

Aspirin and the risk of colorectal cancer in relation to the expression of COX-2

Chan AT, Ogino S, Fuchs CS

N Engl J Med 2007; 356: 2131-2142

Regularne stosowanie aspiryny zmniejsza ryzyko raka jelita grubego, ale mechanizm wpływu aspiryny na karcynogenezę nie jest dobrze poznany.

Metody. Immunohistochemicznie oceniano ekspresję cyklooksygenazy-2 (COX-2) w wycinkach raka jelita grubego, zatopionych w blokach parafinowych z 2 dużych kohort uczestników, którzy dostarczali kwestionariusze dotyczące przyjmowania aspiryny co 2 lata. Zastosowano model regresji Coxa do porównania wpływu stosowania aspiryny na względne ryzyko zachorowania na raka jelita grubego, w zależności od ekspresji COX-2 w guzie.

Wyniki. W czasie 2.446.431 osobołat obserwacji obejmującej 82.911 kobiet i 47.363 mężczyzn wystąpiły 636 raki jelita grubego, w których możliwa była ocena ekspresji COX-2. W 423 guzach (67%) stwierdzono nadekspresję COX-2. Wpływ stosowania aspiryny różnił się znacząco, w zależności od ekspresji COX-2 ($p=0,02$). Regularne stosowanie aspiryny wiązało się ze znaczącym obniżeniem ryzyka raka jelita grubego z nadekspresją COX-2 (względne ryzyko 0,64 w analizie wieloczynnikowej; 95% przedział ufności [CI] 0,52 do 0,78), natomiast nie miało ono wpływu na występowanie guzów bez lub z niską ekspresją COX-2 (wieloczynnikowe względne ryzyko 0,96; 95% CI, 0,73 do 1,26). Występowanie raków jelita grubego z nadekspresją COX-2 z uwzględnieniem wieku wyniosło 37 na 100.000 osobołat wśród osób regularnie zażywających aspirynę, w porównaniu do 56 na 100.000 osobołat wśród osób, które nie przyjmowały aspiryny regularnie; natomiast udział raków bez lub z niską ekspresją COX-2 wyniósł odpowiednio 27 i 28 na 100.000 osobołat.

Wnioski. Regularne stosowanie aspiryny wydaje się zmniejszać ryzyko zachorowania na raka jelita grubego z nadekspresją COX-2, ale pozostaje bez wpływu na raka bez lub z niską ekspresją.

Case-control study of Human Papillomavirus and oropharyngeal cancer

D'Souza G, Kreimer AR, Viscidi R i wsp.

N Engl J Med 2007; 356: 1944-1956

Istnieją dowody molekularne sugerujące rolę wirusa brodawczaka ludzkiego (HPV) w patogenezie płaskonabłonkowego raka ustnej części gardła, ale dane epidemiologiczne są niejednoznaczne.

Metody. Przeprowadzono badanie typu *case-control*, obejmujące 100 chorych na nowo rozpoznanego raka ustnej części gardła oraz 200 osób bez nowotworu, stanowiących grupę kontrolną. Do porównań pomiędzy grupą chorych a grupą kontrolną stosowano wieloczynnikowe modele regresji w celu oceny zależności pomiędzy zakażeniem HPV i występowaniem raka ustnej części gardła.

