

DNA repair by ERCC1 in non–small-cell lung cancer and cisplatin-based adjuvant chemotherapy

Olaussen KA, Dunant A, Fouret P i wsp.
N Engl J Med 2006; 355: 983-981.

Uzupełniająca chemioterapia z udziałem cisplatyny poprawia wyniki leczenia chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca, jednak nie ma potwierdzonych czynników predykcyjnych pozwalających wyodrębnić grupę chorych odnoszących korzyść z jej zastosowania.

Metody. W guzach chorych operowanych z powodu niedrobnokomórkowego raka płuca, oceniono immunohistochemicznie ekspresję białka *excision repair cross-complementation group 1* (ERCC1). Przedmiotem oceny byli chorzy włączeni do badania *International Adjuvant Lung Cancer Trial*, co pozwoliło na porównanie wpływu uzupełniającej chemioterapii zawierającej cisplatinę na wyniki leczenia w zależności od ekspresji ERCC1. Całkowity czas przeżycia analizowano przy użyciu modelu Cox'a z uwzględnieniem czynników klinicznych i patologicznych.

Wyniki. Analizie poddano wycinki z guzów 761 chorych. Ekspresję ERCC1 stwierdzono u 335 (44%), a brak ekspresji u 426 (56%) chorych. Korzyść z zastosowania chemioterapii wiązała się z brakiem ekspresji ERCC1 (test na interakcję, $p=0,009$). W tej grupie zastosowanie uzupełniającej chemioterapii znamienne wydłużało czas przeżycia w porównaniu z obserwacją (skorygowany współczynnik ryzyka zgonu 0,65; 95% przedział ufności 0,50 do 0,86; $p=0,002$). Efektu tego nie obserwowano wśród chorych z ekspresją ERCC1 (skorygowany współczynnik ryzyka zgonu, 1,14; 95% przedział ufności, 0,84 do 1,55; $p=0,40$). W grupie poddanej wyłącznie obserwacji czas przeżycia chorych z ekspresją ERCC1 był znamienne dłuższy w porównaniu do chorych bez ekspresji ERCC1 (skorygowany współczynnik ryzyka zgonu 0,66; 95% przedział ufności 0,49 do 0,90; $p=0,009$).

Wnioski. Chorzy po resekcji mięszu płucnego z powodu niedrobnokomórkowego raka płuca bez ekspresji ERCC1 odnoszą korzyść z zastosowania uzupełniającej chemioterapii, w odróżnieniu od chorych z ekspresją ERCC1.

Extended lung cancer incidence follow-up in the Mayo Lung Project and overdiagnosis

Marcus PM, Bergstralh EJ, Zweig MH i wsp.
J Natl Cancer Inst 2006; 98: 748-756.

Niekorzystnym aspektem badań przesiewowych (*screening*) w kierunku chorób nowotworowych jest możliwość wystąpienia tzw. nadmiernej rozpoznawalności (*overdiagnosis*), tzn. wykrywania zmian, które bez przeprowadzenia badania przesiewowego nigdy nie zostałyby rozpoznane. Problem nadmiernej rozpoznawalności jest szczególnie istotny w przypadku raka płuca, ponieważ nowe techniki obrazowania pozwalają na wykrycie bardzo małych guzków o nieznanym znaczeniu klinicznym. Zjawisko to potwierdzają poprzednio opublikowane wyniki badania *Mayo Lung Project* – dużego, randomizowanego badania przeprowadzonego w latach 1970 i na początku 1980, obejmującego 9 211 palących mężczyzn. Pod koniec okresu obserwacji w lipcu 1983 roku nie stwierdzono różnicy w umieralności z powodu raka płuca, ale zaobserwowano o 43 przypadki więcej raka w ramieniu badanym, co może świadczyć o nadmiernej rozpoznawalności. Przeprowadzono analizę występowania zachorowań na raka płuca po długim czasie obserwacji.

