VIA MEDICA

NOWOTWORY Journal of Oncology
2016, volume 66, number 3, 268–274
DOI: 10.5603/NJO.2016.0048
© Polskie Towarzystwo Onkologiczne
ISSN 0029–540X
www.nowotwory.viamedica.pl

Anastrozole versus tamoxifen in postmenopausal women with ductal carcinoma in situ undergoing lumpectomy plus radiotherapy (NSABPB-35): a randomised, double-blind, phase 3 clinical trial

Margolese RG, Cecchini RS, Julian TB i wsp.
Lancet 2016; 387: 849–856

Leczenie przedinwazyjnego przewodowego raka piersi obejmuje zabieg operacyjny, uzupełniającą radioterapię oraz hormonoterapię, najczęściej z zastosowaniem tamoksyfenu. Ze względu na prawdopodobną wyższą kliniczną skuteczność oraz korzystniejszy profil bezpieczeństwa inhibitorów aromatazy przeprowadzono badanie porównujące anastrozol z tamoksyfenem w grupie chorych na przedinwazyjnego przewodowego raka piersi po menopauzie, poddanych zabiegowi oszczędzającemu pierś i radioterapii.
Metody. Podwójnie zaślepione badanie III fazy NSABP B-35 (*National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project*) przeprowadzono w 333 ośrodkach członkowskich w USA i Kanadzie. Chore na hormonowrażliwego, przedinwazyjnego przewodowego raka piersi po menopauzie, poddane radykalnej mikroskopowo lumpektomii i napromienianiu piersi, przydzielano losowo (w stosunku 1:1) do 5-letniego leczenia tamoksyfenem (20 mg/d doustnie, z placebo odpowiadającym anastrazolowi) lub anastrozolem (1 mg/d doustnie, z placebo odpowiadającym tamoksyfenowi). Chore stratyfikowano względem wieku (< 60 *vs* ≥ 60 lat). Pierwotnym punktem końcowym był czas wolny od choroby, mierzony od randomizacji do każdego zdarzenia związanego z rakiem piersi (nawrót miejscowy, regionalny lub odległy, a także przedinwazyjny lub inwazyjny rak drugiej piersi), analizowany w populacji zgodnej z intencją leczenia.
Wyniki. Od 1 stycznia 2003 do 15 czerwca 2006 roku 3104 chore spełniające kryteria włączenia przydzielono losowo do 2 ramion badania (1552 do tamoksyfenu i 1552 do anastrozolu). Do 28 lutego 2015 roku, po medianie czasu obserwacji 9 lat (IQR 8,2–10,0), zebrano dane dotyczące przeżycia 3083 chorych, a dane dotyczące pozostałych punktów końcowych — dla 3077 chorych. Odnotowano 212 zdarzeń związanych z rakiem piersi: 122 w grupie otrzymującej tamoksyfen i 90 w grupie otrzymującej anastrozol (HR 0,73 [95% CI 0,56–0,96], p = 0,0234). Znaleziono znamienny związek pomiędzy czasem leczenia a jego skutecznością (p = 0,0410) oraz znamienny związek pomiędzy rodzajem stosowanej hormonoterapii a wiekiem chorych (p = 0,0379): anastrozol był skuteczniejszy w grupie chorych poniżej 60 r.ż. Grupy nie różniły się pod względem działań niepożądanych hormonoterapii, z wyjątkiem powikłań zakrzepowo-zatorowych, które występowały częściej w grupie otrzymującej tamoksyfen (17 przypadków w stopniu ≥ 4) w porównaniu z chorymi otrzymującymi anastrozol (4 przypadki w stopniu ≥ 4).
Wnioski. Zastosowanie anastrozolu u chorych na przedinwazyjnego przewodowego raka piersi po menopauzie wiązało się ze znamiennym wydłużeniem czasu wolnego od nawrotu raka piersi w porównaniu z leczeniem tamoksyfenem, głównie w grupie chorych < 60 r.ż.

Patient-reported outcomes with anastrozole versus tamoxifen for postmenopausal patients with ductal carcinoma in situ treated with lumpectomy plus radiotherapy (NSABPB-35): a randomised, double-blind, phase 3 clinical trial

Ganz PA, Cecchini RS, Julian TB i wsp.
Lancet 2016; 387: 857–866

W badaniu NSABPB-35 porównano skuteczność 5-letniego leczenia anastrozolem i tamoksyfenem chorych na przedinwazyjnego przewodowego raka piersi po menopauzie. Przedstawiono wpływ obu leków na jakość życia oraz występujące objawy.
Metody. Badanie przeprowadzono w 333 ośrodkach Ameryki Północnej. Chore na hormonowrażliwego, przedinwazyjnego raka piersi po menopauzie, poddane radykalnej mikroskopowo lumpektomii i napromienianiu piersi, przydzielano losowo do 5-letniego leczenia tamoksyfenem (20 mg/d) lub anastrozolem (1 mg/d). Chore stratyfikowano względem wieku (< 60 r.ż. *vs* ≥ 60 r.ż.). Chore wypełniały kwestionariusze jakości życia w chwili włączania do badania, a następnie co 6 miesięcy przez 6 lat. Pierwotnym punktem końcowym były wyniki skali zdrowia fizycznego (SF-12) i psychicznego oraz objawy naczynioruchowe oceniane według skali BCPT. Wtórnymi punktami końcowymi były objawy ze strony dróg rodnych oraz ocena aktywności seksualnej. Dodatkowo odnotowywano: bóle mięśniowo-szkieletowe, objawy ze strony pęcherza moczowego, objawy ginekologiczne, funkcje poznawcze, wahania masy ciała, witalność i zaburzenia depresyjne. Analizę przeprowadzono w populacji zgodnej z intencją leczenia, uwzględniając chore, które wypełniły kwestionariusz w chwili włączania do badania i przynajmniej raz w okresie obserwacji.

