer Agency (BCCA), sponsorowanego przez *U.S.* National Cancer Institute. Oceniano ostateczne wyniki dla guzków jakiejkolwiek wielkości wykrytych w pierwszej niskodawkowej CT. Do oceny prawdopodobieństwa zachorowania na raka płuca zastosowano dynamiczne wieloczynnikowe modele regresji.

Wyniki. W grupie PanCan u 1871 osób stwierdzono 7008 guzków, spośród których 102 okazały się złośliwe, a w grupie BCCA u 1090 osób stwierdzono 5021 guzków, spośród których 42 okazały się złośliwe. Spośród osób, u których stwierdzono guzki, udział raków w obu grupach wyniósł odpowiednio 5,5% oraz 3,7%. Cechami przewidującymi raka w modelu były: starszy wiek, płeć żeńska, występowanie raka płuca w rodzinie, rozedma płuc, większy rozmiar guza, umiejscowienie w górnym płacie, typ guzka częściowo lity, mniejsza liczba guzków oraz guzek spikularny. Ostateczne dynamiczne modele regresji logistycznej doskonale oceniały znaczenie guzków (z AUC ROC > 0,90), nawet w przypadku guzków o średnicy ≤ 10 mm w grupie walidacyjnej.

Wnioski. Narzędzia predykcyjne oparte na charakterystyce chorych i guzków mogą być stosowane do oceny prawdopodobieństwa złośliwego charakteru guzkówi wykrytych podczas przesiewowej niskodawkowej CT.

Results of the two incidence screenings in the National Lung Screening Trial

Aberle DR, DeMello S, Berg CD i wsp.
N Engl J Med 2013; 369: 920–931

Badanie *National Lung Screening Trial* przeprowadzono w celu określenia, czy 3 coroczne badania przesiewowe (runda T0, T1 i T2) przy użyciu niskodawkowej spiralnej tomografii komputerowej (CT) zmniejszą umieralność z powodu raka płuca w porównaniu ze zdjęciem rentgenowskim klatki piersiowej. Przedstawiono wyniki po przeprowadzeniu 2 pierwszych badań przesiewowych (runda T1 oraz T2).

Metody. Oceniono zgodność z protokołem, wyniki badań przesiewowych, zastosowanie kolejnych badań diagnostycznych, cechy rozpoznanych raków płuca, rodzaje pierwszej linii leczenia oraz charakterystykę obu badań przesiewowych.

Wnioski. W rundach T1 i T2 dodatnie wyniki badań przesiewowych stwierdzono odpowiednio u 27,9% i 16,8% uczestników w grupie poddanej niskodawkowej CT oraz u 6,2% i 5% poddanych rtg. klatki piersiowej. W grupie poddanej CT w rundzie T1 czułość wyniosła 94,4%, swoistość 72,6%, dodatnia wartość predykcyjna 2,4%, ujemna wartość predykcyjna 99,9%; w rundzie T2 dodatnia wartość predykcyjna wzrosła do 5,2%. W grupie poddanej rtg klatki piersiowej w rundzie T1 czułość wyniosła 59,6%, swoistość 94,1%, dodatnia wartość predykcyjna 4,4%, ujemna wartość predykcyjna 99,8%. Zarówno czułość, jak i dodatnia wartość predykcyjna wzrosły w rundzie T2. Wśród chorych na raka płuca o znanym stopniu zaawansowania w grupie poddanej niskodawkowej CT w rundzie T1 87 (47,5%) miało stopień IA, a 57 chorych (31,1%) było w stopniu III lub IV; w rundzie T1 w grupie poddanej rtg. klatki piersiowej 31 (23,5%) miało stopień IA, a 78 (59,1%) — stopień III lub IV. Te różnice pomiędzy rozkładem stopni zaawansowania utrzymały się w rundzie T2.

Wnioski. Niskodawkowa CT była bardziej czuła w wykrywaniu raków płuca we wczesnych stopniach zaawansowania, ale jej dodatnia wartość predykcyjna była niższa niż przy rtg. klatki piersiowej. 2 coroczne badania przesiewowe przy użyciu niskodawkowego CT wiązały się z mniejszą liczbą raków rozpoznanych w zaawansowanym stadium oraz z zwiększą liczbą raków płuca rozpoznawanych we wczesnym stopniu zaawansowania.

2 years versus 1 year of adjuvant trastuzumab for HER2-positive breast cancer (HERA): an open-label, randomised controlled trial

Goldhirsch A, Gelber R, Piccart-Gebhart M i wsp.
Lancet 2013; 382: 1021–1028

Wykazano skuteczność trastuzumabu w leczeniu chorych na raka piersi z nadekspresją lub amplifikacją onkogenu *HER2*. Standardem jest uzupełniajce leczenie trastuzumabem przez rok. Optymalny czas trwania leczenia nie został dotychczas określony. Porównano zastosowanie trastuzumabu przez 2 lata z leczeniem trwającym rok oraz zaktualizowano porównanie rocznego leczenia trastuzumabem z wyłączną obserwacją po medianie obserwacji 8 lat w grupie chorych włączonych do badania HERA.

