

Tamoxifen chemoprevention treatment and time to first diagnosis of estrogen receptor-negative breast cancer

Shen Y, Costantino JP, Qin J.

J Natl Cancer Inst 2008; 100: 1448-53.

Tamoksyfen wpływa na zmniejszenie ryzyka zachorowania na raka piersi zawierającego hormonalne receptory. Dotąd nie opisywano wpływu tamoksyfenu na czas do pierwszego rozpoznania raka piersi. W pracy wykorzystano informacje z badania klinicznego z losowym doбором chorych, z placebo w grupie kontrolnej –*Breast Cancer Prevention Trial (BCPT)*.

Metody. Do badania BCPT włączono 13 388 kobiet. U 174 z nich rozpoznano raka piersi zawierającego receptory hormonalne, u 69 – raka piersi bez ich obecności. Do oceny wpływu tamoksyfenu na czas do rozpoznania choroby zastosowano elastyczny model półparametryczny, a zależność pomiędzy udziałem guzów wykrytych w mammografii a leczeniem tamoksyfenem oceniano przy użyciu wieloczynnikowej regresji logistycznej, uwzględniającej wiek oraz wielkość guza w chwili rozpoznania. Wszystkie zastosowane testy statystyczne były dwustronne.

Wyniki. Mediana czasu do rozpoznania raka piersi zawierającego receptory hormonalne była podobna w obu grupach (43 miesiące w grupie otrzymującej placebo oraz 51 miesięcy w grupie otrzymującej tamoksyfen). Natomiast czas do rozpoznania raka piersi bez obecności receptorów hormonalnych różnił się pomiędzy grupami. Mediana czasu do rozpoznania wyniosła 36 miesięcy wśród chorych otrzymujących placebo oraz 24 miesiące wśród leczonych tamoksyfenem (różnica 12 miesięcy, 95% przedział ufności 3 do 17 miesięcy, $p=0,037$). Raka piersi bez obecności receptorów hormonalnych rozpoznawano częściej w mammografii niż w badaniu fizykalnym, po uwzględnieniu wieku i wielkości guza, w grupie otrzymującej tamoksyfen w porównaniu z grupą otrzymującą placebo (iloraz szans wykrycia guza w mammografii 4,68, 95% przedział ufności 0,86 do 25,32, $p=0,073$). Nie stwierdzono różnic pomiędzy grupami w udziale guzów zawierających receptory hormonalne, wykrytych w mammografii.

Wnioski. Choć leczenie tamoksyfenem nie zmniejszało zachorowalności na raka piersi bez obecności receptorów hormonalnych, mogło prowadzić do przyspieszenia rozpoznania tych guzów o około rok w porównaniu z grupą otrzymującą placebo. Czas do rozpoznania raka piersi z receptorami hormonalnymi był podobny w obu grupach.

Accuracy of CT colonography for detection of large adenomas and cancers

Johnson CD, Chen MH, Toledano AY i wsp.

N Engl J Med 2008; 359: 1207-17.

Kolonografia z zastosowaniem tomografii komputerowej jest nieinwazyjną metodą, którą można wykorzystać w badaniach przesiewowych w kierunku raka jelita grubego, jednak jej skuteczność w badaniach przesiewowych u bezobjawowych dorosłych osób nie została określona.

Metody. W badaniu prowadzonym w 15 ośrodkach wzięło udział 2 600 osób, w wieku ≥ 50 lat, bez objawów choroby. Kolonografię przeprowadzano z zastosowaniem wielorzędowych skanerów TK (min. 16 rzędów), po standardowym przygotowaniu jelita grubego z zastosowaniem środków rozluźniających stolec i wlewk doodbytniczych. Radiolodzy przeszkoleni w wykonywaniu kolonografii TK zgłaszali wszystkie zmiany ≥ 5 mm. Wyniki kolonografii oraz badań histopatologicznych poddawano weryfikacji zgodnie z obowiązującymi protokołami klinicznymi w każdym ośrodku. Oceniano wykrywanie w kolonografii TK histologicznie potwierdzonych dużych gruczolaków i gruczolakoraków (≥ 10 mm), które wykryto w kolonoskopii; oceniono również wykrywanie mniejszych zmian (6-9 mm).