Metody. Analizie poddano 7 118 żyjących uczestników badania *Mayo Lung Projekt*, u których do lipca 1983 roku nie rozpoznano raka płuca. Wykorzystano dokumentację medyczną, świadectwa zgonów z urzędów stanu cywilnego oraz wysyłano listy bezpośrednio do uczestników i ich najbliższych rodzin.

Wyniki. Dane były dostępne dla 6 101 uczestników, włączając w to 811 osób z niewyjaśnionym stanem odnośnie rozpoznania raka płuca. Od listopada 1971 roku do grudnia 1999 u 585 uczestników w ramieniu badanym oraz u 500 w ramieniu kontrolnym rozpoznano raka płuca.

Wnioski. Zwiększona liczba rozpoznanych przypadków raka płuca w ramieniu badanym po dodatkowych 16 latach obserwacji stanowi dalsze potwierdzenie nadrozpoznowalności raka płuca w badaniach przesiewowych.

Boost radiotherapy in young women with ductal carcinoma in situ: a multicentre, retrospective study of the Rare Cancer Network

Omlin A, Amichetti M, Azria D i wsp.

Lancet Oncology 2006; 7: 652-656.

Informacje o wynikach leczenia młodych kobiet z rozpoznaniem nieinwazyjnego raka przewodowego (DCIS) są skąpe. Nieznane są również korzyści z zastosowania dodatkowej dawki promieniowania na obszar łoża po guzie w tej grupie chorych. Celem badania była ocena wpływu dodatkowej dawki promieniowania na wyniki leczenia młodych chorych z rozpoznaniem DCIS.

Metody. Do badania włączono 373 kobiety po leczeniu oszczędzającym (w 18 ośrodkach), w stopniu zaawansowania Tis N0, w wieku w chwili rozpoznania ≤ 45 lat. 57 chorych (15%) nie było napromienianych po operacji, 166 (45%) napromieniono bez dodatkowej dawki na obszar łoża po guzie (mediana dawki 50 Gy [zasięg 40–60]), natomiast 150 (40%) napromieniono z dodatkową dawką (60 Gy [53–76]). Oceniano czas do nawrotu miejscowego. **Wyniki.** Mediana czasu obserwacji wyniosła 72 miesiące (od 1 do 281 miesięcy). U 55 chorych (15%) rozpoznano wznówę miejscową. Udział 10-letnich przeżyć bez nawrotu miejscowego wyniósł 46% (95% przedział ufności 24%–67%) wśród chorych nienapromienianych, 72% (61%–83%) wśród napromienianych bez dodatkowej dawki na obszar łoża, oraz 86% (78%–93%) w grupie chorych napromienianych z dodatkową dawką na obszar łoża (różnica pomiędzy trzema grupami, $p < 0,0001$). Czynniki rokownicze czasu do nawrotu miejscowego były: wiek, szerokość marginesu operacyjnego oraz zastosowana dawka promieniowania. Ryzyko wystąpienia wznowy miejscowej było mniejsze wśród chorych napromienianych w porównaniu do nienapromienianych (bez dodatkowania współczynnika ryzyka 0,33 [95% przedział ufności 0,16–0,71], $p = 0,004$; z dodatkową dawką, 0,15 [0,06–0,36], $p < 0,0001$).

Wnioski. W sytuacji braku danych z badań randomizowanych zastosowanie dodatkowej dawki na obszar łoża po guzie powinno być brane pod uwagę w leczeniu chorych po zabiegu oszczędzającym z powodu DCIS.

A genomic strategy to refine prognosis in early-stage non-small-cell lung cancer

Potti A, Mukherjee S, Petersen R i wsp.

N Engl J Med 2006; 355: 570-580.

Wyniki badań klinicznych wykazały korzyść z zastosowania uzupełniającej chemioterapii u chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca w stopniu zaawansowania IB, II, lub IIIA oraz brak korzyści u chorych w stopniu IA. Stopień zaawansowania jest prawdopodobnie mało precyzyjnym czynnikiem rokowniczym dla poszczególnych cho-

rych. Nawrót choroby po zabiegu chirurgicznym występuje u około 25% chorych w stopniu zaawansowania IA, co stwarza potrzebę wyodrębnienia podgrupy chorych o wysokim ryzyku nawrotucelem poddania ich bardziej skutecznemu leczeniu.

