NOWOTWORY Journal of Oncology
2014, volume 64, number 6, 576–581
DOI: 10.5603/NJO.2014.0111
© Polskie Towarzystwo Onkologiczne
ISSN 0029–540X
www.nowotwory.viamedica.pl

Long-term colorectal-cancer mortality after adenoma removal

Løberg M, Kalager M, Holme Ø i wsp.
N Engl J Med 2014; 371: 799–807

Standardem kontroli chorych po usunięciu gruczolaków jelita grubego są regularne badania kolonoskopowe, brakuje jednak w tej populacji szczegółowych danych o umieralności z powodu raka jelita grubego.

Metody. Na podstawie danych pochodzących z *Cancer Registry and the Cause of Death Registry* w Norwegii oszacowano umieralność z powodu raka jelita grubego w grupie chorych po usunięciu gruczolaków jelita grubego w latach 1993–2007. Chorzy byli obserwowani do 2011 roku. Obliczono standaryzowane wskaźniki umieralności w oparciu o zachorowalność (SMR), wykorzystując w celu porównania wskaźniki dla populacji norweskiej. W norweskich wytycznych zaleca się wykonanie kolonoskopii po 10 latach w grupie chorych z gruczolakami wysokiego ryzyka (gruczolaki z dysplazją wysokiego stopnia, komponentem kosmkowym lub średnicą ≥ 10 mm) oraz po 5 latach w grupie chorych z ≥ 3 gruczolakami. Nie zaleca się ponownej kolonoskopii w grupie chorych z gruczolakami niskiego ryzyka. Rejestr nie zawierał danych o wielkości i liczbie polipów. Gruczolaki wysokiego ryzyka określono jako liczne gruczolaki, gruczolaki z komponentem kosmkowym lub dysplazją wysokiego stopnia.

Wyniki. Do analizy włączono 40 826 chorych po usunięciu gruczolaków jelita grubego. Mediana czasu obserwacji wyniosła 7,7 roku (do 19,0 lat). W tym okresie u 1273 chorych rozpoznano raka jelita grubego. Oczekiwano 398 zgonów z powodu raka jelita grubego, odnotowano 383 zgony, a SMR w grupie chorych po usunięciu gruczolaka wyniósł 0,96 (95% [CI] 0,87 do 1,06). Umieralność z powodu raka jelita grubego była wyższa w grupie chorych z gruczolakami wysokiego ryzyka (szacowana liczba zgonów — 209; odnotowana liczba zgonów — 242; SMR 1,16; 95% CI 1,02 do 1,31), zaś w grupie chorych z gruczolakami niskiego ryzyka była niższa (szacowana liczba zgonów, 189; odnotowana liczba zgonów, 141; SMR, 0,75; 95% CI, 0,63 do 0,88) w porównaniu z ogólną populacją.

Wnioski. Po medianie czasu obserwacji 7,7 roku umieralność z powodu raka jelita grubego w grupie chorych po usunięciu gruczolaków niskiego ryzyka była niższa, zaś umiarkowanie wyższa w grupie chorych po usunięciu gruczolaków wysokiego ryzyka w porównaniu z ogólną populacją.

Breast-cancer risk in families with mutations in PALB2

Antoniou A, Casadei S, Heikkinen T i wsp.
N Engl J Med 2014; 371: 497–506

Wrodzone mutacje prowadzące do utraty funkcji genu PALB2 predysponują do zachorowania na raka piersi. Nie jest znane ogólne, związane z tymi mutacjami, ryzyko zachorowania na raka piersi w ciągu całego życia.

Metody. Oceniono ryzyko zachorowania na raka piersi u 362 kobiet ze 154 rodzin z mutacjami skracającymi sekwencje kodujące, składania egzonów oraz delecjami genu PALB2. Zależne od wieku ryzyko raka piersi u nosicielek mutacji oszacowano na podstawie zmodyfikowanej analizy segregacji, co pozwoliło ocenić wpływ genotypu PALB2 oraz obciążeń rodzinnych.

Wyniki. Ryzyko zachorowania na raka piersi u nosicielek mutacji PALB2 w porównaniu z ogólną populacją, było 8–9-krotnie wyższe wśród kobiet < 40. roku życia, 6–8-krotnie wyższe dla kobiet w wieku 40–60 lat i 5 razy wyższe w grupie kobiet > 60. roku życia. Oszacowane skumulowane ryzyko raka piersi wśród nosicielek mutacji wyniosło 14% (95% przedział ufności [CI] 9 do 20) u chorych do 50. roku życia oraz 35% (95% CI 26 do 46) u chorych >70. roku życia. Znamienny wpływ na ryzyko raka piersi miała kohorta urodzeniowa (p < 0,001) oraz inne czynniki rodzinne (p = 0,04). Bezwzględne ryzyko zachorowania na raka piersi nosicielek mutacji PALB2 w wieku do 70 lat wahało się od 33% (95% CI 25 do 44) dla nosicielek bez wywiadu rodzinnego w kierunku raka piersi do 58% (95% CI, 50 do 66) dla nosicielek, których krewni (≥ 2) pierwszego stopnia zachorowali na raka piersi < 50. roku życia.