Wyniki. Pełne dane były dostępne dla 2 531 (97%) osób. Dla dużych gruczolaków i raków czułość, swoistość, dodatnia i ujemna wartość predykcyjna oraz powierzchnia pod krzywą *receiver-operating-characteristic* wyniosły dla kolonografii TK odpowiednio $0,90 \pm 0,03$, $0,86 \pm 0,02$, $0,23 \pm 0,02$, $0,99 \pm <0,01$ oraz $0,89 \pm 0,02$. Czułość 0,90 (90%) oznacza, iż w kolonografii TK nie wykryto zmian ≥ 10 mm u 10% chorych. Czułość „dla polipów”, dla dużych gruczolaków lub raków wyniosła $0,84 \pm 0,04$. Czułość „dla chorego” w wykrywaniu gruczolaków mierzących ≥ 6 mm wyniosła 0,78.

Wnioski. W niniejszym badaniu przesiewowym z zastosowaniem kolonografii TK, z udziałem dorosłych osób bez objawów choroby, wykryto 90% gruczolaków lub raków mierzących ≥ 10 mm. Uzyskane wyniki potwierdzają opublikowane dane dotyczące roli kolonografii TK w badaniach przesiewowych osób z grupy średniego ryzyka zachorowania na raka jelita grubego.

Phase III study comparing exemestane with tamoxifen as first-line hormonal treatment of metastatic breast cancer in postmenopausal women: The European Organization for Research and Treatment of Cancer Breast Cancer Cooperative Group

Paridaens RJ, Dirix LY, Beex LV i wsp.
J Clin Oncol 2008; 26: 4883-90.

W badaniu klinicznym III fazy z losowym doбором chorych porównywano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania steroidowego inhibitora aromatazy – egzestanu z antyestrogenem – tamoksyfenem w pierwszej linii leczenia chorych na rozsialego raka piersi (MBC) po menopauzie.

Chorzy i metody. Badanie prowadzono w 81 ośrodkach. Do badania włączano chore na rozsialego lub miejscowo zaawansowanego hormonowrażliwego raka piersi, z mierzalnymi zmianami. Chore mogły wcześniej otrzymywać uzupełniającą chemioterapię i/lub hormonoterapię tamoksyfenem oraz jedną linię chemioterapii, ale nie hormonoterapię z powodu choroby zaawansowanej. Chore przydzielano losowo do leczenia egzestaniem 25 mg lub tamoksyfenem 20 mg doustnie raz dziennie do progresji choroby lub nieakceptowanej toksyczności.

Wyniki. Analizowano dane dotyczące 371 chorych, włączonych do badania w 79 ośrodkach. 182 chore otrzymały egzestan, a 189 – tamoksyfen. Oba leki były dobrze tolerowane, nie wystąpiły poważne działania niepożądane. Udział odpowiedzi był wyższy w grupie leczonej egzestaniem, w porównaniu do leczonych tamoksyfenem (46% w porównaniu do 31%; iloraz szans=1,85; 95% CI, 1,21 do 2,82; $p=0,005$). Mediana czasu do progresji (PFS) była dłuższa w grupie leczonej egzestaniem (9,9 miesięcy; 95% CI, 8,7 do 11,8 miesięcy), w porównaniu do leczonych tamoksyfenem (5,8 miesięcy; 95% CI, 5,3 do 8,1 miesięcy). Jednak te wczesne różnice (Wilcoxon $p=0,028$) nie wpływały na wydłużenie PFS po dłuższym czasie obserwacji, co stanowiło główny wskaźnik końcowej oceny (*log-rank* $p=0,121$). Nie było różnicy w całkowitym czasie przeżycia pomiędzy grupami.