Wyniki. Od 6 stycznia 2003 do 15 czerwca 2006 roku do badania włączono 3104 chore, spośród których 1193 uczestniczyło w części badania dotyczącej jakości życia: 601 przydzielono losowo do tamoksyfenu, a 592 — do anastrozolu. W ciągu 5 lat nie wykazano różnicy pomiędzy grupami w ocenie zdrowia fizycznego (średnia punktacja 46,72 w grupie otrzymującej tamoksyfen i 45,85 w grupie otrzymującej anastrozol; p = 0,20), zdrowia psychicznego (52,38 *vs* 51,48; p = 0,38), witalności i zmęczenia (58,34 *vs* 57,54; p = 0,86), depresji (6,19 *vs* 6,39; p = 0,46). W grupie chorych otrzymujących tamoksyfen znamiennie silniej były wyrażone objawy naczynioruchowe (1,33 *vs* 1,17; p = 0,011), nietrzymanie moczu (0,96 *vs* 0,80; p = 0,0002) i objawy ginekologiczne (0,29 *vs* 0,18; p < 0,0001). W grupie chorych otrzymujących anastrozol znamiennie bardziej nasilone były bóle mięśniowo-szkieletowe (1,50 *vs* 1,72; p = 0,0006) i objawy ze strony dróg rodnych (0,76 *vs* 0,86; p = 0,035). Nie wykazano różnic w zakresie funkcji seksualnych w zależności od otrzymywanego leczenia (43,65 *vs* 45,29; p = 0,56). Objawy naczynioruchowe (średnia punktacja 1,45 dla chorych < 60 r.ż. *vs* 0,65 dla chorych ≥ 60 r.ż.; p = 0,0006), ze strony dróg rodnych (0,98 *vs* 0,65; p < 0,0001), wahania masy ciała (1,32 *vs* 1,02; p < < 0,0001) i objawy ginekologiczne (0,26 *vs* 0,22; p = 0,014) były znamiennie silniej wyrażone u młodszych chorych.

Wnioski. Przy zbliżonej skuteczności tamoksyfenu i anastrozolu w grupie chorych > 60 lat podejmowanie decyzji terapeutycznych powinno uwzględniać ryzyko poważnych skutków zdrowotnych i objawów niepożądanych związanych z każdym z leków. Dla chorych < 60 lat decyzje terapeutyczne mogą być oparte o dane dotyczące skuteczności (z przewagą anastrozolu), jednak w przypadkach nasilonych działań niepożądanych anastrozolu właściwą alternatywą wydaje się zamiana na tamoksyfen.

Anastrozole versus tamoxifen for the prevention of locoregional and contralateral breast cancer in postmenopausal women with locally excised ductal carcinoma in situ (IBIS-IIDCIS): a double--blind, randomised controlled trial

Forbes JF, Sestak I, Howell A i wsp.
Lancet 2016; 387: 866–873

Inhibitory aromatazy trzeciej generacji wykazują wyższą skuteczność w zmniejszaniu ryzyka nawrotu u chorych na hormonowrażliwego raka piersi po menopauzie w porównaniu z tamoksyfenem. Nie potwierdzono, czy anastrozol jest skuteczniejszy od tamoksyfenu w grupie chorych na hormonowrażliwego, przedinwazyjnego raka przewodowego (DCIS). Porównano skuteczność anastrozolu i tamoksyfenu w grupie chorych na hormonowrażliwego DCIS po menopauzie.

Metody. Do wieloośrodkowego, podwójnie zaślepionego badania z placebo w grupie kontrolnej włączono chore na hormonowrażliwego DCIS, poddane oszczędzającemu zabiegowi operacyjnemu. Chore spełniające kryteria włączenia przydzielano losowo w stosunku 1:1, metodą centralnej alokacji komputerowej, do podawanych codziennie doustnie przez 5 lat 1 mg anastrozolu lub 20 mg tamoksyfenu. Przydział losowy stratyfikowano względem głównego ośrodka i wykonano metodą blokową (liczebność bloku równa 6, 8 lub 10). Pierwotnym punktem końcowym były wszystkie rodzaje nawrotów, z uwzględnieniem nawrotów DCIS i nowych zmian w drugiej piersi. Wszystkie analizy przeprowadzono zgodnie ze zmodyfikowaną intencją leczenia (uwzględniając wszystkie chore przydzielone losowo, które nie wycofały zgody na wykorzystanie ich danych).