Wnioski. Mutacje prowadzące do utraty funkcji genu PALB2 są ważną przyczyną dziedzicznego raka piersi, z uwzględnieniem częstości występowania mutacji predysponujących do nowotworu i związanego z nimi ryzyka. Dane wskazują, że ryzyko zachorowania na raka piersi nosicielek mutacji PALB2 odpowiada ryzyku zachorowania na raka piersi u nosicielek mutacji BRCA2.

Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy

Beer T, Armstrong A, Rathkopf D i wsp.
N Engl J Med 2014; 371: 424–433

Enzalutamid, doustny inhibitor receptora androgenowego, wydłuża czas przeżycia chorych na rozsianego, opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z progresją po chemioterapii. Potrzebne są nowe sposoby leczenia chorych na rozsianego raka gruczołu krokowego, niepoddanych chemioterapii, u których doszło do progresji w czasie leczenia antyandrogenowego.

Metody. W podwójnie zaślepionym badaniu III fazy 1717 chorych przydzielono losowo do enzalutamidu (160 mg/d) lub placebo. Pierwotnymi punktami końcowej oceny były: oceniany radiologicznie czas do progresji oraz czas całkowitego przeżycia.

Wyniki. Badanie przerwano po planowej analizie pośredniej przeprowadzonej po odnotowaniu 540 zgonów, która wykazała korzyść z leczenia enzalutamidem. Udział rocznych przeżyć bez radiologicznej progresji wyniósł 65% w grupie chorych leczonych enzalutamidem w porównaniu z 14% w grupie chorych otrzymujących placebo (81% obniżenie ryzyka; współczynnik ryzyka w grupie otrzymującej enzalutamid 0,19; 95% przedział ufności [CI] 0,15 do 0,23; $p < 0,001$). W chwili analizy danych żyło 626 chorych (72%) w grupie chorych otrzymujących enzalutamid i 532 chorych (63%) w grupie otrzymującej placebo (29% obniżenie ryzyka zgonu; współczynnik ryzyka, 0,71; 95% CI, 0,60 do 0,84; $p < 0,001$). Wykazano korzyść z zastosowania enzalutamidu we wszystkich wtórnych punktach końcowych, włączając czas do rozpoczęcia chemioterapii (współczynnik ryzyka 0,35), czas do wystąpienia pierwszego zdarzenia kostnego (współczynnik ryzyka 0,72), całkowitą lub częściową odpowiedź w tkankach miękkich (59% *vs* 5%), czas do biochemicznej progresji (współczynnik ryzyka 0,17), wskaźnik obniżenia PSA o ≥ 50% (78% *vs* 3%; $p < 0,001$ dla wszystkich zestawień). Najczęściej występującymi, znamiennymi działaniami niepożądanymi w grupie chorych otrzymujących enzalutamid były zmęczenie i nadciśnienie tętnicze.

Wnioski. Zastosowanie enzalutamidu u chorych na rozsianego raka gruczołu krokowego znamiennie zmniejszyło ryzyko radiologicznej progresji i zgonu oraz opóźniło konieczność rozpoczęcia chemioterapii.

Ibrutinib versus ofatumumab in previously treated chronic lymphoid leukemia

Byrd J, Brown J, O'Brien S i wsp.
N Engl J Med 2014; 371: 213–223

U chorych na przewlekłą białaczkę limfatyczną (CLL) lub chłoniaka z małych limfocytów (SLL) czynnikami związanymi ze złym rokowaniem są krótkotrwała odpowiedź na leczenie oraz niekorzystne zaburzenia cytogenetyczne. Oceniono skuteczność ibrutynibu, kowalencyjnego inhibitora kinazy tyrozynowej Brutona u chorych obciążonych złym rokowaniem.

Metody. W wieloośrodkowym, otwartym badaniu III fazy 391 chorych na nawrotowe lub oporne na leczenie CLL i SLL przydzielono losowo do stosowanego codziennie ibrutynibu lub przeciwciała przeciw-CD20 — ofatumumabu. Pierwotnym punktem końcowej oceny był czas do progresji (PFS). Wtórnymi punktami końcowej oceny były: czas całkowitego przeżycia (OS) i całkowity udział odpowiedzi.