Wnioski. Egzestan jest dobrze tolerowany i skuteczny w pierwszej linii hormonoterapii chorych na MBC po menopauzie i znacząco wydłuża PFS we wczesnej obserwacji w porównaniu do tamoksyfenu.

Roles of radiotherapy and chemotherapy in the development of contralateral breast cancer

Hooning MJ, Aleman BMP, Hauptmann M i wsp.
J Clin Oncol 2008; 26: 5561-8.

Cel. W kilku badaniach oceniano wpływ nowoczesnej radioterapii i chemioterapii na ryzyko wystąpienia raka drugiej piersi (*contralateral breast cancer* – CBC), ale ich wyniki nie były jednoznaczne.

Chorzy i metody. Oceniano długotrwałe ryzyko wystąpienia CBC, głównie u młodych chorych na raka piersi ($n=7221$). Oceniano wpływ dawki promieniowania, zastosowania chemioterapii oraz występowania raków piersi w rodzinie. Ryzyko wystąpienia CBC oceniano stosując model Coxa.

Wyniki. Ryzyko wystąpienia CBC, związane z radioterapią, wzrastało wraz z młodszym wiekiem, w którym zastosowano pierwsze leczenie (wiek <35 lat, współczynnik ryzyka [HR] = 1,78; 95% CI, 0,85 do 3,72; wiek >45 lat, HR=1,09; 95% CI 0,82 do 1,45). Radioterapia przy użyciu pola elektronowego u chorych po mastektomii wiązała się ze znacząco niższą ekspozycją drugiej piersi na promieniowanie, w porównaniu do zastosowania pól tangencjalnych u chorych po leczeniu oszczędzającym piersi. Kobiety po oszczędzającym wycięciu guza piersi, napromieniane przed 45 rokiem życia, miały 1,5-krotnie wyższe ryzyko wystąpienia CBC, w porównaniu do kobiet po mastektomii, poddanych napromienianiu w tym samym wieku. Połączenie radioterapii stosowanej po oszczędzającym wycięciu guza piersi i rodzinnego występowania raka piersi wiązało się z większym ryzykiem wystąpienia CBC niż spodziewane po zsumowaniu pojedynczych czynników ryzyka (HR=3,52; 95% CI 2,07 do 6,02; $P_{\text{departure from additivity}}=0,043$). Zastosowanie uzupełniającej chemioterapii (cyklofosamid, metotreksat i fluorouracyl) wiązało się z nieznamienym zmniejszeniem ryzyka wystąpienia CBC podczas pierwszych 5 lat obserwacji, ale nie zmniejszało tego ryzyka w następnym czasie.

Wnioski. Młode chore na raka piersi, napromieniane przy użyciu pól tangencjalnych, mają większe ryzyko wystąpienia CBC, szczególnie przy wywiadzie rodzinnym obciążonym rakiem piersi. Wyniki niniejszego badania powinny być brane pod uwagę przy kwalifikacji młodych chorych na raka piersi do napromieniania techniką pól tangencjalnych. Uzupełniająca chemioterapia zmniejsza ryzyko wystąpienia CBC tylko podczas pierwszych 5 lat po leczeniu.

Stromal gene signatures in large-B-cell lymphomas

Lenz G, Wright G, Dave SS i wsp.
Lymphoma/Leukemia Molecular
N Engl J Med 2008; 359: 2313-23.

Dołączenie rituksymabu do chemioterapii cyklofosfamidem, doksorubicyną, winkrystyną i prednizonem (CHOP) – R-CHOP wydłużyło czas przeżycia chorych na rozlanego chłoniaka z dużych komórek B (DLBCL). Nie wyjaśniono, czy wzór ekspresji genetycznej wiąże się z czasem przeżycia.

Metody. Oceniono profil ekspresji genetycznej w biopsjach sprzed leczenia 181 chorych na DLBCL, otrzymujących chemioterapię według schematu CHOP oraz 233 chorych leczonych R-CHOP. Wieloczynnikowy model ekspresji genowej, opracowany w grupie badanej, był testowany w grupie walidacyjnej.