Metody. W grupie 89 chorych na raka płuca w niskim stopniu zaawansowania określono profil ekspresji genów związany ze zwiększonym ryzykiem nawrotu choroby (*lung metagene model*). Oceniono opracowany profil rokowniczy w dwóch niezależnych grupach chorych; 25 chorych z badania *American College of Surgeons Oncology Group* (ACOSOG) Z0030 oraz 84 chorych z badania *Cancer and Leukemia Group B* (CALGB) 9761.

Wyniki. Opracowany model pozwolił na oszacowanie ryzyka nawrotu dla poszczególnych chorych znacznie lepiej niż przy użyciu klinicznych czynników rokowniczych we wszystkich grupach chorych na wczesnego niedrobnokomórkowego raka płuca. W kohortach chorych z badań ACOSOG Z0030 i CALGB 9761, wartość predykcyjna opracowanego modelu wyniosła odpowiednio 72% i 79%. Model rokowniczy pozwolił również na wyodrębnienie podgrupy chorych w stopniu zaawansowania IA z wysokim ryzykiem nawrotu choroby, którzy prawdopodobnie odnieśliby korzyść z uzupełniającej chemioterapii. **Wnioski.** Zastosowanie opracowanego modelu rokowniczego mogłoby pozwolić na bardziej precyzyjne oszacowanie ryzyka wystąpienia nawrotu choroby oraz podjęcie decyzji o stosowaniu uzupełniającej chemioterapii u wybranych chorych na wczesnego niedrobnokomórkowego raka płuca.

Effects of raloxifene on cardiovascular events and breast cancer in postmenopausal women

Barrett-Connor E, Mosca L, Collins P i wsp.

N Engl J Med 2006; 355:125-137.

Wpływ raloksyfenu, selektywnego modulatora receptorów estrogenowych, na chorobę wieńcową oraz raka piersi nie został dotychczas oceniony.

Metody. 10 101 kobiet po menopauzie (mediana wieku 67,5 lat) z rozpoznaną chorobą wieńcową lub licznymi czynnikami ryzyka jej wystąpienia przydzielono losowo do leczenia raloksyfenem w dawce 60 mg raz dziennie lub do podawania placebo. Mediana czasu obserwacji wyniosła 5,6 lat. Oceniano liczbę incydentów wieńcowych (np. zgonów z przyczyn wieńcowych, zawałów lub hospitalizacji z powodu ostrych zespołów wieńcowych) oraz częstość występowania inwazyjnego raka piersi.

Wyniki. Raloksyfen nie wpływał znacząco na ryzyko wystąpienia pierwotnych zdarzeń wieńcowych (533 w porównaniu do 553 zdarzeń; współczynnik ryzyka 0,95; 95% przedział ufności 0,84 do 1,07) oraz zmniejszał ryzyko wystąpienia raka piersi (40 w porównaniu do 70 zachorowań; współczynnik ryzyka 0,56; 95% przedział ufności 0,38 do 0,83; bezwzględne obniżenie ryzyka zachorowania na inwazyjnego raka piersi o 1,2 na 1 000 kobiet w ciągu

roku) w porównaniu do placebo. Korzyść wynikała głównie z obniżenia liczby zachorowań na raka piersi z dodatnimi receptorami estrogenowymi. Nie stwierdzono znamiennej różnicy w udziałach zgonów, niezależnie od przyczyny, ani w całkowitej liczbie zawałów serca pomiędzy grupami. Przyjmowanie raloksyfenu wiązało się z większym ryzykiem zgonu w przebiegu zawału (59 w porównaniu do 39 zdarzeń; współczynnik ryzyka 1,49; 95% przedział ufności 1,00 do 2,24; bezwzględny wzrost ryzyka 0,7 na 1 000 kobietolat) oraz z większym ryzykiem powikłań zakrzepowo-zatorowych (103 w porównaniu do 71 zdarzeń; współczynnik ryzyka 1,44; 95% przedział ufności 1,06 do 1,95; bezwzględny wzrost ryzyka 1,2 na 1 000 kobietolat). Raloksyfen obniżał ryzyko wystąpienia złamań kręgosłupa (64 w porównaniu do 97 zdarzeń; współczynnik ryzyka 0,65; 95% przedział ufności 0,47 do 0,89; bezwzględne obniżenie ryzyka 1,3 na 1 000).