Wyniki. Po medianie czasu obserwacji równej 9,4 miesiąca ibrutynib znamiennie wydłużył PFS; mediana PFS nie została osiągnięta w grupie otrzymującej ibrutynib (udział 6-miesięcznych przeżyć bez progresji wyniósł 88%) w porównaniu z medianą 8,1 miesiąca w grupie otrzymującej ofatumumab (współczynnik ryzyka progresji lub zgonu w grupie otrzymującej ibrutynib 0,22; $p < 0,001$). Ibrutynib znamiennie wydłużył również czas całkowitego przeżycia (współczynnik ryzyka zgonu 0,43; $p = 0,005$). Udział rocznych całkowitych przeżyć wyniósł 90% w grupie otrzymującej ibrutynib i 81% w grupie otrzymującej ofatumumab. Wskaźnik całkowitej odpowiedzi był znamiennie wyższy w grupie otrzymującej ibrutynib w porównaniu z grupą otrzymującą ofatumumab (42,6% *vs* 4,1%, $p < 0,001$). W grupie leczonej ibrutynibem obserwowano o 20% więcej częściowych odpowiedzi z towarzyszącą limfocytozą. W grupie chorych z delecją chromosomu 17p13.1 lub opornością na analogi puryn obserwowano podobne wyniki leczenia. Najczęstszymi niehematologicznymi działaniami niepożądanymi w grupie otrzymującej ibrutynib były: biegunka, zmęczenie, gorączka i nudności, a w grupie otrzymującej ofatumumab — zmęczenie, odczyny związane z wlewem i kaszel.

Wnioski. Ibrutynib znamiennie wydłużył czas do progresji i czas całkowitego przeżycia oraz zwiększył udział odpowiedzi w grupie chorych na CLL lub SLL po wcześniejszym leczeniu.

Lanreotide in metastatic enteropancreatic neuroendocrine tumors

Caplin M, Pavel M, Ćwikła J i wsp.
N Engl J Med 2014; 371: 224–233

Analogi somatostatyny są powszechnie stosowane w leczeniu objawów hormonalnej hipersekrecji w przebiegu guzów neuroendokrynnych. Dane odnośnie ich przeciwnowotworowego działania są jednak niepełne.

Metody. W podwójnie zaślepionym kontrolowanym placebo międzynarodowym badaniu z losowym doborem chorych oceniano skuteczność stosowania analogu somatostatyny, lanreotydu, u chorych na zaawansowane, dobrze lub

średniozróżnicowane, niewydzielające neuroendokrynne guzy (G1–2, Ki67 < 10%), wykazujące ekspresję receptorów somatostatynowych, u których doszło do progresji. W analizie uwzględniono guzy trzustki, jelit oraz guzy o nieznanym punkcie wyjścia. Chorych przydzielono losowo do lanreotydu o przedłużonym uwalnianiu w dawce 120 mg (101 chorych) lub placebo (103 chorych), podawanych co 28 dni przez 96 tygodni. Pierwotnym punktem końcowym był czas do progresji, określany jako przeżycie do progresji (wg RECIST 1.0), lub zgonu. Wtórnymi punktami końcowymi były: czas całkowitego przeżycia, jakość życia (oceniona na podstawie kwestionariuszy EORTC: QLQ-C30 i QLQ-GI. NET21) oraz bezpieczeństwo leczenia.

Wyniki. U większości chorych (96%) nie doszło do progresji w okresie 3–6 miesięcy przed randomizacją, a u 33% chorych objętość nacieku w wątrobie była większa niż 25%. Lanreotyd znamiennie wydłużył czas do progresji (mediana nieosiągnięta *vs* 18,0 miesięcy, p < 0,001 w stratyfikowanym teście log-rank; współczynnik ryzyka progresji lub zgonu 0,47; 95% przedział ufności [CI] 0,30 do 0,73) w porównaniu z placebo. Udział 2-letnich przeżyć do progresji wyniósł 65,1% (95% CI 54,0 do 74,1) w grupie otrzymującej lanreotyd oraz 33,0% (95% CI 23,0 do 43,3) w grupie otrzymującej placebo. Wyniki leczenia w podgrupach były zgodne z wynikiem w całej grupie, z wyjątkiem małych podgrup, dla których przedziały ufności były szerokie. Nie wykazano różnic w jakości życia i czasie całkowitego przeżycia pomiędzy grupami. Najczęstszym działaniem niepożądanym związanym z leczeniem była biegunka (26% chorych w grupie otrzymującej lanreotyd oraz 9% w grupie chorych otrzymujących placebo).

