

Local excision alone without irradiation for ductal carcinoma in situ of the breast: a trial of the Eastern Cooperative Oncology Group

Hughes LL, Wang M, Page DL i wsp.

J Clin Oncol 2009; 27: 5319-24

U chorych na przedinwazyjnego przewodowego raka piersi (DCIS), poddanych oszczędzającemu leczeniu chirurgicznemu (miejscowemu wycięciu zmiany) bez zastosowania pooperacyjnej radioterapii, oceniono ryzyko nowych zdarzeń związanych z leczoną piersią.

Chore i metody. Do prospektywnego badania, prowadzonego w latach 1997-2002 przez Eastern Cooperative Oncology Group i North Central Cancer Treatment Group, włączano chore na DCIS o niskim lub pośrednim stopniu złośliwości histologicznej z guzem $\leq 2,5$ cm oraz chore na DCIS o wysokim stopniu złośliwości z guzem ≤ 1 cm, z szerokością marginesu chirurgicznego ≥ 3 mm, bez zwapnień w poooperacyjnych badaniach mammograficznych. U chorych włączonych w 2000 r. i w latach późniejszych dopuszczano stosowanie tamoksyfenu. Średnia wieku w populacji chorych poddanych zabiegowi operacyjnemu wyniosła 60 lat (od 28 do 88 lat), a średnie wielkości guzów w obu badanych grupach wyniosły odpowiednio 6 mm i 5 mm.

Wyniki. W grupie 565 chorych na DCIS o niskim/średnim stopniu złośliwości histologicznej mediana czasu obserwacji wyniosła 6,2 lat, a ryzyko zdarzeń w tej samej piersi w ciągu 5 lat wyniosło 6,1% (95% przedział ufności 4,1% do 8,2%). W grupie 105 chorych na DCIS o wysokim stopniu złośliwości mediana czasu obserwacji wyniosła 6,7 lat, a wspomniany współczynnik wyniósł 15,3% (95% przedział ufności 8,2% do 22,5%).

Wnioski. W ściśle określonej grupie chorych na DCIS o niskim lub pośrednim stopniu złośliwości histologicznej, z szerokością marginesów chirurgicznych ≥ 3 mm, ryzyko zdarzeń w tej samej piersi w ciągu 5 lat jest akceptowalnie niskie po zastosowaniu wyłącznego wycięcia zmiany, z pominięciem uzupełniającej radioterapii. Chore ze zmianami o wysokim stopniu złośliwości histologicznej cechuje wyższe ryzyko nawrotu, co sugeruje, że w tej grupie chorych wyłączne wycięcie zmiany jest leczeniem niewystarczającym. Konieczna jest dalsza obserwacja w celu oceny odległych wyników leczenia.

NOA-04 randomized phase III trial of sequential radiochemotherapy of anaplastic glioma with procarbazine, lomustine, and vincristine or temozolomide

Wick W, Hartmann C, Engel C i wsp.

J Clin Oncol 2009; 27: 5874-80

Cel. Standardem leczenia anaplastycznych glejaków jest zabieg operacyjny i uzupełniająca radioterapia. W badaniu klinicznym III fazy NOA-04 porównywano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania radioterapii, a następnie chemioterapii po wystąpieniu progresji oraz odwrotnej sekwencji leczenia u chorych na nowo rozpoznanego anaplastycznego glejaka.

Chorzy i metody. Chorych (N=318) przydzielono losowo w stosunku 2:1:1 (A:B1:B2) do konwencjonalnej radioterapii (ramię A); prokarbazyny, lomustyny (CCNU) i winkrystyny (PCV; ramię B1) lub temozolomidu (ramię B2) w chwili rozpoznania. Po wystąpieniu progresji lub nieakceptowanej toksyczności chorzy z ramienia A otrzymywali PCV lub temozolomid (przydział losowy 1:1), a chorzy z ramion B1 lub B2 – radioterapię. Podstawowym wskaźnikiem końcowej oceny był czas do niepowodzenia leczenia (TTF), określanej jako progresja po radioterapii i jednej linii chemioterapii w jakiegokolwiek sekwencji.