Wyniki. Od 3 marca 2003 do 8 lutego 2012 roku 2980 chorych w 236 ośrodkach w 14 krajach przydzielono losowo do anastrozolu (1449 chorych) lub tamoksyfenu (1489). Mediana czasu obserwacji wyniosła 7,2 roku (IQR 5,6–8,9). Odnotowano 144 nawroty raka piersi. Nie wykazano znamiennej różnicy w całkowitej liczbie nawrotów (67 nawrotów w grupie chorych otrzymujących anastrozol *vs* 77 w grupie otrzymujących tamoksyfen; HR 0,89 [95% CI 0,64–1,23]). Potwierdzono, że anastrozol nie jest mniej skuteczny od tamoksyfenu (górna granica 95% CI < 1,25), ale również nie jest bardziej skuteczny (p = 0,49). Odnotowano 69 zgonów (33 w grupie otrzymującej anastrozol *vs* 36 w grupie otrzymującej tamoksyfen; HR 0,93 [95% CI 0,58–1,50], p = 0,78), przy czym żadna z przyczyn zgonów nie występowała częściej w żadnej z ocenianych grup. Liczby chorych zgłaszających działania niepożądane były różne w obu grupach: 1323 chorych (91%) w grupie leczonej anastrozolem i 1379 (93%) w grupie leczonej tamoksyfenem. Profile działań niepożądanych obu leków były różne. Wyższy udział złamań, zdarzeń mięśniowo-szkieletowych, hipercholesterolemii i udarów odnotowano wśród leczonych anastrozolem, natomiast wyższy udział skurczów mięśni, objawów i nowotworów ginekologicznych, a także objawów naczynioruchowych i epizodów zakrzepicy żył głębokich — wśród leczonych tamoksyfenem.

Wnioski. Nie wykazano znamiennej różnicy w skuteczności obu leków. Anastrozol stanowi alternatywę dla tamoksifenu w hormonoterapii chorych na hormonowrażliwego DCIS po menopauzie i może okazać się szczególnie wskazany w przypadku przeciwwskazań do stosowania tamoksyfenu. Do pełnej analizy skuteczności wymagany jest jednak dłuższy okres obserwacji.

Nanoliposomal irinotecan with fluorouracil and folinic acid in metastatic pancreatic cancer after previous gemcitabine-based therapy (NAPOLI-1): a global, randomised, open-label, phase 3 trial

Wang-Gillam A, Bodoky G, Dean A i wsp.
Lancet 2016; 387: 545–557

W badaniu II fazy wykazano aktywność nanoliposomalnego irynotekanu u chorych na rozsianego przewodowego gruczolakoraka trzustki, uprzednio otrzymujących schematy z udziałem gemcytabiny. W badaniu III fazy oceniono skuteczność nanoliposomalnego irynotekanu w monoterapii lub w skojarzeniu z fluorouracylem i kwasem foliowym.

Metody. Badanie III fazy z losowym doborem chorych przeprowadzono w 76 ośrodkach w 14 krajach. Chorych na uogólnionego przewodowego gruczolakoraka trzustki uprzednio leczonych schematami z udziałem gemcytabiny przydzielono losowo (1:1) do nanoliposomalnego irynotekanu w monoterapii (120 mg/m^2 co 3 tygodnie, ekwiwalent 100 mg/m^2 irynotekanu) lub do fluorouracylu w skojarzeniu z kwasem foliowym. W czasie badania zaprojektowano dodatkowo trzecie ramię (1:1:1), w którym stosowano nanoliposomalny irynotekan (80 mg/m^2, ekwiwalent 70 mg/m^2 irynotekanu) w skojarzeniu z fluorouracylem i kwasem foliowym, podawanymi co 2 tygodnie. Przydział losowy stratyfikowano względem wyjściowego stężenia albuminy, stanu ogólnego ocenianego w skali Karnofskiego i pochodzenia etnicznego. Leczenie kontynuowano do progresji lub wystąpienia nieakceptowalnych działań niepożądanych. Pierwotnym punktem końcowym był czas całkowitego przeżycia, oceniony w populacji zgodnej z intencją leczenia. Pierwotną analizę zaplanowano po wystąpieniu 305 zdarzeń. Bezpieczeństwo leczenia oceniono u wszystkich chorych, którzy otrzymali badany lek.

Wyniki. Od 11 stycznia 2012 do 11 września 2013 roku 417 chorych przydzielono losowo do nanoliposomalnego irynotekanu w skojarzeniu z fluorouracylem i kwasem foliowym (n = 117), nanoliposomalnego irynotekanu (n = 151) lub fluorouracylu z kwasem foliowym (n = 149). Po odnotowaniu 313 zdarzeń mediana czasu całkowitego przeżycia w grupie chorych otrzymujących nanoliposomalny irynotekan w skojarzeniu z fluorouracylem i kwasem foliowym wyniosła 6,1 miesiąca (95% CI 4,8–8,9) *vs* 4,2 miesiąca (3,3–5,3) w grupie otrzymującej fluorouracyl z kwasem foliowym (iloraz ryzyka 0,67, 95% CI 0,49–0,92; p = 0,012). Nie wykazano różnic w medianie czasu całkowitego przeżycia wśród chorych otrzymujących nanoliposomalny irynotekan w porównaniu z otrzymującymi fluorouracyl z kwasem foliowym (4,9 miesiąca [4,2–5,6] *vs* 4,2 miesiąca [3,6–4,9]; 0,99, 0,77–1,28; p = 0,94). Działania niepożądane w 3. i 4. stopniu nasilenia występowały najczęściej w grupie chorych otrzymujących nanoliposomalny irynotekan z fluorouracylem i kwasem foliowym. Należały do nich: neutropenia (32 [27%]), biegunka (15 [13%]), wymioty (13 [11%]) i zmęczenie (16 [14%]).

Wnioski. Zastosowanie nanoliposomalnego irynotekanu w skojarzeniu z fluorouracylem i kwasem foliowym wydłuża czas przeżycia chorych na rozsianego przewodowego gruczolakoraka trzustki, którzy wcześniej otrzymali schematy zawierające gemcytabinę, przy akceptowalnym profilu toksyczności.