Wnioski. Zastosowanie lanreotydu w grupie chorych na rozsiane neuroendokrynne nowotwory trzustki lub jelit (G1–2, Ki-67 < 10%) znamiennie wydłużyło czas do progresji.

Effect of flexible sigmoidoscopy screening on colorectal cancer incidence and mortality: a randomized clinical trial

Holme Ø, Løberg M, Kalager M i wsp.
JAMA 2014; 312: 606–615

Rak jelita grubego i odbytnicy stanowi poważny problem zdrowotny. Badania przesiewowe są zalecane w wielu krajach.

Cel. Celem badania populacyjnego była ocena wpływu badań przesiewowych przy użyciu giętkiej sigmoidoskopii na zachorowalność i umieralność z powodu raka jelita grubego i odbytnicy.

Uczestnicy i wzór badania. Do randomizowanego badania klinicznego włączono 100 210 uczestników w wieku od 50 do 64 lat z Oslo oraz Telemark County w Norwegii. Badania przesiewowe wykonywano w latach 1999–2000 (w wieku 55–64 lat) oraz w 2001 roku (w wieku 50–54 lat), a obserwację zakończono 31 grudnia 2011 roku. Z wybranej grupy wyłączono 1415 osób z powodu rozpoznania raka jelita grubego lub odbytnicy, emigracji lub zgonu oraz braku możliwości śledzenia danych (3 chorych) w rejestrze.

Metody. Chorzy byli przydzielani losowo do badań przesiewowych i zapraszani na nie. W grupie przydzielonej do badań przesiewowych chorych randomizowano w stosunku 1:1 do jednej giętkiej sigmoidoskopii lub do jednej giętkiej sigmoidoskopii oraz badania kału na krew utajoną (FOBT). Uczestników z dodatnim wynikiem badania przesiewowego (rak, gruczolak, polip ≥ 10 mm lub dodatni wynik FOBT) kierowano na kolonoskopię. W grupie kontrolnej nie wykonywano interwencji.

Wskaźniki końcowej oceny. Zachorowalność i umieralność z powodu raka jelita grubego.

Wyniki. 98 792 uczestników włączono do analizy zgodnej z intencją leczenia, w tym 78 220 do grupy kontrolnej oraz 20 572 do badań przesiewowych (10 283 przydzielono losowo do giętkiej sigmoidoskopii oraz 10 289 do giętkiej sigmoidoscopy i FOBT). Zgłaszalność na badania przesiewowe wyniosła 63%. Po medianie 10,9 roku z powodu raka jelita grubego lub odbytnicy zmarło 71 uczestników w grupie przydzielonej do badań przesiewowych w porównaniu z 330 w grupie kontrolnej (31,4 *vs* 43,1 zgonów na 100 000 osobolat; bezwzględna różnica 11,7 [95% CI 3,0–20,4]; współczynnik ryzyka [HR] 0,73 [95% CI 0,56–0,94]). Raka jelita grubego lub odbytnicy rozpoznano u 253 chorych w grupie badanej w porównaniu z 1086 w grupie kontrolnej (112,6 *vs* 141,0 przypadków na 100 000 osobolat; bezwzględna różnica 28,4 [95% CI 12,1–44,7]; HR 0,80 [95% CI 0,70–0,92]). Zachorowalność na raka jelita grubego i odbytnicy była niższa zarówno w grupie od 50 do 54 lat (HR, 0,68; 95% CI 0,49–0,94), jak i w grupie od 55 do 64 lat (HR 0,83; 95% CI 0,71–0,96). Nie stwierdzono różnicy pomiędzy giętką sigmoidoskopią a giętką sigmoidoskopią w połączeniu z FOBT u grupach objętych badaniami przesiewowymi.

Wnioski. Badania przesiewowe przy użyciu giętkiej sigmoidoskopii z lub bez FOBT zmniejszyły zachorowalność i umieralność z powodu raka jelita grubego i odbytnicy w populacji norweskiej w porównaniu z grupą, w której ich nie wykonywano. Badania przesiewowe były skuteczne zarówno w grupie od 50 do 54 lat, jak i w grupie od 55 do 64 lat.

Adjuvant exemestane with ovarian suppression in premenopausal breast cancer

Pagani O, Regan MM, Walley BA i wsp.
N Engl J Med 2014; 371: 107–118

Uzupełniające leczenie inhibitorami aromatazy pozwala uzyskać lepsze wyniki leczenia chorych po menopauzie z obecnością receptorów hormonalnych w porównaniu z leczeniem tamoksyfenem.

