

# Leczenie uzupełniające w porównaniu z tamoxifenem, w odniesieniu do statusu ERBB2 oznaczonego centralnie, u kobiet po menopauzie chorych na wczesnego raka piersi wrażliwego na hormonoterapię: uzupełniające wyniki randomizowanego badania klinicznego BIG 1-98

Adjuvant letrozole versus tamoxifen according to centrally-assessed ERBB2 status for postmenopausal women with endocrine-responsive early breast cancer: supplementary results from the BIG 1-98 randomised trial

*Birgitte B Rasmussen, Meredith M Regan, Anne E Lykkesfeldt, Patrizia Dell'Orto, Barbara Del Curto, Katrine L Henriksen, Mauro G Mastropasqua, Karen N Price, Eliane Méry, Magali Lacroix-Triki, Stephen Braye, Hans J Altermatt, Richard D Gelber, Monica Ca stiglion-Gertsch, Aron Goldhirsch, Barry A Gusterson, Beat Thürlimann, Alan S Coates, Giuseppe Viale, for the BIG 1-98 Collaborative and International Breast Cancer Study Groups*

*Lancet Oncol* 2008; 9,1: 23-28

## Streszczenie

**Założenia** Badanie kliniczne The Breast International Group (BIG) 1-98 (randomizowane podwójnie ślepe badanie III fazy) wykazało, że letrozol w porównaniu z tamoxifenem znacząco poprawia przeżycie wolne od choroby (DFS) u kobiet po menopauzie, chorych na wczesnego raka piersi wrażliwego na hormonoterapię. Celem autorów było ustalenie, czy korzyść z letrozolu w porównaniu z tamoxifenem różni się, w odniesieniu do statusu ERBB2 guzów.

**Metody** Badanie BIG 1-98 składa się z czterech grup leczniczych, w których porównuje się 5 lat monoterapii letrozolem lub tamoxifenem, i obydwojema tymi lekami podanymi sekwencyjnie: jednego z nich przez 2 lata, a następnie drugiego przez 3 lata. Badanie przedstawione przez autorów zawiera dane od 4922 pacjentek, losowo przydzielonych do dwu grup leczonych monoterapią (letrozolem lub tamoxifenem przez 5 lat; 51 miesięcy średni okres obserwacji [zakres <1 do 90 miesięcy]). Oznaczenie centralne receptorów estrogenowych (ER), receptorów progesteronowych (PgR) i statusu ERBB2, z wykorzystaniem bloków parafinowych materiału z guza pierwotnego, było możliwe u 3650 (74%) pacjentek. Ekspresja ER, PgR i ERBB2 była mierzona immunohistochemicznie (IHC), a dodatni status ERBB2 został potwierdzony fluorescencyjną hybrydyzacją *in-situ* (FISH). Pozytywne barwienie przynajmniej 1% komórek uważano za obecność ekspresji receptorów ER lub PgR. Guzy uważano za pozytywne pod względem ERBB2, jeśli była amplifikacja metodą FISH lub dla mniejszej liczby guzów, jeśli nie było możliwe do oznaczenia lub nie było osiągalne badanie FISH, jeśli występowała nadekspresja 3+ w IHC. Użyto współczynników ryzyka (HR) oznaczonych za pomocą modelu Coxa dla porównania letrozolu z tamoxifenem pod względem DFS, który był podstawowym punktem końcowym, i aby ocenić interakcje leczenia pod względem zmiennych współgrających. Badanie BIG 1-98 jest zarejestrowane na stronie badań klinicznych, należącej do National Cancer Institute w USA, dostępnej pod adresem <http://www.clinicaltrials.gov/ct/show/NCT00004205>.

**Wyniki** W zależności od oznaczenia centralnego 7% (257 spośród 3650) guzów zostało

sklasyfikowanych jako ERBB2--pozytywne. U 3533 pacjentek z guzami z potwierdzoną ekspresją ER, DFS był gorszy u pacjentek z guzami ErBB2-dodatnimi (n=239) niż u tych z guzami ERBB2-negatywnymi (n=3294; HR 2,09 [95% CI 1,59-2,76]; p<0,0001). Nie odnotowano statystycznych dowodów na heterogenność skutków leczenia w zależności od statusu ERBB2. Obserwowane współczynniki ryzyka wynosiły 0,62 (95%CI 0,37-1,03) dla guzów ERBB2-dodatnich i 0,72 (0,59-0,87) dla guzów ERBB2-ne-gatywnych.

**Wnioski** Większą korzyść z letrozolu w porównaniu z tamoxifenem odnotowano niezależnie od statusu receptora ERBB2 guza. Dlatego status ERBB2 nie wydaje się kryterium wyboru do leczenia letrozolem w porównaniu z tamoxifenem, dla kobiet w wieku pomenopauzalnym, chorych na wczesnego raka piersi wrażliwego na hormonoterapię