Wyniki. Charakterystyka chorych w populacji zgodnej z intencją leczenia (n=274) była podobna w obu grupach. Histopatologiczne rozpoznanie potwierdzano centralnie. Mediana TTF (współczynnik ryzyka [HR]=1,2; 95% CI 0,8 do 1,8), czas do progresji (PFS; HR=1,0; 95% CI 0,7 do 1,3) oraz całkowity czas przeżycia (HR=1,2; 95% CI 0,8 do 1,9) były podobne dla ramion A oraz B1/B2. Zakres resekcji stanowił ważny czynnik rokowniczy. Rozpoznanie anaplastycznego skąpodrzewiaka lub skąpodrzewiako-gwiaździka wiązało się z lepszym rokowaniem w porównaniu do anaplastycznego gwiaździka. Hipermetylacja promotora genu metylotransferazy O⁶-metyloguaniny (MGMT; HR=0,59; 95% CI, 0,36 do 1,0), mutacje w genie dehydrogenazy izocytrynianowej (isocitrate dehydrogenase – IDH1; HR=0,48; 95% CI 0,29 do 0,77) oraz rozpoznanie komponentu skąpodrzewiaka (HR=0,33; 95% CI 0,2 do 0,55) zmniejszało ryzyko progresji. Hipermetylacja promotora MGMT wiązała się z wydłużeniem PFS zarówno w ramionach z pierwotną chemioterapią, jak i z radioterapią.

Wnioski. Zastosowanie pierwotnej radioterapii lub chemioterapii pozwalało na uzyskanie porównywalnych wyników u chorych na anaplastyczne glejaki. Mutacje IDH1 stanowią nowy korzystny czynnik rokowniczy

u chorych na anaplastyczne glejaki, a jego wpływ na rokowanie jest większy niż delecji 1p/19q lub metylacji promotora *MGMT*.

Age-specific evaluation of primary human papillomavirus screening vs conventional cytology in a randomized setting

Leinonen M, Nieminen P, Kotaniemi-Talonen L i wsp.
J Natl Cancer Inst 2009; 101: 1612-23

Test na obecność DNA wirusa ludzkiego brodawczaka (*human papillomavirus* – HPV) jest w wykrywaniu zmian szyjki macicy czulszy niż badanie cytologiczne, ale nie jest jasne, czy wyższa czułość jest związana z wiekiem kobiet poddawanych badaniu przesiewowemu. W ramach populacyjnego programu badań przesiewowych w kierunku wykrywania raka szyjki macicy w Finlandii porównano badania przesiewowe na obecność DNA HPV z konwencjonalnym cytologicznym badaniem przesiewowym, uwzględniając wiek jego uczestniczek.

Metody. Od 1.01.2003 r. do 31.12.2005 r. do kobiet w wieku 25-65 lat wysyłano na podstawie losowego doboru zaproszenia na rutynowe badanie przesiewowe w kierunku wykrywania raka szyjki macicy. Uczestniczkom programu wykonywano konwencjonalne przesiewowe badanie cytologiczne (n=54.218) lub badanie na obecność DNA onkogennych typów HPV (n=54.207) przy użyciu testu *Hybrid Capture 2*. Kobietom z obecnością DNA HPV wykonywano następnie badanie cytologiczne. W obu ramionach badania, kobiety, u których w badaniu cytologicznym stwierdzono zmiany małego lub znacznego stopnia w obrębie płaskiego nabłonka szyjki macicy (*squamous intraepithelial lesion*), były kierowane na kolposkopię. Względne współczynniki (RR) wykrycia, określające czułość, swoistość testu oraz dodatnie wartości predykcyjne (PPV) dla 95% przedziałów ufności (CI) obliczono dla histologicznie potwierdzonych śródnabłonkowych nowotworów szyjki (CIN) stopnia 1. lub wyższego (CIN 1+), CIN stopnia 2. lub wyższego (CIN 2+) oraz CIN stopnia 3. lub wyższego (CIN 3+). Wszystkie stosowane testy statystyczne były dwustronne.