Metody. W dwóch badaniach III fazy chore na raka piersi z obecnością receptorów hormonalnych przed menopauzą przydzielono losowo do leczenia inhibitorem aromatazy — egzemestanem w połączeniu z blokadą jajników lub do leczenia tamoksyfenem w połączeniu z blokadą jajników przez 5 lat. Blokadę estrogenów wydzielanych przez jajniki osiągano, stosując agonistę hormonu uwalniającego gonadotropinę — tryptorelinę, usunięcie lub napromienianie jajników. Pierwotna analiza zawierała połączone dane 4 690 chorych z dwóch badań.

Wyniki. Po medianie czasu obserwacji 68 miesięcy udział 5-letnich przeżyć bez progresji wyniósł 91,1% w grupie leczonej z udziałem egzemestanu oraz 87,3% w grupie leczonej z udziałem tamoksyfenu (współczynnik ryzyka nawrotu choroby, drugiego inwazyjnego raka lub zgonu 0,72; 95% przedział ufności [CI] 0,60 do 0,85; p < 0,001). Udział 5-letnich przeżyć bez nawrotu wyniósł 92,8% w grupie leczonej z udziałem egzemestanu w porównaniu z 88,8% w grupie leczonej z udziałem tamoksyfenu (współczynnik ryzyka nawrotu 0,66; 95% CI 0,55 do 0,80; p < 0,001). Po wystąpieniu 194 zgonów (4,1% chorych) czas całkowitego przeżycia nie różnił się znamiennie pomiędzy grupami (współczynnik ryzyka zgonu w grupie leczonej z udziałem egzemestanu 1,14; 95% CI 0,86 do 1,51; p = 0,37). Udział wybranych działań niepożądanych 3. lub 4. stopnia wyniósł 30,6% wśród leczonych z udziałem egzemestanu oraz 29,4% wśród leczonych z udziałem tamoksyfenu, ich profil był podobny do obserwowanych wśród chorych po menopauzie.

Wnioski. Uzupełniające leczenie egzemestanem w połączeniu z blokadą jajników znamiennie zmniejszyło udział nawrotów u chorych na raka piersi z obecnością receptorów hormonalnych przed menopauzą w porównaniu z leczeniem tamoksyfenem w połączeniu z blokadą jajników.

Body-mass index and risk of 22 specific cancers: a population-based cohort study of 5,24 million UK adults

Bhaskaran K, Douglas I, Forbes H i wsp.
Lancet 2014; 384: 755–765

Wysoki indeks masy ciała (BMI) predysponuje do szeregu nowotworów, ale systematyczne badania na szeroką skalę oraz szczegółowa charakterystyka uwzględniająca inne czynniki ryzyka najczęstszych nowotworów nie zostały dotychczas przeprowadzone.

Metody. Na podstawie danych z *Clinical Practice Research Datalink* połączonych z BMI opracowano modele Coxa do oceny zależności pomiędzy BMI a 22 najczęstszymi nowotworami, uwzględniając inne potencjalne czynniki. Stosowano modele liniowe, uwzględniono płeć, stan menopauzalny, palenie tytoniu, wiek; obliczono wyniki w populacji.

Wyniki. Wśród danych 5,24 milionów chorych odnaleziono 166 955 nowotworów ocenianych w analizie. BMI wiązało się z 17 spośród 22 ocenianych nowotworów, ale wyniki różniły się znacznie w zależności od rodzaju nowotworu. Wzrost BMI o każde 5 kg/m^2 wiązał się prawie liniowo z występowaniem nowotworów trzonu macicy (współczynnik ryzyka [HR] 1,62, 99% CI 1,56–1,69; p < 0,0001), pęcherzyka żółciowego (1,31, 1,12–1,52; p < 0,0001), nerki (1,25, 1,17–1,33; p < 0,0001), szyjki macicy (1,10, 1,03–1,17; p = 0,00035), tarczycy (1,09, 1,00–1,19; p = 0,0088) oraz białaczki (1,09, 1,05–1,13; p ≤ 0,0001). Wysoki BMI był związany z nowotworami wątroby (1,19, 1,12–1,27), okrężnicy (1,10, 1,07–1,13), jajnika (1,09, 1,04–1,14), rakami piersi po menopauzie (1,05, 1,03–1,07) oraz z ogółem nowotworów (wszystkie p < 0,0001), ale te wyniki różniły się w zależności od BMI lub cech indywidualnych. Oszacowano odwrotną zależność pomiędzy ryzykiem zachorowania na raka gruczołu krokowego i raka piersi przed menopauzą, zarówno w ogólnej populacji (rak gruczołu krokowego 0,98, 0,95–1,00; rak piersi przed menopauzą 0,89, 0,86–0,92), jak i u osób, które nigdy nie paliły (rak gruczołu krokowego 0,96, 0,93–0,99; rak piersi przed menopauzą 0,89, 0,85–0,94). Nie obserwowano tej zależności dla raka płuca i raka jamy ustnej u nigdy niepalących (rak płuca 0,99, 0,93–1,05; rak jamy ustnej 1,07, 0,91–1,26), zależność była odwrotna dla obecnych i byłych palaczy, prawdopodobnie z powodu wpływu liczby wypalonych papierosów. 41% raków macicy i > 10% raków pęcherzyka żółciowego, nerki, wątroby i okrężnicy może być związane ze wzrostem masy ciała. Oszacowano, że wzrost BMI o 1 kg/m^2 w populacji wiązałby się z rozwojem 3790 dodatkowych nowotworów rocznie w Wielkiej Brytanii (jednego z 10 nowotworów związanych z BMI).