Metody. W międzynarodowym wieloośrodkowym otwartym badaniu III fazy z losowym doborem chorych (HERA) porównano leczenie trastuzumabem przez rok lub 2 lata z wyłączną obserwacją w grupie 5102 chorych na wczesnego raka piersi z cechą HER2+, poddanych standardowej chemioterapii (indukcyjnej, uzupełniającej lub indukcyjnej i uzupełniającej). Pierwotnym punktem końcowym był czas wolny od choroby (PFS). Porównanie 2-letniego i rocznego leczenia trastuzumabem uwzględniało analizę 3105 chorych bez objawów choroby 12 miesięcy po randomizacji i zostało zaplanowane po odnotowaniu przynajmniej 725 zdarzeń związanych z PFS. Podano także zaktualizowane wyniki porównawcze rocznego leczenia trastuzumabem z wyłączną obserwacją w grupie 3399 chorych po medianie czasu obserwacji 8 lat (0–10).

Wyniki. Odnotowano 367 zdarzeń związanych z PFS w grupie 1552 chorych otrzymujących trastuzumab przez rok oraz 367 w grupie 1553 leczonych trastuzumabem przez 2 lata (współczynnik ryzyka [HR] 0,99; 95% CI 0,85–1,14; p = 0,86). Działania niepożądane w 3.–4. stopniu nasilenia oraz obniżenie frakcji wyrzutowej lewej komory serca podczas leczenia dotyczyły częściej chorych leczonych trastuzumabem przez 2 lata (342 [20,4%] *vs* 275 [16,3%] zdarzeń niepożądanych w 3.–4. stopniu nasilenia i 120 [7,2%] *vs* 69 [4,1%] przypadków obniżenia frakcji wyrzutowej lewej komory serca). Współczynniki ryzyka dla porównania rocznego leczenia trastuzumabem z wyłączną obserwacją wyniosły 0,76 (95% CI 0,67–0,86; p < 0,0001) dla czasu wolnego od choroby oraz 0,76 (0,65–0,88; p = 0,0005) dla całkowitego czasu przeżycia pomimo *crossover* 884 (52%) chorych z grupy obserwowanej do leczonej trastuzumabem.

Wnioski. W grupie chorych na wczesnego raka piersi z cechą HER2+ 2-letnie uzupełniające leczenie trastuzumabem nie jest bardziej skuteczne od leczenia trwającego rok. Stosowanie trastuzumabu przez rok znamiennie wydłuża PFS oraz czas całkowitego przeżycia w porównaniu z wyłączną obserwacją i pozostaje standardem leczenia.

Solid tumors after chemotherapy or surgery for testicular nonseminoma: a population-based study

Fung C, Milano M, Oldenburg J i wsp.
J Clin Oncol 2013; 30: 3807–3814

Dowiedziono, że stare techniki radioterapii zwiększają ryzyko wystąpienia nowotworów litych u chorych napromie-

nianych z powodu nowotworu jądra. Niewiele badań populacyjnych analizuje ryzyko wystąpienia nowotworu litego w populacji chorych na nienasieniaki jądra, którzy otrzymali inne metody leczenia. Oszacowano zależne od umiejscowienia ryzyko wystąpienia litych nowotworów w grupie chorych na nienasieniaki, poddanych chemioterapii z zastosowaniem cisplatyny, którzy nie byli napromieniani.

Metody. Obliczono standaryzowane wskaźniki zapadalności (SIR) na lite nowotwory dla 12 691 chorych na nienasieniaki jądra, zebranych w ramach programu SEER (*Surveillance, Epidemiology, and End Results Program*, 1980–2008) poddanych chemioterapii (n = 6013) lub leczonych chirurgicznie (n = 6678).

Wyniki. Odnotowano 210 wtórnych nowotworów litych. Nie wykazano zwiększonego ryzyka w grupie chorych leczonych wyłącznie chirurgicznie (SIR 0,93; 95% CI 0,76–1,14; n = 99 nowotworów litych), natomiast w grupie chorych poddanych chemioterapii ryzyko było znamiennie zwiększone (o 40%) (SIR 1,43; 95% CI 1,18–1,73; n = 111 nowotworów litych). Zwiększone ryzyko litych nowotworów po chemioterapii obserwowano w większości ocenianych przedziałów czasowych (mediana czasu latencji — 12,5 lat), nawet po upływie > 20 lat od zakończenia leczenia (SIR 1,54; 95% CI, 0,96–2,33); 3–7-krotny znamienny wzrost ryzyka odnotowano dla nowotworów nerki (SIR 3,37; 95% CI 1,79–5,77), tarczycy (SIR 4,40; 95% CI 2,19–7,88) oraz tkanek miękkich (SIR 7,49; 95% CI 3,59–13,78).