Wyniki. Wieloczynnikowy model, stworzony z 3 wzorów ekspresji genowej: *germinal-center B-cell*, *stromal-1* i *stromal-2*, przewidywał czas przeżycia chorych leczonych schematami CHOP i R-CHOP. Korzystny rokowniczo wzór *stromal-1* odpowiadał depozytom w przestrzeni zewnątrzkomórkowej oraz naciekom histiocytów. Niekorzystny rokowniczo typ *stromal-2* odzwierciedlał gęstość naczyń krwionośnych guza.

Wnioski. Różnice w mikrośrodowisku guza (obecność immunocytów, włóknienie i angiogeneza) wpływają na czas przeżycia chorych na DLBCL.

Single reading with computer-aided detection for screening mammography

Gilbert FJ, Astley SM, Gillan MGC i wsp.
CADET II Group
N Engl J Med 2008; 359:1675-84.

Czułość przesiewowej mammografii w wykrywaniu wczesnych raków piersi jest wyższa, jeśli mammogramy są oceniane przez dwóch, a nie jednego radiologa. Porównano skuteczność oceny przeprowadzonej przez jednego radiologa, w połączeniu z systemem oceny komputerowej ze skutecznością oceny przeprowadzonej przez dwóch radiologów.

Metody. W badaniu założono równoważność obu ww. metod wykrywania raka piersi, stosując porównania par (*matched-pair comparisons*). 31 057 przesiewowych mammografii w 3 ośrodkach w Anglii zostało ocenionych losowo przez dwóch radiologów, przez jednego radiologa z dodatkiem oceny komputerowej oraz przy zastosowaniu obu systemów oceny w stosunku 1:1:28. Głównym wskaźnikiem końcowej oceny był współczynnik raków wykrytych przy użyciu jednego schematu oceny oraz udział zmian rozpoznania po zastosowaniu drugiego sposobu.

Wyniki. Przy ocenie mammografii przez dwóch radiologów wykryto 199 spośród 227 raków (87,7%), a przy ocenie przez jednego radiologa w połączeniu z oceną komputerową – 198 (87,2%) ($p=0,89$). Całkowity udział zmian rozpoznania po zastosowaniu oceny drugą metodą wyniósł 3,4% w ocenie dwóch radiologów i 3,9% w ocenie jednego radiologa wspomaganego przez komputer; bezwzględna różnica pomiędzy odsetkami była mała, ale znamienne ($p<0,001$). Czułość, swoistość i dodatnia wartość predykcyjna pojedynczej oceny wspomaganą komputerowo wyniosły odpowiednio 87,2%, 96,9% i 18,0%, a podwójnej oceny – odpowiednio 87,7%, 97,4% i 21,1%. Nie było znamienych różnic pomiędzy patologicznymi cechami guzów wykrytych przy użyciu poszczególnych sposobów oceny.

Wnioski. Ocena mammografii przez jednego radiologa wspomaganą systemem oceny komputerowej może stanowić alternatywę dla oceny przez dwóch radiologów i zwiększyć udział wykrycia raka w przesiewowej mammografii ocenianej przez jednego radiologa.

Phase III, double-blind, randomized study comparing lapatinib plus paclitaxel with placebo plus paclitaxel as first-line treatment for metastatic breast cancer

Di Leo A, Gomez HL, Aziz Z i wsp.
J Clin Oncol 2008; 26:5544-5552

Cel. Lapatinib, inhibitor kinaz tyrozynowych receptora naskórkowego czynnika wzrostu typu 1. (EGFR/ErbB1) i 2. (HER-2/ErbB2), jest skuteczny w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub rozlanego raka piersi (MBC) z dodatnim receptorem HER-2. W badaniu klinicznym III fazy oceniono skuteczność lapatinibu u chorych na MBC bez obecności lub z wyjściowo nieoznaczonym receptorem HER-2.