Wnioski. BMI wiąże się z ryzykiem zachorowania na nowotwory, znamiennym na poziomie populacji. Różnorodność wyników wskazuje na wpływ różnych mechanizmów w poszczególnych nowotworach w różnych podgrupach chorych.

Ramucirumab plus docetaxel versus placebo plus docetaxel for second-line treatment of stage IV non-small-cell lung cancer after disease progression on platinum-based therapy (REVEL): a multicentre, double-blind, randomised phase 3 trial

Garon E, Ciuleanu TE, Arrieta O i wsp.
Lancet 2014; 384: 665–673

Ramucyrumab jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym IgG1, które łączy się z zewnątrzbłonową domeną VEGFR-2. Oceniono skuteczność i bezpieczeństwo docetakselu w połączeniu z ramucyrumabem lub placebo w 2. li-

nii leczenia (po leczeniu z udziałem pochodnych platyny) chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca (NSCLC) w IV stopniu zaawansowania.

Metody. Do podwójnie zaślepionego wieloośrodkowego randomizowanego badania III fazy (REVEL) włączano chorych na płaskonabłonkowego lub niepłaskonabłonkowego NSCLC z progresją po 1. linii chemioterapii zawierającej pochodne platyny. Chorych przydzielano losowo w stosunku 1:1 (poprzez centralny interaktywny system odpowiedzi głosowych [IVRS]) i stratyfikowano wg płci, regionu, stanu ogólnego oraz wcześniejszego leczenia podtrzymującego (tak *vs* nie) do leczenia docetakselem 75 mg/m^2 w połączeniu z ramucyrumabem (10 mg/kg) lub placebo w 1. dniu 21-dniowego cyklu. Leczenie prowadzono do progresji, nieakceptowalnej toksyczności, wyłączenia z badania lub zgonu. Pierwotnym punktem końcowej oceny był czas całkowitego przeżycia wszystkich chorych przydzielonych do leczenia. Niepożądane działania oceniano zależnie od stosowanego leczenia. Badanie zarejestrowano w *ClinicalTrials.gov* pod numerem NCT01168973.

Wyniki. Od 3 grudnia 2010 do 24 stycznia 2013 roku do leczenia przydzielono losowo 1 253 spośród 1 825 chorych poddanych wstępnej ocenie. Mediana czasu całkowitego przeżycia wyniosła 10,5 miesiąca (IQR 5,1–21,2) wśród 628 chorych przydzielonych do leczenia ramucyrumabem w połączeniu z docetakselem oraz 9,1 miesiąca (4,2–18,0) wśród 625 chorych otrzymujących placebo z docetakselem (współczynnik ryzyka 0,86, 95% CI 0,75–0,98; p = 0,023). Mediana czasu do progresji wyniosła 4,5 miesiąca (IQR 2,3–8,3) w grupie leczonej ramucyrumabem w porównaniu z 3,0 miesiącami (1,4–6,9) w grupie kontrolnej (0,76, 0,68–0,86; p < 0,0001). Niepożądane działania wymagające leczenia stwierdzono u 613 spośród 627 chorych (98%) wśród leczonych ramucyrumabem oraz u 594 spośród 618 chorych (95%) w grupie kontrolnej. Najczęstszym działanie niepożądanych w stopniu ≥ 3 była neutropenia (306 chorych [49%] w grupie leczonej ramucyrumabem *vs* 246 [40%] w grupie kontrolnej), gorączka neutropeniczna (100 [16%] *vs* 62 [10%]), zmęczenie (88 [14%] *vs* 65 [10%]), leukopenia (86 [14%] *vs* 77 [12%]) oraz nadciśnienie tętnicze (35 [6%] *vs* 13 [2%]). Liczba zgonów z powodu niepożądanych działań leczenia (31 [5%] *vs* 35 [6%]) oraz krwotoków płucnych w stopniu ≥ 3 (8 [1%] *vs* 8 [1%]) nie różniła się pomiędzy grupami. Toksyczność była dość dobrze tolerowana przy odpowiednim obniżeniu dawki oraz stosowaniu leczenia objawowego.