Wide versus narrow excision margins for high--risk, primary cutaneous melanomas: long-term follow-up of survival in a randomised trial

Hayes AJ, Maynard L, Coombes G i wsp.
Lancet Oncol 2016; 2: 184–192

Szerokość marginesu wycięcia chirurgicznego w czerniakach skóry o grubości powyżej 2 mm jest przedmiotem kontrowersji. Po medianie czasu obserwacji równej 5 lat opublikowano wyniki badania z losowym doborem chorych, w którym wykazano wyższy udział nawrotów miejscowo--regionalnych wśród chorych po wycięciu czerniaka o grubości > 2 mm z wąskim marginesem (1 cm) w porównaniu z wycięciem z szerokim marginesem (3 cm), nie wykazano natomiast znamiennej różnicy w czasie całkowitego przeżycia pomiędzy grupami. Przedstawiono wyniki analizy przeżycia po dłuższej obserwacji.

Metody. Badanie z losowym doborem chorych przeprowadzono w 59 ośrodkach (57 w Wielkiej Brytanii, 1 w Polsce, 1 w Południowej Afryce). Chorych z jednoogniskowym czerniakiem skóry tułowia lub kończyn (z wyłączeniem dłoni i podeszw stóp) o grubości powyżej 2 mm w skali Breslowa przydzielano losowo (1:1) do poszerzenia marginesu chirurgicznego po pierwotnym zabiegu o 1 cm lub o 3 cm. Przydział losowy był stratyfikowany względem ośrodka i zasięgu pierwotnego zabiegu. Punktami końcowymi analizy były czas całkowitego przeżycia i czas przeżycia związany z czerniakiem. Analizę przeprowadzono w grupie zgodnej z intencją leczenia.

Wyniki. Od 16 grudnia 1992 do 22 maja 2001 roku 900 chorych przydzielono losowo do zabiegu operacyjnego: 453 do zabiegu z marginesem 1 cm i 447 do zabiegu z marginesem 3 cm. Po medianie czasu obserwacji 8,8 roku (106 miesięcy [IQR 76–135]) wystąpiły 494 zgony, w tym 359 związanych z czerniakiem. W grupie z marginesem 1 cm stwierdzono 194 zgony związane z czerniakiem w porównaniu ze 165 zgonami w grupie chorych z marginesem 3 cm (nieskorygowany współczynnik ryzyka [HR] 1,24 [95% CI 1,01–1,53]; p = 0,041). Całkowita liczba zgonów była wyższa w grupie z jednocentymetrowym w porównaniu z trzycentymetrowym marginesem (253 *vs* 241), ale różnica nie była znamienna (nieskorygowany HR 1,14 [95% CI 0,96–1,36]; p = 0,14). Powikłania chirurgiczne wystąpiły u 35 chorych (8%) w grupie z marginesem 1 cm i u 65 (15%) z marginesem 3 cm.

Wnioski. Jednocentymetrowy margines wycięcia jest niewystarczający w czerniakach skóry tułowia lub kończyn o grubości powyżej 2 mm w skali Breslowa. Obecne wytyczne zalecają margines 2 cm dla czerniaków o grubości powyżej 2 mm, ale tylko 1 cm dla czerniaków o mniejszej grubości. Adekwatność jednocentymetrowego marginesu dla czerniaków o mniejszej grubości, z niekorzystnymi cechami rokowniczymi, należy ocenić w badaniach klinicznych z losowym doborem chorych.

Addition of docetaxel or bisphosphonates to standard of care in men with localised or metastatic, hormone-sensitive prostate cancer: a systematic review and meta-analyses of aggregate data

Vale CL, Burdett S, Rydzewska LH i wsp.
Lancet Oncol 2016; 2: 243–256

Opublikowano wyniki badań z randomizacją, w których oceniano skojarzenie docetakselu lub bisfosfonianów ze standardowym leczeniem (hormonoterapia) u chorych na hormonowrażliwego raka gruczołu krokowego. Przeprowadzono systematyczny przegląd dostępnych badań oraz adaptacyjną metaanalizę.

Metody. Wykorzystano dane z baz *MEDLINE, Embase, LILACS*, rejestru *Cochrane Central Register of Controlled Trials*, doniesień konferencyjnych, artykułów przeglądowych, referencyjnych list publikacji dotyczących badań klinicznych (opublikowanych, nieopublikowanych i trwających) i porównano standardowe leczenie w skojarzeniu lub bez skojarzenia z docetakselem oraz standardowe leczenie w skojarzeniu lub bez skojarzenia z bisfosfonianami u chorych na hormonowrażliwego, miejscowo zaawansowanego lub rozsianego raka gruczołu krokowego o wysokim ryzyku. Dla niepowodzenia każdego z badań uwzględniono współczynniki ryzyka (HR) wpływu docetakselu lub bisfosfonianów na czas całkowitego przeżycia (czas od przydziału losowego do zgonu) oraz czas wolny od niepowodzenia (czas od przydziału losowego od biochemicznej lub klinicznej wznowy albo zgonu). Współczynniki ryzyka porównano w modelu efektu stałego (Mantel-Haenzsel).