Wnioski. Przedstawione badanie jest pierwszym tak dużym badaniem populacyjnym, w którym wykazano znamiennie zwiększone ryzyko nowotworów litych u chorych na nienasieniaki jądra poddanych chemioterapii zawierającej cisplatynę. W przyszłych analizach należałoby skupić się na ocenie zależności dawka — odpowiedź, typie nowotworu litego, określeniu okresu latencji oraz interakcji z innymi czynnikami, w tym określanej na poziomie molekularnym indywidualnej podatności.

Randomized trial of hypofractionated external-beam radiotherapy for prostate cancer

Pollack A, Walker G, Horowitz E i wsp.
J Clin Oncol 2013; 31: 3860–3868

Zbadano, czy eskalacja dawki promieniowania w schemacie hipofrakcjonowanym znamiennie zmniejsza ryzyko nawrotu biochemicznego i/lub klinicznego w grupie chorych na raka gruczołu krokowego

Metody. Od czerwca 2002 do maja 2006 roku chorych na raka gruczołu krokowego (z niskim i wysokim ryzykiem nawrotu) przydzielono losowo do 76 Gy w 38 frakcjach (2 Gy/frakcję, konwencjonalnie frakcjonowana radioterapia konformalna z modulacją intensywności wiązki — CIMRT) lub do 70,2 Gy w 26 frakcjach (2,7 Gy/frakcję, hipofrakcjonowana IMRT — HIMRT). Dawka podana w drugim schemacie równoważna była dawce 84,4 Gy w konwencjonalnym frakcjonowaniu (2,0 Gy/frakcję). Chorzy z grupy o wysokim ryzyku nawrotu otrzymywali długotrwałą hormonoterapię (ADT), a wybrani chorzy z grupy o pośrednim ryzyku — krótkotrwałą hormonoterapię. Pierwotnym punktem końcowym było skumulowane wystąpienie wznowy biochemiczno-klinicznej (BCDF). Wtórnym punktem końcowym była ocena toksyczności.

Wyniki. Oceniono 303 chorych, a mediana czasu obserwacji wyniosła 68,4 miesiąca. Nie wykazano znamiennych różnic między ramionami badania w zakresie rozkładu cech kliniczno-patologicznych lub czynników związanych z leczeniem (zastosowanie lub czas trwania ADT). 5-letni wskaźnik BCDF wyniósł 21,4% (95% CI 14,8–28,7%) dla CIMRT i odpowiednio 23,3% (95% CI 16,4–31,0%) dla HIMRT (p = 0,745). Nie wykazano znamiennych różnic pomiędzy ramionami w udziale późnych działań niepożądanych, jednak w analizie podgrup wykazano znamiennie gorsze funkcjonowanie układu moczowego po zastosowaniu HIMRT u chorych z nietrzymaniem moczu, występującym przed włączeniem do badania.

Wnioski. Zastosowanie hipofrakcjonowanego schematu radioterapii nie wpłynęło na znamienne obniżenie ryzyka BCDF. Zaletą tego schematu jest realizacja leczenia w czasie krótszym o 2,5 tygodnia. Wydaje się, że hipofrakcjonowany schemat radioterapii nie powinien być stosowany u chorych z upośledzoną funkcją układu moczowego.

Cabozantinib in progressive medullary thyroid cancer

Elisei R, Schlumberger M, Muller S i wsp.
J Clin Oncol 2013; 31: 3639–3646

W badaniach I fazy wykazano kliniczną aktywność kabozantynibu, inhibitora kinazy tyrozynowej receptora dla czynnika wzrostu hepatocytów (MET), 2. receptora dla śródbłonkowego czynnika wzrostu, ulegającego rearanżacji podczas transfekcji (RET) w grupie chorych na rdzeniastego raka tarczycy.

Metody. Do podwójnie zaślepionego badania III fazy porównującego kabozantynib z placebo włączono 330 chorych z potwierdzoną radiologicznie progresją rozsianego rdzeniastego raka tarczycy. Chorych przydzielano losowo (2:1) do kabozantynibu (140 mg/d) lub placebo. Pierwotnym punktem oceny końcowej był czas do progresji (PFS). Dodatkowo oceniono udział odpowiedzi, czas całkowitego przeżycia oraz bezpieczeństwo leczenia.