Chorzy i metody. Chore na rozlanego raka piersi przydzielano losowo do leczenia pierwszej linii paklitaksemem w dawce 175 mg/m² co 3 tygodnie w połączeniu z lapatinibem w dawce 1.500 mg/d lub z placebo. Retrospektywnie oceniano stan HER-2 przy użyciu fluorescencyjnej hybrydyzacji *in situ* (FISH) oraz immunohistochemicznie. Głównym wskaźnikiem końcowej oceny był czas do progresji (TTP), a dodatkowymi – udział obiektywnych odpowiedzi (ORR), klinicznych korzyści (ang. *clinical benefit rate* – CBR), czas przeżycia bez zdarzeń (*event-free survival* – EFS) oraz całkowity czas przeżycia (OS).

Wyniki. W populacji zgodnej z intencją leczenia ($n=579$) nie stwierdzono pomiędzy grupami znamienych różnic w TTP, EFS i OS, chociaż stwierdzono różnice w ORR i CBR. Wśród 86 chorych z obecnością HER-2 (15%), leczenie paklitaksemem z lapatinibem znamienne wydłużyło TTP i EFS oraz zwiększyło ORR i CBR, w porównaniu do paklitakselu w połączeniu z placebo. Nie

stwierdzono różnic pomiędzy grupami wśród chorych bez obecności HER-2. Najczęstszymi objawami niepożądanymi leczenia były: łysienie, wysypka skórna i biegunka. Biegunka i wysypka skórna występowały znamiennie częściej w grupie leczonej paklitakselem w połączeniu z lapatynibem. Zdarzenia kardiologiczne występowały rzadko; nie stwierdzono różnic pomiędzy grupami.

Wnioski. Chore na rozlanego raka piersi bez obecności lub z nieoznaczonym HER-2 nie odnosiły korzyści z dołączenia lapatynibu do paklitakselu. U chorych z obecnością HER-2 zastosowanie paklitakselu w połączeniu z lapatynibem znamiennie poprawiało wyniki leczenia. Prospektywne badania oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania tego leku są prowadzone wśród chorych na wczesnego i rozlanego raka piersi z obecnością HER-2.

Type 1 receptor tyrosine kinase profiles identify patients with enhanced benefit from anthracyclines in the BR9601 adjuvant breast cancer chemotherapy trial

Bartlett JMS, Munro A, Cameron DA i wsp.

J Clin Oncol 2008; 26: 5027-35.

Cel. Zastosowanie chemioterapii z udziałem antracyklin wydłuża czas do nawrotu (RFS) i całkowity czas przeżycia chorych na wczesnego raka piersi, w porównaniu do chemioterapii bez antracyklin. Ta korzyść może być ograniczona do guzów z określonymi cechami molekularnymi. Poddano ocenie hipotezę, że nadekspresja HER2, receptora dla naskórkowego czynnika wzrostu (EGFr)/HER1, HER3, Ki67 i topoizomerazy II α są czynnikami predykcyjnymi korzyści z zastosowania chemioterapii zawierającej antracykliny.

Metody. W mikromacierzach tkankowych 322 spośród 374 kobiet uczestniczących w badaniu BR9601, porównującym cyklofosfamid, metotreksat i fluorouracyl (CMF) z CMF poprzedzonym epirubicyną CMF (epi-CMF), oceniano ekspresję białka HER1, 2, 3, 4; Ki67 i topoizomerazy II α oraz amplifikację genu kodującego topoizomerazę II α i HER2. Oceniono zależność pomiędzy molekularnymi markerami a RFS i OS, przy użyciu wieloczynnikowej analizy regresji.

Wyniki. Wykazano znamienną zależność pomiędzy normalną ekspresją HER1, HER3 i liczbą kopii HER2 w badaniu FISH, a wydłużeniem RFS (współczynnik ryzyka [HR] 0,36; HR dla nadekspresji HER1 lub HER2 FISH lub HER3, 0,92; $p=0,035$) oraz OS (HR 0,30; HR dla nadekspresji HER1 lub HER2 FISH lub HER3, 0,98; $p=0,023$) po zastosowaniu epi-CMF, w porównaniu do CMF. Ekspresja Ki67 oraz ekspresja i zaburzenia genetyczne TII α nie były związane z korzyścią po dołączeniu antracyklin.