Wyniki. Częstość skierowań na kolposkopię wyniosła 1,2% w obu grupach. Kobiety w wieku <35 lat były częściej kierowane na kolposkopię w grupie poddanej badaniu na obecność DNA HPV w porównaniu do konwencjonalnego badania przesiewowego (RR=1,27, 95% CI=1,01 do 1,60). Udział histologicznie potwierdzonego CIN lub raka wyniósł 0,59% w grupie poddanej badaniu na obecność DNA HPV w porównaniu do 0,43% w grupie poddanej konwencjonalnemu badaniu przesiewowemu. Względne współczynniki wykrycia CIN 1, CIN 2 oraz CIN 3+ w badaniu na obecność DNA HPV w połączeniu z badaniem cytologicznym wyniosły w porównaniu do konwencjonalnego badania przesiewowego odpowiednio 1,44 (95% CI=0,99 do 2,10), 1,39 (95% CI=1,03 do 1,88) oraz 1,22 (95% CI=0,78 do 1,92). Swoistość testu

na obecność DNA HPV w połączeniu z badaniem cytologicznym była porównywalna do konwencjonalnego badania przesiewowego we wszystkich grupach wiekowych (99,2% w porównaniu do 99,1% dla CIN 2+, p=0,13). Wśród kobiet w wieku ≥35 lat badanie na obecność DNA HPV w połączeniu z badaniem cytologicznym miało tendencję do wyższej swoistości w porównaniu do konwencjonalnego badania cytologicznego. PPV dla testu na obecność DNA HPV w połączeniu z badaniem cytologicznym była wyższa w porównaniu do konwencjonalnego badania cytologicznego. W obu badanych grupach, swoistość testu wzrastała wraz z wiekiem kobiet poddawanych badaniu przesiewowemu, podczas gdy najwyższą PPV obserwowano wśród najmłodszych kobiet. Ścisłą obserwację zalecono u 7,2% kobiet z badania przesiewowego na obecność DNA HPV oraz u 6,6% kobiet z grupy poddanej konwencjonalnemu badaniu cytologicznemu, a odsetki te były najwyższe w grupie wieku 25-29 lat (odpowiednio 21,9% w porównaniu do 10,0%).

Wnioski. Badanie przesiewowe na obecność DNA HPV w połączeniu z badaniem cytologicznym jest bardziej czułe niż konwencjonalne badanie przesiewowe. Wśród kobiet w wieku ≥35 lat badanie to jest również bardziej swoiste w porównaniu do badania konwencjonalnego i zmniejsza liczbę skierowań na kolposkopię oraz liczbę kobiet kierowanych do ścisłej obserwacji.

Management of lung nodules detected by volume CT scanning

Klaveren RJ, Oudkerk M, Prokop M i wsp.
N Engl J Med 2009; 361: 2221-9

Zastosowanie tomografii komputerowej (TK) w badaniach przesiewowych w populacji obciążonej zwiększonym ryzykiem zachorowania na raka płuca zwróciło uwagę lekarzy na trudności w podejmowaniu właściwych decyzji terapeutycznych w przypadku wykrycia w badaniu TK nieuwapnionego guzka w płucu.