Wnioski. Ramucyrumab w połączeniu z docetakselem w 2. linii leczenia wydłuża czas przeżycia chorych na NSCLC w IV stopnia zaawansowania.

Sorafenib in radioactive iodine-refractory, locally advanced or metastatic differentiated thyroid cancer: a randomised, double-blind, phase 3 trial

Brose MS, Nutting CM, Jarzab B i wsp.
Lancet 2014; 384: 319–328

Rokowanie chorych na opornego na leczenie radioaktywnym jodem (131I) zaawansowanego lub rozsianego zróżnicowanego raka tarczycy jest złe z powodu braku skutecznych sposobów leczenia. W niniejszym badaniu oceniono skuteczność i bezpieczeństwo doustnego sorafenibu w tej grupie chorych.

Metody. W wieloośrodkowym podwójnie zaślepionym, kontrolowanym placebo badaniu III fazy (DECISION) oceniano sorafenib (400 mg doustnie 2 razy dziennie) u chorych na opornego na leczenie radioaktywnym jodem miejscowo zaawansowanego lub rozsianego zróżnicowanego raka tarczycy z progresją do 14 miesięcy przed włączeniem do badania. W 77 ośrodkach w 18 krajach do badania włączano chorych powyżej 18. roku życia z przynajmniej jedną mierzalną zmianą w badaniu TK lub NMR wg *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors* (RECIST), w stanie sprawności 0–2 wg *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG), z dobrą funkcją szpiku kostnego, wątroby, nerek oraz ze stężeniem TSH < 0,5 mIU/L. Interaktywny system odpowiedzi głosowych wykorzystywano do losowego przydziału chorych w stosunku 1:1 do leczenia sorafenibem lub placebo. Chorzy, badacze i sponsorzy byli zaślepieni co do stosowanego leczenia. Pierwotnym punktem końcowej oceny był czas do progresji oceniany co 8 tygodni przez centralny niezależny zespół. Analizę przeprowadzono zgodnie z intencją leczenia. Chorzy z grupy kontrolnej po progresji choroby mogli otrzymać leczenie sorafenibem (*cross over, open-label*). Oceniano mutację *BRAF* i *RAS* w archiwalnych wycinkach z guza, a tyreoglobulinę w surowicy na początku leczenia i podczas każdej wizyty. Badanie zarejestrowano w *ClinicalTrials.gov* pod numerem NCT00984282 oraz w *EU Clinical Trials Register* pod numerem *EudraCT* 2009-012007-25.

Wyniki. Chorych przydzielano losowo w stosunku 1:1 do sorafenibu lub placebo. W grupie zgodnej z intencją leczenia było 417 chorych (207 w grupie leczonej sorafenibem oraz 210 w grupie placebo), a w grupie oceniającej bezpieczeństwo 416 chorych (207 w grupie leczonej sorafenibem oraz 209 w grupie placebo). Mediana czasu do progresji była znamiennie dłuższa w grupie leczonej sorafenibem (10,8 miesięcy) w porównaniu z placebo (5,8 miesiąca; współczynnik ryzyka [HR] 0,59, 95% CI 0,45–0,76; p < 0,0001). Czas do progresji był dłuższy we wszystkich podgrupach (na pod-

stawie parametrów klinicznych i markerów genetycznych), niezależnie od stanu mutacji. Niepożądane działania leczenia wystąpiły u 204 spośród 207 chorych (98,6%) leczonych sorafenibem w zaślepionej fazie badania oraz u 183 spośród 209 chorych (87,6%) otrzymujących placebo. Większość działań niepożądanych wystąpiła w 1. lub 2. stopniu nasilenia. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi były: zespół ręka-stopa (76,3%), biegunka (68,6%), alopecja (67,1%) oraz wysypka lub złuszczanie skóry (50,2%).

Wnioski. Sorafenib znamiennie wydłużał czas do progresji w porównaniu z placebo u chorych na opornego na leczenie radioaktywnym jodem, zróżnicowanego raka tarczycy z progresją. Działania niepożądane były charakterystyczne dla profilu toksyczności sorafenibu. Wyniki niniejszego badania wskazują, że sorafenib stanowi nową opcję leczenia chorych na opornego na leczenie radioaktywnym jodem, zróżnicowanego raka tarczycy z progresją.