Wyniki. Do analizy włączono 5 spełniających kryteria badań klinicznych z randomizacją, w których oceniano efekt docetakselu u chorych na rozsianego raka gruczołu krokowego. Wyniki 3 badań CHAARTED, GETUG-15, STAMPEDE (2992 spośród 3206 chorych poddanych przydziałowi losowemu [93%]) wykazały, że dodanie docetakselu do standardowego leczenia wydłuża czas przeżycia. Współczynnik ryzyka 0,77 (95% CI 0,68–0,87; p < 0,0001) przekłada się na poprawę udziału 4-letnich przeżyć o 9% (95% CI 5–14). Skojarzenie docetakselu ze standardowym leczeniem wydłużyło także czas wolny od niepowodzenia (HR = 0,64; 0,58–0,70; p < 0,0001), co odpowiada obniżeniu 4-letniego udziału wznów o 16% (95% CI 12–19). Do analizy włączono 11 badań klinicznych, w których stosowano docetaksel u chorych na miejscowo zaawansowanego raka gruczołu krokowego. W wynikach analiz przeżycia w 3 badaniach: GETUG-12, RTOG 0521, STAMPEDE (2121 [53%] spośród 3978 chorych) nie wykazano korzyści ze skojarzenia standardowego leczenia z docetakselem (HR 0,87 [95% CI 0,69–1,09]; p = 0,218), natomiast w 4 badaniach: GETUG-12, RTOG 0521, STAMPEDE, TAX 3501 (2348 [59%] spośród 3978 chorych) wykazano, że dodanie docetakselu wydłużyło czas wolny od niepowodzenia (0,70 [0,61–0,81]; p < 0,0001), co przekłada się na obniżenie 4-letniego udziału niepowodzeń o 8% (5–10). Do analizy włączono 7 spełniających kryteria badań klinicznych z randomizacją, oceniających bisfosfoniany u chorych na rozsianego raka gruczołu krokowego. Wyniki analiz przeżycia 3 spośród tych 7 badań (2740 spośród 3109 chorych [88%]) wykazały poprawę przeżycia po dodaniu bisfosonianów do standardowego leczenia (0,88 [0,79–0,98]; p = 0,025), co przekłada się na 5-procentową poprawę udziału całkowitych przeżyć. Na ten rezultat wpłynął jednak dodatni wynik badania z klodronianem sodu. Nie wykazano natomiast korzyści z zastosowania kwasu zoledronowego (0,94 [0,83–1,07]; p = 0,323), co przekłada się na poprawę udziału całkowitych przeżyć o 2% (–3 do 7). Wyniki analiz przeżycia 4 (4079 spośród 6220 chorych [66%]) spośród 17 badań klinicznych oceniających zastosowanie bisfosfonianów u chorych na miejscowo zaawansowanego raka gruczołu krokowego nie potwierdziły korzyści klinicznej z dodania bisfosfonianów do standardowego leczenia (1,03 [0,89–1,18]; p = 0,724) lub ocenianego oddzielnie kwasu zoledronowego (0,98 [0,82–1,16]; p = 0,782). Nie przeprowadzono metaanalizy wpływu bisfosfonianów na czas wolny od niepowodzenia ze względu na znamienne różnice w określaniu tego punktu końcowego w ocenianych badaniach.

Wnioski. Standardem postępowania u dotychczas nieleczonych chorych na rozsianego hormonowrażliwego raka gruczołu krokowego powinno być skojarzenie hormonoterapii z docetakselem. Potrzeba dodatkowych danych na potwierdzenie klinicznej korzyści z zastosowania docetakselu u chorych na miejscowo zaawansowanego hormonowrażliwego raka gruczołu krokowego. Nie wykazano poprawy przeżycia po zastosowaniu kwasu zoledronowego u chorych na uogólnionego lub miejscowo zaawansowanego raka gruczołu krokowego, a potencjalna kliniczna korzyść związana z tym leczeniem jest prawdopodobnie niewielka.

5-year results of accelerated partial breast irradiation using sole interstitial multicatheter brachytherapy versus whole-breast irradiation with boost after breast-conserving surgery for low-risk invasive and in-situ carcinoma of the female breast: a randomised, phase 3, non-inferiority trial

Strnad V, Ott OJ, Hildebrandt G i wsp.
Lancet 2016; 387: 229–238

W badaniu III fazy typu *non-inferiority* przyspieszone napromienianie części piersi (APBI — *accelerated partial breast irradiation*) chorych na raka piersi w stopniu 0, I lub IIA po zabiegu oszczędzającym porównano z napromienianiem całej piersi. Przedstawiono wyniki 5-letniej obserwacji.

Metody. Badanie przeprowadzono w 16 szpitalach i centrach medycznych w 7 krajach w Europie. 1184 chore na naciekającego raka piersi niskiego ryzyka lub na DCIS (*ductal carcinoma in situ*) poddane zabiegowi oszczędzającemu przydzielano losowo do napromieniania całej piersi lub do APBI przy użyciu wielokateterowej brachyterapii. Pierwotnym punktem końcowej oceny był udział nawrotów miejscowych. Analizę przeprowadzono zgodnie z otrzymanym leczeniem. Badanie zarejestrowano w *ClinicalTrials.gov* pod numerem NCT00402519.