Metody. W badaniu przesiewowym z randomizacją w kierunku wykrywania raka płuca, obejmującym 7.557 uczestników, kontrolne badania tomograficzne wykonywano w 1., 2. i 4. roku trwania obserwacji. Ocenę nieuwapnionych guzków płuca pod względem ich objętości i czasu podwojenia przeprowadzono przy użyciu komputerowego programu. Jako wzrost guzka przyjmowano przyrost jego objętości na porównywanych skanach o przynajmniej 25% pomiędzy kolejnymi badaniami TK. W pierwszej turze badań wynik testu przesiewowego interpretowany był jako ujemny, gdy objętość guzka nie przekraczała 50 mm³ lub gdy mieściła się w zakresie od 50 do 500 mm³, a guzek nie zwiększył swoich wymiarów w badaniu TK podczas 3-miesięcznej obserwacji, a także w przypadku wzrostu guzka, jeśli czas podwojenia jego objętości wyniósł 400 dni lub dłużej.

Wyniki. W pierwszej i drugiej turze badań przesiewowych dodatni wynik testu uzyskano odpowiednio u 2,6% oraz 1,8% uczestników. W pierwszej turze czułość testu

wyniosła 94,6% (95% przedział ufności 86,5 do 98,0%), a ujemna wartość predykcyjna – 99,9% (95% przedział ufności 99,9 do 100,0%). W grupie 7.361 uczestników z ujemnym wynikiem testu przesiewowego w pierwszej turze, w okresie 2 lat obserwacji wykryto 20 raków płuca.

Wnioski. W grupie uczestników obarczonych wysokim ryzykiem raka płuca, którzy zostali poddani 3 turom tomograficznych badań przesiewowych i u których niewyapnione guzki w płucach zostały ocenione pod względem ich objętości oraz czasu podwojenia objętości, prawdopodobieństwo wykrycia raka płuca w 1. i 2. roku obserwacji po uzyskaniu ujemnego wyniku testu przesiewowego w pierwszej turze wyniosło odpowiednio 1 na 1000 i 3 na 1000 (*Current Controlled Trials number, ISRCTN63545820*).

Oestrogen plus progestin and lung cancer in postmenopausal women (Women's Health Initiative trial): a post-hoc analysis of a randomised controlled trial

Chlebowski RT, Schwartz AG, Wakelee H i wsp.

Women's Health Initiative Investigators

Lancet 2009; 374: 1243-51

W okresie obserwacji, po zakończeniu badania *Women's Health Initiative* (WHI), stwierdzono większe ryzyko zachorowania na raka płuca wśród kobiet przydzielonych do leczenia estrogenami w połączeniu z progestagenami w porównaniu do otrzymującymi placebo. Wyniki badania sugerowały również, że skojarzone leczenie hormonalne mogło zwiększać umieralność z powodu raka płuca. W celu oceny tej zależności przeprowadzono analizę *post-hoc* raków płuca rozpoznanych podczas tego badania oraz w czasie całego okresu obserwacji.

Metody. Podwójnie ślepe kontrolowane badanie z randomizacją (WHI) przeprowadzono w 40 ośrodkach w USA. 16.608 kobiet po menopauzie w wieku 50-79 lat, u których wcześniej nie usunięto macicy, przydzielono losowo do otrzymywania 1 tabletki dziennie, zawierającej 0,625 skoniugowanego końskiego estrogeny oraz 2,5 mg octanu medroksyprogesteronu (n=8.506) lub placebo (n=8.102). Oceniono zachorowalność i umieralność na wszystkie typy raka płuca oraz na drobnokomórkowego i niedrobnokomórkowego raka płuca w czasie badania oraz podczas dalszej obserwacji. Analizę przeprowadzono zgodnie z intencją leczenia. Badanie zarejestrowano pod numerem NCT00000611.