Wnioski. Raloksyfen nie wpływa istotnie na ryzyko choroby wieńcowej. Zmniejszenie ryzyka zachorowania na raka piersi oraz liczby złamań kręgosłupa związane z przyjmowaniem raloksyfenu należy rozpatrywać w kontekście zwiększonego ryzyka wystąpienia choroby zakrzepowo-zatorowej oraz zgonu w przebiegu zawału serca.

Stereotactic radiosurgery plus whole-brain radiation therapy vs stereotactic radiosurgery alone for treatment of brain metastases

Aoyama H, Shrato H, Tago M i wsp.
JAMA 2006; 295: 2483-2491.

Nie wiadomo, czy napromienianie całego mózgowia (*whole-brain radiation therapy*; WBRT) w połączeniu z radioterapią stereotaktyczną (*stereotactic radiosurgery*; SRS) poprawia wyniki leczenia chorych z przerzutami do ośrodkowego układu nerwowego w porównaniu do wyłączonej radioterapii stereotaktycznej.

Oceniono wpływ dołączenia napromieniania całego mózgowia do radioterapii stereotaktycznej na czas przeżycia, wyleczenia miejscowe, zachowanie funkcji nerwowych oraz częstość zgonów z przyczyn neurologicznych.

Chorzy i metody. Od października 1999 do grudnia 2003 w 11 japońskich ośrodkach do badania włączono 132 chorych z przerzutami (od 1 do 4) do mózgowia o średnicy nie większej niż 3 cm. Chorych przydzielano losowo do wyłączonej radioterapii stereotaktycznej (67 chorych) lub dodatkowego napromieniania całego mózgowia (65 chorych). Głównym wskaźnikiem oceny był całkowity czas przeżycia. Oceniano również liczbę wznów w ośrodkowym układzie nerwowym, konieczność ponownego leczenia zmian w mózgowiu, stopień zachowania funkcji nerwowych, działania niepożądane napromieniania oraz przyczyny poszczególnych zgonów.

Wyniki. Mediany całkowitego czasu przeżycia w grupie leczonej w sposób skojarzony i poddanej wyłącznie radioterapii stereotaktycznej wyniosły odpowiednio 7,5 i 8,0

miesiący, a udział rocznych przeżyć – odpowiednio 38,5% (95% przedział ufności od 26,7% do 50,3%) oraz 28,4% (od 17,6% do 39,2%); $p=0,42$. Udział wznów w ośrodkowym układzie nerwowym w pierwszym roku po leczeniu wyniósł odpowiednio 46,8% i 76,4% ($p<0,001$). Chorzy leczeni w sposób skojarzony ($n=10$) rzadziej wymagali ponownego leczenia zmian w mózgowiu w porównaniu do chorych poddanych wyłącznie stereotaksji ($n=29$); $p<0,001$. Neurologiczną przyczyną zgonu stwierdzono u 22,8% chorych leczonych w sposób skojarzony i u 19,3% poddanych tylko radioterapii stereotaktycznej ($p=0,64$). Nie zaobserwowano znamienych różnic w stopniu zachowania sprawności i funkcji nerwowych oraz działaniach niepożądanych radioterapii.

Wnioski. Dołączenie napromieniania całego mózgowia do radioterapii stereotaktycznej nie wydłużyło czasu przeżycia chorych z 1-4 przerzutami do mózgowia w porównaniu do wyłączonej radioterapii stereotaktycznej. Wznowy w mózgowiu występowały znamienne częściej u chorych poddanych wyłącznie radioterapii stereotaktycznej. W tej grupie chorych częściej konieczne było zastosowanie ponownego leczenia.