Adjuvant zoledronic acid in patients with early breast cancer: final efficacy analysis of the AZURE (BIG 01/04) randomised open-label phase 3 trial

Coleman R, Cameron D, Dodwell D i wsp.
Lancet Oncol 2014; 15: 997–1006

Rola uzupełniającego leczenia bisfosfonianami u chorych na wczesnego raka piersi nie jest jasna. Przeprowadzono duże badanie z randomizacją w celu oceny wpływu uzupełniającego leczenia kwasem zoledronowym na czas do progresji (DFS) u chorych na wczesnego raka piersi wysokiego ryzyka.

Metody. W otwartym międzynarodowym wieloośrodkowym kontrolowanym badaniu III fazy AZURE kobiety (w wieku ≥ 18 lat) chore na raka piersi w II lub III stopniu zaawansowania przydzielano losowo (1:1) przy użyciu centralnego, automatycznego, 24-godzinnego, telefonicznego, przetwarzanego komputerowo systemu minimizacji (stratyfikacja zależnie od liczby przerzutów do pachowych węzłów chłonnych, wielkości guza, stanu receptorów estrogenowych, rodzaju i czasu rozpoczęcia lecenia systemowego, stanu menopauzalnego, stosowania statyn oraz ośrodka) do standardowego systemowego leczenia uzupełniającego (grupa kontrolna) lub do 4 mg kwasu zoledronowego, podawanego dożylnie 6 razy co 3–4 tygodnie, a następnie 8 razy co 3 miesiące i 5 razy co 6 miesięcy — łącznie 5 lat leczenia. Pierwotnym punktem końcowej oceny był czas do progresji (DFS). Dodatkowymi punktami końcowej oceny były: czas do rozwoju inwazyjnego raka (IDFS), czas całkowitego przeżycia, czas do wystąpienia przerzutów do kości, czas do rozsiewu oraz analiza podgrup określonych podczas randomizacji. Wszystkie chore ukończyły zaplanowane leczenie. Wyniki końcowej analizy przeprowadzonej zgodnie z intencją leczenia (badania z pełną rekrutacją) przedstawiono po medianie czasu obserwacji 84 miesięcy (IQR 66–93). Końcowa analiza skuteczności została zaplanowana po wystąpieniu 940 zdarzeń związanych z DFS. Badanie zarejestrowano w *ClinicalTrials.gov* pod numerem NCT00072020.

Wyniki. Od 4 września 2003 do 16 lutego 2006 roku do badania włączono 3 360 kobiet ze 174 ośrodków z 7 krajów. Liczba zdarzeń związanych z DFS nie różniła się pomiędzy grupami: 493 w grupie kontrolnej oraz 473 w grupie leczonej kwasem zoledronowym (skorygowany współczynnik ryzyka [HR] 0,94, 95% CI 0,82–1,06; p = 0,30). IDFS (HR 0,93, 95% CI 0,82–1,05; p = 0,22). Czas całkowitego przeżycia (0,93, 0,81–1,08; p = 0,37) oraz czas do rozsiewu choroby (0,93, 0,81–1,07; p = 0,29) były podobne w obu grupach. Kwas zoledronowy zmniejszał rozwój przerzutów do kości, wydłużał zarówno czas do pierwszego zdarzenia (HR 0,78, 95% CI 0,63–0,96; p = 0,020), jak i do kolejnych w całym czasie obserwacji (0,81, 0,68–0,97; p = 0,022). Wpływ kwasu zoledronowego na DFS był niezależny od stanu receptorów estrogenowych. Kwas zoledronowy wydłużył IDFS tylko u chorych, które były 5 lat po menopauzie w chwili włączenia do badania (n = 1041; HR 0,77, 95% CI 0,63–0,96), ale nie w pozostałych grupach (przed menopauzą, w okresie okołomenopauzalnym lub o nieznanym stanie menopauzy; n = 2318; HR 1,03, 95% CI 0,89–1,20). Odnotowano 33 podejrzenia martwicy żuchwy, w tym 26 potwierdzonych przez centralną komisję, wszystkie w grupie leczonej kwasem zoledronowym (1,7%, 95% CI 1,0–2,4).

Wnioski. Wyniki niniejszego badania sugerują brak jednoznacznej korzyści z dołączenia kwasu zoledronowego do standardowego leczenia uzupełniającego wszystkich chorych na wczesnego raka piersi. Kwas zoledronowy zmniejszył natomiast rozwój przerzutów do kości, a u kobiet po menopauzie poprawił wyniki leczenia.

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