Wyniki. Po medianie czasu leczenia 5,6 lat (SD 1,3) oraz po 2,4 latach (SD 0,4) dodatkowej obserwacji, w grupie kobiet poddanych złożonemu leczeniu hormonalnemu stwierdzono 109 raków płuca w porównaniu do 85 w grupie placebo (roczne ryzyko zachorowania 0,16% w porównaniu do 0,13%; współczynnik ryzyka [HR] 1,23, 95% CI 0,92-1,63, p=0,16). 96 kobiet poddanych

złożonemu leczeniu hormonalnemu zachorowało na niedrobnokomórkowego raka płuca w porównaniu do 72 w grupie placebo (0,14% w porównaniu do 0,11%; HR 1,28, 0,94-1,73, p=0,12). W grupie poddanej złożonemu leczeniu hormonalnemu więcej kobiet zmarło z powodu raka płuca w porównaniu do grupy otrzymującej placebo (73 w porównaniu do 40; 0,11% w porównaniu do 0,06%; HR 1,71, 1,16-2,52, p=0,01), głównie z powodu niedrobnokomórkowego raka płuca (62 w porównaniu do 31 zgonów; 0,09% w porównaniu do 0,05%; HR 1,87, 1,22-2,88, p=0,004). Zachorowalność i umieralność z powodu drobnokomórkowego raka płuca były podobne w obu grupach.

Wnioski. Leczenie kobiet po menopauzie estrogenami w połączeniu z progestagenami nie zwiększa zachorowalności na raka płuca, zwiększa natomiast liczbę zgonów z powodu tego nowotworu, szczególnie z powodu raka niedrobnokomórkowego. Te wyniki powinny być brane pod uwagę w ocenie ryzyka i korzyści podczas dyskusji z kobietami rozważającymi stosowanie złożonego leczenia hormonalnego, szczególnie w grupie z wysokim ryzykiem zachorowania na raka płuca.

MGMT promoter methylation is prognostic but not predictive for outcome to adjuvant PCV chemotherapy in anaplastic oligodendroglial tumors: a report from EORTC Brain Tumor Group Study 26951

van den Bent MJ, Dubbink HJ, Sanson M i wsp.

J Clin Oncol 2009; 27: 5881-6

Cel. Metylacja promotora genu metylotransferazy O6-metyloguaniny (*MGMT*) stanowi czynnik predykcyjny przeżycia chorych na glejaka wielopostaciowego, poddanych radioterapii (RT) w połączeniu z temozolomidem. Nie wiadomo, czy metylacja promotora *MGMT* jest również czynnikiem predykcyjnym dla RT w połączeniu z uzupełniającą chemioterapią przy użyciu prokarbazyny, lomustyny i winkrystyny (PCV) u chorych na anaplastyczne skąpodrzewiaki (*anaplastic oligodendroglial tumors* – AOT).

Chorzy i metody. W badaniu *European Organisation for the Research and Treatment of Cancer* 26951, 368 chorych na AOT przydzielono losowo do wyłącznej RT lub do RT w połączeniu z uzupełniającą chemioterapią PCV. Błoczki zawierające fragmenty guza, utrwalone w formalinie i zatopione w parafinie, pozwalające przeprowadzić analizę metylacji promotora *MGMT*, były dostępne dla 165 chorych. Badanie przeprowadzono przy użyciu *methylation specific multiplex ligation-dependent probe amplification*.

Wyniki. Spośród 152 chorych, dla których uzyskano wyniki badania *MGMT*, u 121 (80%) stwierdzono metylację promotora *MGMT*. Metylacja była silnie związana z po-

łączonymi delecjami 1p i 19q ($p=0,00043$). W analizie wieloczynnikowej metylacja promotora *MGMT*, delecja 1p/19q, martwica guza oraz doszczętność resekcji stanowiły niezależne czynniki rokownicze. Znaczenie rokownicze metylacji promotora *MGMT* zarówno dla czasu do progresji, jak i całkowitego czasu przeżycia było równie silne dla wyłącznej RT i RT/PCV. W guzach ocenionych podczas centralnej weryfikacji jako glejaki wielopostaciowe metylacja promotora *MGMT* nie była czynnikiem rokowniczym.