Validation and clinical utility of a 70-gene prognostic signature for women with node-negative breast cancer

Buyse M, Loi S, van't Veer L i wsp. TRANSBIG Consortium
J Natl Cancer Inst 2006; 98: 1183-92.

W dotychczas przeprowadzonych badaniach wykazano rokowniczą wartość 70-genowego profilu ekspresji u chorych na raka piersi bez przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych. Celem obecnej pracy jest potwierdzenie tych doniesień w niezależnej grupie chorych.

Metody. Chore z pięciu ośrodków europejskich ($n=307$; 137 zdarzeń po medianie czasu obserwacji 13,6 lat) podzielono na grupy niskiego i wysokiego ryzyka na podstawie oceny profilu ekspresji genów oraz kryteriów klinicznych i patologicznych. Chore przydzielano do grupy niskiego ryzyka według oceny profilu ekspresji, jeśli przewidywane prawdopodobieństwo 5-letniego przeżycia do rozsiewu choroby wynosiło powyżej 90%, natomiast do grupy wysokiego ryzyka według kryteriów kliniczno-patologicznych, jeśli prawdopodobieństwo 10-letniego przeżycia ocenione przy użyciu programu komputerowego „*Adjuvant!*” wynosiło powyżej 88% (dla chorych z ekspresją receptorów estrogenowych) lub 92% (dla chorych bez ekspresji receptorów estrogenowych). Oceniano współczynniki ryzyka dla porównania całkowitego czasu przeżycia, czasu do nawrotu oraz do rozsiewu choroby pomiędzy grupami niskiego i wysokiego ryzyka.

Wyniki. Profil 70-genowy okazał się skuteczniejszy w ocenie wszystkich wskaźników w porównaniu do klinicznych i patologicznych czynników ryzyka. Współczyn-

nik ryzyka wystąpienia przerzutów odległych oceniony za pomocą profilu ekspresji wyniósł 2,32 (95% przedział ufności od 1,35 do 4,00) bez przyjęcia poprawki na czynniki kliniczne oraz od 2,13 do 2,15 po przyjęciu poprawek na różne wartości ryzyka klinicznego. Nieskorygowany współczynnik ryzyka oceniony na podstawie czynników klinicznych i patologicznych w programie „*Adjuvant!*” wyniósł 1,68 (95% przedział ufności od 0,92 do 3,07). Nieskorygowany współczynnik ryzyka zgonu wyznaczony na podstawie profilu ekspresji wyniósł 2,79 (95% przedział ufności 1,6-4,87), a skorygowany od 2,63 do 2,89, natomiast nieskorygowany współczynnik ryzyka zgonu oparty na kryteriach kliniczno-patologicznych wyniósł 1,67 (95% przedział ufności 0,93-2,98). Prawdopodobieństwo przeżycia 10 lat dla chorych z grupy wysokiego ryzyka wg oceny profilu ekspresji wynosiło 0,69 dla chorych z grupy niskiego i wysokiego ryzyka klinicznego, podczas gdy dla chorych z grupy niskiego ryzyka określonego genetycznie – odpowiednio 0,88 i 0,89.

Wnioski. U chorych na wczesnego raka piersi 70-genowy profil ekspresji dodaje niezależne informacje dotyczące rokowania do kliniczno-patologicznych czynników ryzyka

Concordance among gene-expression-based predictors for breast cancer

Fan C, Oh DS, Wessels L i wsp.
N Engl J Med 2006; 355: 560-569.

W wyniku badań nad profilami ekspresji genów u chorych na raka piersi różne laboratoria wyodrębniły różne rokownicze profile genów, pokrywające się tylko częściowo.

Metody. Dla porównania wartości predykcyjnej zestawów genów u poszczególnych chorych poddano analizie dane genetyczne 295 chorych przy użyciu pięciu różnych modeli wzorów ekspresji genów: model wewnętrznych podtypów (*intrinsic subtypes I*), profil 70-genowy (*70-gene profile*), model odpowiedzi rany (*wound response*), model współczynnika wznów (*recurrence score*) i model stosunku dwóch genów (*two-gene ratio*) u chorych leczonych tamoksyfenem.