Wnioski. Chore z amplifikacją HER2 oraz z nadekspresją HER1, HER2 FISH czy HER3 nie miały ko-

rzyści z dołączenia epirubicyny do CMF. U chorych bez amplifikacji HER2 i ekspresji HER1-3 RFS oraz OS były dłuższe po leczeniu epi-CMF, w porównaniu do CMF.

Phase III study of cisplatin, etoposide, and concurrent chest radiation with or without consolidation docetaxel in patients with inoperable stage III non-small-cell lung cancer: The Hoosier Oncology Group and U.S. Oncology

Hanna N, Neubauer M, Yiannoutsos C i wsp.

J Clin Oncol 2008; 26: 5755-60.

Cel. Jednoczesna radiochemioterapia jest standardowym leczeniem chorych na nieoperacyjnego niedrobnokomórkowego raka płuca (NSCLC) w III stopniu zaawansowania. W badaniu klinicznym II fazy, przeprowadzonym przez *Southwest Oncology Group*, uzyskano medianę czasu przeżycia (MST) 26 miesięcy po konsolidacji przy użyciu docetakselu po leczeniu cisplatyną (P), etopozydem (E) w połączeniu z napromienianiem (XRT). W randomizowanym badaniu III fazy oceniono wpływ konsolidacji docetakselem na wydłużenie czasu przeżycia.

Chorzy i metody. Do badania włączano chorych na NSCLC w stopniu zaawansowania IIIA i IIIB, w stopniu sprawności 0/1, z nasiloną objętością wysiłkową pierwszosekundową ≥ 1 l, bez utraty masy ciała powyżej 5%. Chorzy otrzymywali P 50 mg/m² dożylnie (IV) w dniach 1., 8., 29. i 36. oraz E 50 mg/m² IV w dniach 1.-5. i 29.-33. jednocześnie z radioterapią na obszar klatki piersiowej w dawce 59,4 Gy. Chorzy bez progresji byli przydzielani losowo do leczenia docetakselem 75 mg/m² IV co 21 dni przez 3 cykle lub do obserwacji. Głównym wskaźnikiem końcowej oceny był całkowity czas przeżycia (analiza Kaplan-Meiera).

Wyniki. Na podstawie dowodów braku skuteczności, komisja monitorowania danych i bezpieczeństwa podjęła decyzję o wcześniejszym zakończeniu badania po włączeniu 203 chorych. Charakterystyka chorych ($n=203$): 34% kobiet; mediana wieku 63 lata; 39,4% w stopniu IIIA; 60,6% w stopniu IIIB. 147 (72,4%) spośród 203 chorych przydzielono losowo do leczenia docetakselem ($n=73$) lub do obserwacji ($n=74$). Podczas leczenia docetakselem wystąpiły objawy niepożądane 3.-5. stopnia: gorączka neutropeniczna (10,9%), zapalenie płuc (9,6%); 28,8% chorych hospitalizowano (w porównaniu do 8,1% w grupie obserwowanej), a 5,5% zmarło. MST wszystkich chorych ($n=203$) wyniosła 21,7 miesięcy; MST wśród chorych leczonych docetakselem wyniosła 21,2 miesięcy, w porównaniu do 23,2 miesięcy wśród obserwowanych ($p=0,883$).

Wnioski. Konsolidacja docetakselem po PE/XRT wiązała się ze zwiększoną toksycznością, ale nie wydłużała całkowitego czasu przeżycia w porównaniu do wyłącznej PE/XRT u chorych na nieoperacyjnego NSCLC w III stopniu zaawansowania.

Opracowali:

dr n. med. Anna Kowalska

dr n. med. Ewa Szutowicz

dr n. med. Krzysztof Konopa

dr n. med. Rafał Dziadziuszko