Wnioski. W niniejszym badaniu metylacja promotora *MGMT* u chorych na AOT stanowiła znamienny czynnik rokowniczy, ale nie miała znaczenia predykcyjnego dla wyników uzupełniającej chemioterapii PCV. Biologiczny wpływ metylacji promotora *MGMT* lub cechy patogenezyczne związane z metylacją promotora *MGMT* mogą być różne dla AOT w porównaniu do glejaków wielopostaciowych.

Preoperative multimodality therapy improves disease-free survival in patients with carcinoma of the rectum: NSABP R-03

Roh MS, Colangelo LH, O'Connell MJ i wsp.
J Clin Oncol 2009; 27: 5124-30

Zabieg operacyjny skojarzony z radiochemioterapią jest leczeniem z wyboru chorych na operacyjnego raka odbytnicy, nie określono jednak dokładnie optymalnej sekwencji leczenia. W badaniu przeprowadzonym przez NSABP R-03 (*National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project R-03*) porównano skuteczność przedoperacyjnej i pooperacyjnej radiochemioterapii u chorych na miejscowo zaawansowanego raka odbytnicy.

Chorzy i metody. Chorych na raka odbytnicy w klinicznym stopniu zaawansowania T3/T4 lub z obecnością przerzutów w węzłach chłonnych przydzielano losowo do przedoperacyjnej lub pooperacyjnej radiochemioterapii. Radioterapię w dawce 45 Gy w 25 frakcjach z dodatkową dawką 5,40 Gy na obszar guza z marginesem (*boost*) kojarzono z chemioterapią zawierającą fluorouracyl i leukoworynę. W grupie chorych otrzymujących przedoperacyjną radioterapię zabieg przeprowadzano w ciągu 8 tygodni od jej zakończenia. W grupie leczonej pooperacyjnie chemioterapię rozpoczynano po okresie rekonwalescencji, jednak nie później niż 4 tygodnie po zabiegu. Głównymi wskaźnikami oceny końcowej były: czas przeżycia wolny od choroby (DFS) oraz całkowity czas przeżycia (OS).

Wyniki. Od sierpnia 1993 r. do czerwca 1999 r. do leczenia przydzielono losowo 267 chorych przy planowanej liczbie 900 chorych. Z analizy wyłączono 11 chorych nie spełniających kryteriów kwalifikacji oraz 2 nie posiadających danych z obserwacji po leczeniu. Analizie poddano 123 chorych przydzielonych do przedoperacyjnej radiochemioterapii oraz 131 leczonych pooperacyjnie.

Średni czas obserwacji chorych wyniósł 8,4 lat. Udział 5-letnich przeżyć wolnych od choroby dla chorych poddanych przedoperacyjnej radiochemioterapii wyniósł 64,7% w porównaniu do 53,4% dla poddanych pooperacyjnej radiochemioterapii ($p=0,011$). Udział 5-letnich przeżyć wyniósł 74,5% dla chorych poddanych przedoperacyjnej radiochemioterapii w porównaniu do 65,6% w przypadku pooperacyjnej radiochemioterapii ($p=0,065$). Całkowitą patologiczną odpowiedź uzyskano u 15% chorych leczonych przedoperacyjnie. Żaden z chorych poddanych przedoperacyjnemu leczeniu, u których potwierdzono histopatologicznie całkowitą odpowiedź, nie miał nawrotu choroby.

Wnioski. Przedoperacyjna radiochemioterapia znamienne wydłuża czas przeżycia wolny od choroby w porównaniu do leczenia pooperacyjnego. W grupie poddanej przedoperacyjnej radiochemioterapii wykazano dodatkowo trend w kierunku wydłużenia całkowitego czasu przeżycia.

New-onset breast tenderness after initiation of estrogen plus progestin therapy and breast cancer risk

Crandall CJ, Aragaki AK, Chlebowski RT i wsp.
Arch Intern Med 2009; 169: 1684-91

Zastosowanie leczenia estrogenami w połączeniu z progestagenami zwiększa zachorowalność na raka piersi oraz tklivość piersi. Nie jest jasne, czy występowanie tklivości piersi podczas leczenia estrogenami w połączeniu z progestagenami jest związane z ryzykiem zachorowania na raka piersi.