Wyniki. Stwierdzono, że większość modeli jest w dużym stopniu zgodna w określaniu rokowania dla poszczególnych chorych. W szczególności prawie wszystkie guzy określone wg modelu wewnętrznych podtypów jako *basal-like*, HER2-dodatnie, estrogenowo-ujemne lub *luminal B* (tj. charakteryzujące się niekorzystnym rokowaniem) jednocześnie zostały sklasyfikowane jako posiadające niekorzystny profil 70-genowy, aktywną odpowiedź rany i wysoki współczynnik wznów. Profil 70-genowy i model współczynnika wznów, które są obecnie wprowadzane do praktyki klinicznej, charakteryzowały się zgodnością w określaniu rokowania od 77 do 81%.

Wnioski. Cztery spośród pięciu różnych zestawów ekspresji genów u chorych na raka piersi wykazało zgodność

w określaniu rokowania u poszczególnych chorych i prawdopodobnie odpowiadały podobnym biologicznym fenotypom.

Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer

Cunningham D, Allum WH, Stenning SP i wsp. MAGIC Trial
N Engl J Med 2006; 355: 11-20.

Chemioterapia z zastosowaniem epirubicyny, cisplatyny, i fluorouracylu (ECF) przedłuża czas przeżycia chorych na miejscowo zaawansowanego i rozlanego gruczolakoraka żołądka. Oceniono, czy zastosowanie okołooperacyjnej chemioterapii ECF poprawia wyniki leczenia chorych na potencjalnie uleczalnego raka żołądka.

Metody. Chorych na operacyjnego gruczolakoraka żołądka, okolicy wpustu lub dolnego odcinka przełyku, przydzielano losowo do okołooperacyjnej chemioterapii (250 chorych) i zabiegu operacyjnego lub wyłącznie do zabiegu operacyjnego (253 chorych). Podawano 3 cykle chemioterapii przed i 3 cykle po zabiegu operacyjnym. Leki podawano dożylnie: epirubicyna (50 mg/m²) i ciplatyna (60 mg/m²) dnia pierwszego oraz fluorouracyl (200 mg/m²/dobę) we wlewie ciągłym przez 21 dni. Oceniano czas przeżycia.

Wyniki. Działania niepożądane chemioterapii ECF były podobne do opisywanych u chorych na zaawansowanego raka żołądka. Udział powikłań pooperacyjnych (odpowiednio 46% i 45%), jak i liczba zgonów w ciągu 30 dni po zabiegu, były podobne wśród chorych leczonych z udziałem i bez udziału chemioterapii. Wymiary i zaawansowanie guzów usuwanych operacyjnie były znacząco mniejsze w grupie otrzymującej chemioterapię. W czasie obserwacji o medianie 4 lat zmarło 149 chorych w grupie otrzymującej chemioterapię i 170 w grupie wyłącznie operowanej. Udziały 5-letnich przeżyć (współczynnik ryzyka zgonu, 0,75; 95% przedział ufności, 0,60-0,93; $p=0,009$; udział 5-letnich przeżyć 36% w porównaniu do 23%, jak również przeżyć do progresji choroby (współczynnik ryzyka progresji, 0,66; 95% przedział ufności, 0,53-0,81; $p<0,001$) były wyższe wśród chorych poddanych chemioterapii w porównaniu do chorych wyłącznie operowanych.

Wnioski. Zastosowanie okołooperacyjnej chemioterapii ECF prowadziło do zmniejszenia wymiarów i zaawansowania guza oraz znacząco wydłużało czas przeżycia oraz czas do progresji u chorych na operacyjnego raka żołądka i okolicy wpustu.

Opracowanie
Dr n. med. Anna Kowalczyk
Dr n. med. Ewa Szutowicz
Dr n. med. Rafał Dziadziuszko
Dr n. med. Krzysztof Konopa