Wyniki. Oszacowana mediana PFS wyniosła 11,2 miesiąca dla kabozantynibu w porównaniu z 4 miesiącami w grupie placebo (współczynnik ryzyka 0,28; 95% CI 0,19–0,40; p < 0,001). Wydłużenie PFS w grupie leczonej kabozantynibem obserwowano we wszystkich ocenianych podgrupach,

niezależnie od wieku, wcześniejszego leczenia inhibitorami kinaz tyrozynowych i mutacji *RET* (dziedziczna lub sporadyczna). Udział odpowiedzi wyniósł 28% dla kabozantynibu oraz 0% dla placebo; odpowiedzi obserwowano niezależnie od mutacji *RET*. W analizie Kaplana-Meiera chorzy żyjący bez progresji po 12 miesiącach stanowili 47,3% w grupie leczonej kabozantynibem i 7,2% w grupie otrzymującej placebo. Częstymi działaniami niepożądanymi związanymi z kabozantynibem były: biegunka, zespół ręka-stopa, utrata masy ciała i apetytu, nudności oraz zmęczenie, które prowadziły do obniżenia dawki u 79% oraz wstrzymania leczenia u 65% chorych. Działania niepożądane doprowadziły do zakończenia leczenia u 16% chorych w grupie leczonej kabozantynibem oraz u 8% chorych otrzymujących placebo.
Wnioski. Zastosowanie kabozantynibu (140 mg/d) w grupie chorych z progresją rozsianego rdzeniastego raka tarczycy wiąże się ze znamiennym wydłużeniem PFS i stanowi nową możliwość leczenia chorych na ten rzadki nowotwór. Takie dawkowanie kabozantynibu wiązało się ze znamienną, ale poddającą się farmakologicznej korekcji toksycznością.

Phase III study of afatinib or cisplatin plus pemetrexed in patients with metastatic lung adenocarcinoma with *EGFR* mutations

Sequist L, Chih-Hsin Yang J, Yamamoto N i wsp.
J Clin Oncol 2013; 31: 3327–3334

W badaniu LUX-Lung 3 porównano skuteczność chemioterapii i afatynibu — doustnego nieodwracalnego selektywnego inhibitora przekazywania sygnału poprzez receptor dla naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR/ErbB1), 2. receptor dla ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu (HER2/ErbB2) oraz ErbB4, który w badaniach przedklinicznych wykazywał szerokie spektrum działania w mutacjach *EGFR*. W badaniu II fazy w populacji chorych na gruczołowego raka płuca z potwierdzoną mutacją *EGFR* leczonych afatynibem wykazano wysoki udział odpowiedzi oraz wydłużenie czasu do progresji (PFS).
Metody. W badaniu III fazy u chorych na gruczołowego raka płuca w stopniu zaawansowania klinicznego IIIB/IV, spełniających kryteria włączenia, określono stan mutacji *EGFR*. Chorych z potwierdzoną mutacją stratyfikowano względem typu mutacji (delecja w egzonie 19., mutacja L858R lub inna) oraz rasy (azjatycka lub nieazjatycka), a następnie przydzielano losowo (2:1) do afatynibu (40 mg/d) lub do 6 cykli cisplatyny w skojarzeniu z pemetreksedem w standardowych dawkach podawanych co 21 dni. Pierwotnym punktem końcowym był PFS. Wtórnymi punktami końcowej oceny były: odpowiedź na leczenie, czas całkowitego przeżycia, działania niepożądane i wyniki oceniane subiektywnie przez chorych (PRO).
Wyniki. Badaniom przesiewowym poddano 1269 chorych, spośród których 345 przydzielono losowo do leczenia. Mediana PFS wyniosła 11,1 miesiąca dla afatynibu oraz 6,9 miesiąca dla chemioterapii (współczynnik ryzyka [HR] 0,58; 95% CI 0,43–0,78; p = 0,001). Mediana PFS w grupie chorych z potwierdzoną delecją w egzonie 19. lub mutacją *EGFR* L858R (n = 308) wyniosła 13,6 miesiąca dla afatynibu i 6,9 miesiąca dla chemioterapii (HR 0,47; 95% CI 0,34–0,65; p = 0,001). Najczęstszymi działaniami niepożądanymi związanymi z leczeniem były: biegunka, wysypka/trądzik i zapalenie jamy ustnej w grupie chorych leczonych afatynibem oraz nudności, zmęczenie i zmniejszenie apetytu w grupie chorych otrzymujących chemioterapię. W ocenie chorych afatynib lepiej kontrolował dolegliwości: kaszel, duszność oraz ból.
Wnioski. Zastosowanie afatynibu u chorych na zaawansowanego gruczołowego raka płuca z potwierdzoną mutacją *EGFR* wiązało się z wydłużeniem PFS w porównaniu ze standardową chemioterapią.

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