Metody. Poddano analizie dane z badania *Women's Health Initiative Estrogen + Progestin Trial*, w którym kobiety po menopauzie, u których wcześniej nie usunięto macicy, przydzielono losowo do leczenia skoniugowanymi końskimi estrogenami w dawce 0,625 mg w połączeniu z octanem medroksyprogesteronu w dawce 2,5 mg dziennie ($n=8.506$) lub placebo ($n=8.102$). Przed włączeniem do badania, a następnie co rok, chorym wykonywano mammografię oraz kliniczne badanie piersi. Odnotowywano występowanie tklivości piersi (oceniane przez uczestniczki badania) w chwili włączenia do badania oraz po 12 miesiącach. Występowanie inwazyjnego raka piersi potwierdzano na podstawie dokumentacji medycznej (mediana czasu obserwacji 5,6 lat).

Wyniki. Wśród kobiet bez tklivości piersi w chwili włączenia do badania ($n=14.538$), dolegliwość ta pojawiała się znamienne częściej po 12 miesiącach w grupie poddanej hormonalnej terapii zastępczej w porównaniu do placebo (36,1% w porównaniu do 11,8%, $p<0,001$). Wśród kobiet poddanych hormonalnej terapii zastępczej ryzyko zachorowania na raka piersi było znamienne wyższe w grupie z tklivością piersi, która pojawiła się w trakcie leczenia w porównaniu do grupy bez tej dolegliwości (współczynnik ryzyka 1,48; 95% przedział ufności 1,08-2,03; $p=0,02$). W grupie placebo ryzyko

zachorowania na raka piersi nie wiązało się znamienne z występowaniem tkliwości piersi po włączeniu do badania ($p=0,97$).

Wnioski. Wystąpienie tkliwości piersi podczas leczenia skoniugowanymi końskimi estrogenami w połączeniu z medroksyprogesteronem wiąże się ze zwiększonym ryzykiem zachorowania na raka piersi. Czułość i swoistość zależności pomiędzy wystąpieniem tkliwości po rozpoczęciu hormonalnej terapii zastępczej a rakiem piersi są podobne do uzyskanych w modelu Gail (*Trial Registration clinical trials.gov Identifier: NCT00000611*).

Vaccination against HPV-16 oncoproteins for vulvar intraepithelial neoplasia

Kenter GG, Welters MJP, Valentijn ARPM i wsp.
N Engl J Med 2009; 361: 1838-47

Śródnabłonkowy nowotwór sromu (*vulvar intraepithelial neoplasia* – VIN) jest przewlekłą chorobą wywołaną przez typy wysokiego ryzyka wirusa brodawczaka ludzkiego (*human papillomavirus* – HPV), najczęściej typ 16 HPV (HPV-16). Spontaniczne regresje zmian występują u <1,5% chorych, a udział nawrotów po leczeniu jest wysoki.

Metody. Oceniono immunogenność i skuteczność syntetycznej długopeptydowej szczepionki u kobiet z obecnością HPV-16 oraz VIN wysokiego ryzyka. 20 kobiet z obecnością HPV-16 oraz VIN 3. stopnia szczepiono 3 lub 4 razy przy użyciu mieszaniny długich peptydów z wirusowych onkoprotein E6 i E7 HPV-16 w połączeniu w niekompletnym adiuwantem Freund'a. Wskaźnikiem końcowej oceny była odpowiedź kliniczna oraz odpowiedź komórek T-swoistych dla HPV-16.