Wyniki. Od 20 kwietnia 2004 do 30 lipca 2009 roku 551 chorych poddano napromienianiu całej piersi z dodatkową dawką na lożę po usuniętym guzie, a 633 chore poddano APBI przy użyciu śródmiąższowej wielokateterowej brachyterapii. Po 5 latach obserwacji u 9 chorych po APBI i u 5 chorych po napromienianiu całej piersi wystąpiła wznowa miejscowa; skumulowany udział miejscowych nawrotów wyniósł 1,44% (95% CI 0,51–2,38) po APBI i 0,92% (0,12–1,73) po napromienianiu całej piersi (różnica 0,52%, 95% CI –0,72 do 1,75; p = 0,42). Nie wystąpiły późne działania niepożądane 4. stopnia. Udział 5-letniego ryzyka późnych odczynów skórnych 2–3 stopnia wyniósł 3,2% po APBI w porównaniu z 5,7% po napromienianiu całej piersi (p = 0,08), a ze strony tkanki podskórnej 7,6% w porównaniu z 6,3% (p = 0,53). Ryzyko poważnych (stopień 3.) zwłóknień po 5 latach wyniósł 0,2% po napromienianiu całej piersi i 0% po APBI (p = 0,46).

Wnioski. Różnica pomiędzy metodami leczenia była poniżej znamiennego marginesu 3 punktów procentowych. Uzupełniające APBI przy użyciu wielokateterowej brachyterapii po chirurgicznym zabiegu oszczędzającym u chorych na wczesnego raka piersi nie jest mniej skuteczne od uzupełniającego napromieniania całej piersi pod względem 5-letnich wyleczeń miejscowych, czasu wolnego od choroby i czasu całkowitego przeżycia.

Screen detection of ductal carcinoma in situ and subsequent incidence of invasive interval breast cancers: a retrospective population-based study

Duffy SW, Dibden A, Michalopoulos D i wsp.
Lancet Oncol 2016; 17: 109–114

Wartość wykrywania w badaniach przesiewowych oraz leczenia nienaciekającego przewodowego raka piersi (DCIS — *ductal carcinoma in situ*) jest przedmiotem kontrowersji. Obecnie nie jest jasne, czy rozpoznanie i leczenie DCIS może zapobiegać wystąpieniu w przyszłości naciekającego raka piersi. Postanowiono oszacować zależność pomiędzy wykrywaniem DCIS w badaniach przesiewowych a pojawieniem się interwałowego naciekającego raka piersi po właściwym badaniu przesiewowym.

Metody. Oceniono dane z 84 lokalnych jednostek prowadzących badania przesiewowe w 11 regionalnych ośrodkach *(Quality Assurance Reference Centres*) w Anglii, Walii Irlandii Północnej w ramach *National Health Service Breast Screening Programme*. Dane dotyczące rozpoznania DCIS zebrano dla kobiet w wieku 50–64 lat, które zostały zaproszone i zgłosiły się na przesiewową mammografię od 1 kwietnia 2003 do 31 marca 2007 roku (4 lata badań przesiewowych). Wystąpienie raków interwałowych 36 miesięcy po badaniach przesiewowych oceniano metodą regresji Poissona, stosując udział wykrytych w badaniach przesiewowych inwazyjnych raków interwałowych jako zmienną; częstości wykrycia DCIS były traktowane na początku jako zmienna ciągła, a następnie jako zmienna kategoryczna. Powtórzono tę analizę, uwzględniając poprawkę na zarówno małe, jak i wysokozłośliwe (3. stopień złośliwości) raki naciekające wykryte w badaniach przesiewowych.

Wyniki. Analizie poddano dane 5 243 658 kobiet oraz raków interwałowych, które wystąpiły w ciągu 36 miesięcy po przesiewowej mammografii. Średnia częstość DCIS wykrytych w badaniu przesiewowym wyniosła 1,60 na 1000 kobiet poddanych badaniom przesiewowym (mediana 1,50 [zakres jednostek 1,54–3,56] na 1000 kobiet). Stwierdzono znamienną ujemną zależność pomiędzy DCIS stwierdzonym w badaniu przesiewowym a udziałem naciekających raków interwałowych (współczynnik regresji Poissona –0,084 [95% CI -0,13 do -0,03]; p = 0,002). Dla 90% jednostek częstość wykrycia DCIS wynosiła od 1,00 do 2,22 na 1000 kobiet; w tych jednostkach, dla każdych 3 wykrytych w badaniach przesiewowych DCIS, w ciągu kolejnych 3 lat wystąpił o jeden mniej interwałowy rak naciekający. Ta zależność utrzymywała się po uwzględnieniu poprawki na liczbę małych i wysokozłośliwych raków naciekających wykrytych w badaniach przesiewowych.

Wnioski. Zależność pomiędzy DCIS wykrytym w badaniu przesiewowym a następnie wystąpieniem inwazyjnego raka interwałowego sugeruje, że wykrywanie i leczenie DCIS ma znaczenie w zapobieganiu występowania w przyszłości raków inwazyjnych.

Comprehensive molecular characterization of papillary renal-cell carcinoma

Cancer Genome Atlas Research Network
N Engl J Med 2016; 374:135–145

Rak brodawkowaty, stanowiący 15–20% raków nerkowokomórkowych, jest chorobą heterogenną, która składa się z różnych typów raka nerki, w tym guzów o łagodnym przebiegu, wieloogniskowych i pojedynczych o agresywnym, wysoce śmiertelnym fenotypie. Mało wiadomo o genetycznym podłożu sporadycznego brodawkowatego raka nerkowokomórkowego i nie istnieje skuteczne leczenie zaawansowanej postaci tej choroby.

Metody. Przeprowadzono pełną molekularną charakterystykę 161 pierwotnych brodawkowatych raków nerkowokomórkowych przy użyciu sekwencjonawania całego egzomu, analizy liczby kopii, sekwencjonowania mRNA i mikroRNA, analizy metylacji DNA i analizę proteomiczną.

Wyniki. Typy 1. i 2. brodawkowatego raka nerkowokomórkowego charakteryzują się różnymi zaburzeniami genetycznymi, a typ 2. dodatkowo podzielono na 3 podtypy na postawie molekularnych różnic związanych z czasem przeżycia. Typ 1. wiązał się z występowaniem zaburzeń *MET*, podczas gdy typ 2. z wyciszeniem *CDKN2A*, mutacjami *SETD2*, fuzjami *TFE3* oraz zwiększoną ekspresją NRF2 — elementu ścieżki odpowiedzi antyoksydacyjnej ARE (*antioxidant response element*). Fenotyp metylatora wysp CpG (CIMP) obserwowano w podgrupie typu 2. brodawkowatego raka nerkowo komórkowego, charakteryzującej się krótkim czasem przeżycia i występowaniem mutacji genu kodującego hydratazę fumarową (*FH*).

Wnioski. Typy 1. i 2. brodawkowatego raka nerkowokomórkowego są klinicznie i biologicznie różne. Zaburzenia ścieżki MET występowały w typie 1., a aktywacja ścieżki NRF2-ARE w typie 2.; utrata *CDKN2A* i CIMP w typie 2. wiązały się ze złym rokowaniem. Typ 2. brodawkowatego raka nerkowokomórkowego składa się z co najmniej 3 podtypów opartych na odrębnych cechach molekularnych i fenotypowych.

Weekly vs. every-3-week paclitaxel and carboplatin for ovarian cancer

Chan JK, Brady MF, Penson RT i wsp.
N Engl J Med 2016; 374: 738–748

Schemat cotygodniowego paklitakselu (oznaczający większą częstość podawania leku) w połączeniu z karboplatyną podawaną co 3 tygodnie lub dołączenie bewacyzumabu do paklitakselu i karboplatyny podawanych co 3 tygodnie okazały się skuteczne w raku jajnika. Postanowiono ocenić, czy cotygodniowy paklitaksel o zwiększonej gęstości dawki w połączeniu z karboplatyną przedłuży czas wolny od progresji w porównaniu z paklitakselem z karboplatyną podawanymi co 3 tygodnie z udziałem lub bez udziału bewacyzumabu.

Metody. Po stratyfikacji chorych zależnie od tego, czy wybrały leczenie z bewacyzumabem, przydzielano losowo do 6 cykli paklitakselu podawanego dożylnie w dawce 175 mg/m^2 co 3 tygodnie w połączeniu z karboplatyną (AUC 6) lub paklitakselu podawanego co tydzień w dawce 80 mg/m^2 w połączeniu z karboplatyną (AUC 6). Głównym punktem końcowej oceny był czas wolny od progresji.

Wyniki. Spośród 692 chorych 84% zdecydowało się na leczenie bewacyzumabem. W analizie zgodnej z intencją leczenia paklitaksel podawany co tydzień nie był związany z wydłużeniem czasu do progresji w porównaniu z paklitakselem podawanym co 3 tygodnie (odpowiednio 14,7 miesiąca i 14,0 miesięcy; współczynnik ryzyka progresji lub zgonu 0,89; 95% przedział ufności [CI] 0,74–1,06; p = 0,18). Wśród chorych, które nie otrzymywały bewacyzumabu, cotygodniowe podawanie paklitakselu wiązało się z wydłużeniem czasu do progresji o 3,9 miesiąca w porównaniu z otrzymującymi paklitaksel co 3 tygodnie (14,2 *vs* 10,3 miesiąca; współczynnik ryzyka 0,62; 95% CI 0,40–0,95; p = 0,03). Wśród chorych otrzymujących bewacyzumab cotygodniowe podawanie paklitakselu nie wydłużało znamiennie czasu do progresji w porównaniu z paklitakselem podawanym co 3 tygodnie (odpowiednio 14,9 miesiąca i 14,7 miesiąca; współczynnik ryzyka 0,99; 95% CI 0,83–1,20; p = 0,60). Test interakcji oceniający homogenność skuteczności leczenia wykazał znamienną różnicę pomiędzy leczeniem z udziałem lub bez udziału bewacyzumabu (p = 0,047). W porównaniu z chorymi otrzymującymi paklitaksel co 3 tygodnie u chorych otrzymujących paklitaksel co tydzień wyższy był udział niedokrwistości 3. i 4. stopnia (36% *vs* 16%) oraz udział czuciowych neuropatii 2–4 stopnia (26% *vs* 18%), ale niższy neutropenii 3. i 4. stopnia (72% *vs* 83%).

Wnioski. U chorych na raka jajnika paklitaksel podawany co tydzień nie jest związany z dłuższym czasem do progresji w porównaniu z paklitakselem podawanym co 3 tygodnie.

Ibrutinib versus temsirolimus in patients with relapsed or refractory mantle-cell lymphoma: an international, randomised, open-label, phase 3 study

Dreyling M, Jurczak W, Jerkeman M i wsp.
Lancet 2016; 387: 770–778

Chłoniak z komórek płaszcza jest agresywnym i źle rokującym nowotworem, wywodzącym się z komórek B. Zarówno ibrutynib, jak i temsyrolimus wykazały aktywność u chorych na opornego lub nawrotowego chłoniaka z komórek płaszcza. Przeprowadzono badanie kliniczne III fazy oceniające skuteczność i bezpieczeństwo ibrutynibu w porównaniu z temsyrolimusem w tej grupie chorych.