Wyniki. Najczęstszym niepożądanym objawem leczenia był miejscowy obrzęk (u 100% chorych) oraz gorączka (u 64% chorych); żaden z tych objawów nie przekraczał 2. stopnia wg kryteriów *Common Terminology Criteria for Adverse Events of the National Cancer Institute*. Po 3 miesiącach od ostatniego szczepienia u 12 spośród 20 chorych (60%; 95% przedział ufności [CI] 36 do 81) stwierdzono kliniczną odpowiedź oraz ustąpienie dolegliwości. U 5 kobiet uzyskano całkowitą regresję zmian, a u 4 z nich HPV-16 nie był dłużej wykrywalny. Po 12 miesiącach obserwacji, u 15 spośród 19 chorych stwierdzono kliniczną odpowiedź (79%; 95% CI, 54 do 94), w tym całkowitą odpowiedź u 9 chorych (47%; 95% CI, 24 do 71). Udział całkowitych odpowiedzi utrzymywał się przez 24 miesiące obserwacji. U wszystkich chorych pod wpływem szczepienia stwierdzono odpowiedź T-komórkową, a analizy *post hoc* sugerowały, że chore z całkowitą odpowiedzią po 3 miesiącach miały znamienne silniejszą, związaną z interferonem γ , proliferacyjną odpowiedź komórek T CD4+ oraz szeroką odpowiedź komórek T CD8+ w porównaniu do chorych bez całkowitej odpowiedzi.

Wnioski. Przy użyciu szczepionki z syntetycznych długich peptydów przeciw onkoproteinom E6 i E7 HPV-16 można uzyskać kliniczne odpowiedzi u kobiet z VIN 3. stopnia z obecnością HPV-16. Całkowite odpowiedzi wydają się wiązać z indukcją immunogenności swoistej dla HPV-16.

Contralateral breast cancer risk in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers

Graeser MK, Engel C, Rhiem K i wsp.
J Clin Oncol 2009;27: 5887-92

Cel. Ocena ryzyka zachorowania na raka drugiej piersi u chorych z rodzinnym występowaniem mutacji *BRCA1* i *BRCA2* oraz ocena czynników ryzyka.

Chore i metody. Retrospektywne wielośrodkowe badanie kohortowe, przeprowadzone w latach 1996-2008, obejmowało 2.020 chorych na raka piersi (chore $n=978$; krewni $n=1,042$) z 978 rodzin obciążonych mutacją *BRCA1* lub *BRCA2*. Do oceny zależności pomiędzy wiekiem pierwszego zachorowania na raka piersi a wystąpieniem raka drugiej piersi stosowano analizę regresji Coxa, przy stratyfikacji obejmującej rodzaj zmutowanego genu *BRCA*.

Wyniki. Skumulowane ryzyko raka drugiej piersi 25 lat po wystąpieniu pierwszego raka piersi wyniosło 47,4% (95% CI 38,8% do 56,0%) u chorych z rodzin obciążonych mutacją *BRCA1* lub *BRCA2*. Kobiety z rodzin z mutacją *BRCA1* miały 1,6 razy większe ryzyko (95% CI, 1,2 do 2,3) zachorowania na raka drugiej piersi w porównaniu do kobiet z rodzin z mutacją *BRCA2*. Młodszy wiek w chwili zachorowania na raka pierwszej piersi wiązał się ze znamienne zwiększonym ryzykiem raka drugiej piersi u chorych z mutacją *BRCA1*. Podobny trend był obserwowany w grupie z mutacją *BRCA2*. Po 25 latach u 62,9% (95% CI 50,4% do 75,4%) chorych z mutacją *BRCA1*, u których raka pierwszej piersi rozpoznano w wieku <40 lat, wystąpił rak drugiej piersi, w porównaniu do jedynie 19,6% (95% CI 5,3% do 33,9%) w grupie, która zachorowała na raka pierwszej piersi w wieku >50 lat.

Wnioski. Wystąpienie raka drugiej piersi zależy od wieku zachorowania na raka pierwszej piersi oraz rodzaju zmutowanego genu *BRCA*. To ryzyko powinno być uwzględniane w planowaniu leczenia.

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