Metody. Do otwartego wieloośrodkowego badania III fazy w 21 krajach włączano chorych na opornego lub nawrotowego chłoniaka z komórek płaszcza (rozpoznanie patologiczne potwierdzano centralnie), którzy otrzymali przynajmniej jedną linię leczenia zawierającego rytuksymab. Chorych stratyfikowano zależnie od wcześniejszego leczenia oraz uproszczonego międzynarodowego wskaźnika rokowniczego dla chłoniaka z komórek płaszcza i przydzielano losowo do doustnego leczenia ibrutynibem w dawce 560 mg lub do dożylnego leczenia temsyrolimusem (175 mg w dniach 1, 8 i 15 cyklu 1.; 75 mg w dniach 1, 8 i 15 kolejnych 21-dniowych cykli). Głównym punktem końcowej oceny był czas wolny od progresji ocenianej przez niezależną komisję w celu potwierdzenia pierwotnej hipotezy, że ibrutynib — w porównaniu z temsyrolimusem — znamiennie wydłuża czas wolny od progresji. Analizę przeprowadzono zgodnie z intencją leczenia. Badanie zarejestrowano w *ClinicalTrials.gov* pod numerem NCT01646021 i w *EU Clinical Trials Register*, *EudraCT* pod numerem 2012-000601-74.

Wyniki. Od 10 grudnia 2012 do 26 listopada 2013 roku 280 chorych przydzielono losowo do leczenia ibrutynibem (n = 139) lub temsyrolimusem (n = 141). Pierwotna analiza skuteczności wykazała znamienne wydłużenie czasu wolnego od progresji (p < 0,0001) wśród leczonych ibrutynibem w porównaniu z leczonymi temsyrolimusem (współczynnik ryzyka 0,43 [95% CI 0,32–0,58]; mediana czasu wolnego od progresji odpowiednio 14,6 miesiąca [95% CI 10,4-nieoznaczony] *vs* 6,2 miesiąca [4,2–7,9]). Ibrutynib był lepiej tolerowany niż temsyrolimus, niepożądane działania związane z leczeniem 3. i wyższego stopnia wystąpiły u 94 chorych (68%) w porównaniu ze 121 (87%), a do przerwania leczenia w wyniku działań niepożądanych dochodziło rzadziej wśród leczonych ibrutynibem w porównaniu z leczonymi temsyrolimusem (9 [6%] *vs* 36 [26%]).

Wnioski. Leczenie ibrutynibem w porównaniu z leczeniem temsyrolimusem wiązało się ze znamiennie dłuższym czasem wolnym od progresji i było lepiej tolerowane u chorych na opornego lub nawrotowego chłoniaka z komórek płaszcza. Te wyniki potwierdzają wyższy współczynnik korzyści dla leczenia ibrutynibem chorych na opornego lub nawrotowego chłoniaka z komórek płaszcza.

Sensitivity and specificity of mammography and adjunctive ultrasonography to screen for breast cancer in the Japan Strategic Anti-cancer Randomized Trial (J-START): a randomised controlled trial

Ohuchi N, Suzuki A, Sobue T i wsp.
Lancet 2016; 387: 341–348.

Mammografia jest jedyną potwierdzoną metodą obniżającą umieralność z powodu raka piersi, ale nie jest odpowiednia dla młodych kobiet z gęstymi piersiami. Oceniono skuteczność dołączenia ultrasonografii.

Metody. Od lipca 2007 do marca 2011 roku kobiety bez objawów choroby w wieku 40–49 lat w 42 ośrodkach badawczych w 23 prefekturach włączano do *Japan Strategic Anti-cancer Randomized Trial* (J-START). Kobiety nie mogły chorować na nowotwory w ciągu poprzednich 5 lat, a spodziewany czas życia musiał być dłuższy niż 5 lat. Randomizacji dokonywano centralnie poprzez Japan Clinical Research Support Unit. Uczestniczki przydzielano losowo w stosunku 1:1 do mammografii i ultrasonografii (grupa badana) lub wyłącznie do mammografii (grupa kontrolna), dwukrotnie w ciągu 2 lat. Pierwotnym punktem oceny była czułość, swoistość, udział wykrytych raków oraz rozkład stopni zaawansowania w 1. rundzie badań przesiewowych. Analizy przeprowadzano zgodnie z intencją leczenia. Badanie zarejestrowano pod numerem UMIN000000757.

Wyniki. Spośród 72 998 włączonych do badania kobiet 36 859 przydzielono do grupy badanej i 36 139 do grupy kontrolnej. Czułość była znamiennie wyższa w grupie badanej w porównaniu z grupą kontrolną (91,1%, 95% CI 87,2–95,0 *vs* 77,0%, 70,3–83,7; p = 0,0004), podczas gdy swoistość była znamiennie niższa (87,7%, 87,3–88,0 *vs* 91,4%, 91,1–91,7; p < 0,0001). Więcej raków wykryto w grupie badanej w porównaniu z grupą kontrolną (184 [0,50%] *vs* 117 [0,32%], p = 0,0003) i występowały one częściej w stopniu 0 i I (144 [71,3%] *vs* 79 [52,0%], p = 0,0194). W grupie badanej stwierdzono 18 raków interwałowych (0,05%) w porównaniu z 35 (0,10%) w grupie kontrolnej (p = 0,034).

Wnioski. Dołączenie ultrasonografii do mammografii zwiększa czułość i udział raków wykrytych we wczesnym stadium.

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