Wyniki. Duża liczba partnerów seksualnych w czasie życia (stosunki płciowe pochwowe – 26 lub więcej partnerów [iloraz szans 3,1; 95% przedział ufności [CI], 1,5 do 6,5] oraz seks oralny – 6 lub więcej partnerów [iloraz szans 3,4; 95% CI, 1,3 do 8,8]) wiązała się z występowaniem raka ustnej części gardła. Stopień zależności wzrastał z liczbą partnerów seksualnych (stosunki płciowe pochwowe i seks oralny, odpowiednio $p=0,002$ i $p=0,009$). Występowanie raka ustnej części gardła wiązało się znacząco z zakażeniem HPV-16 w jamie ustnej (iloraz szans 14,6; 95% CI 6,3 do 36,6), zakażeniem jamy ustnej jakimkolwiek z 37 typów HPV (iloraz szans 12,3; 95% CI 5,4 do 26,4) oraz obecnością białka L1 kapsydu HPV-16 w surowicy (iloraz szans 32,2; 95% CI 14,6 do 71,3). Wśród 100 wycinków guza zatopionych w parafinie obecność DNA HPV-16 stwierdzono w 72% (95% CI 62% do 81%), a u 64% chorych na raka ustnej części gardła, w surowicy stwierdzono obecność białka E6, E7 (lub obu) HPV-16. Obecność białka L1 HPV-16 w surowicy wiązała się znacząco z występowaniem raka ustnej części gardła zarówno u chorych palących dużo papierosów oraz nadużywających alkoholu (iloraz szans 19,4; 95% CI 3,3 do 113,9), jak i u osób bez tych nałogów (iloraz szans 33,6; 95% CI 13,3 do 84,8). U chorych z ustnym zakażeniem HPV-16, w grupach palących papierosy i spożywających alkohol. Z kolei u osób bez narażenia na HPV-16 palenie papierosów i spożywanie alkoholu zwiększało ryzyko zachorowania na raka.

Wnioski. Ustne zakażenie HPV jest silnie związane z zachorowaniem na raka ustnej części gardła wśród osób z ustalonymi czynnikami ryzyka (palenie tytoniu i spożywanie alkoholu).

Oral sodium clodronate for nonmetastatic prostate cancer – results of a randomized double-blind placebo-controlled trial: Medical Research Council PR04 (ISRCTN61384873)

Mason MD, Sydes MR, Glaholm J i wsp.
J Natl Cancer Inst 2007; 99: 765-776

Najczęstszą lokalizacją przerzutów raka gruczołu krokowego są kości. Leczenie uzupełniające z zastosowaniem bisfosfonianów poprawia wyniki leczenia chorych na raka piersi bez przerzutów do kości, natomiast wpływ tych leków na powstawanie przerzutów do kości u chorych na raka gruczołu krokowego nie jest znany.

Metody. Przeprowadzono randomizowane, podwójnie ślepe badanie z zastosowaniem placebo, oceniające wpływ bisfosfonianu pierwszej generacji na czas przeżycia bez dolegliwości związanych z przerzutami do kości (czas do wystąpienia objawowych przerzutów do kości lub śmierci z powodu raka gruczołu krokowego). Do badania włączano chorych na raka gruczołu krokowego bez przerzutów do kości z dużym ryzykiem ich wystąpienia. Od 1 czerwca 1994 r. do 31 grudnia 1997 r., do badania włączono 508 chorych z 26 ośrodków w Wielkiej Brytanii oraz jednego w Nowej Zelandii. Chorych na raka gruczołu krokowego, u których w czasie 3 lat od rozpoznania w wykonanej scyntygrafii nie stwierdzono przerzutów do kości, przydzielano losowo do leczenia doustnym kłodronianem sodu (2,080 mg/dobę, n=254) lub placebo (n=254) przez okres nie dłuższy niż 5 lat. Wyniki porównywano z zastosowaniem metody Kaplana-Meiera.

Wyniki. Charakterystyka chorych przydzielonych do każdego z ramion badania była podobna. Po czasie obserwacji o medianie 10 lat nie stwierdzono wydłużenia czasu przeżycia bez dolegliwości związanych z przerzutami do kości (kłodronian w porównaniu do placebo, 80 zdarzeń w porównaniu do 68 zdarzeń; współczynnik ryzyka [HR] = 1,22; 95% przedział ufności = 0,88 do 1,68) ani całkowitego czasu przeżycia (kłodronian w porównaniu do placebo, 130 zgonów w porównaniu do 127 zgonów; współczynnik ryzyka = 1,02; 95% przedział ufności = 0,80 do 1,30) w grupie leczonej kłodronianem. Zdarzenia niepożądane, zwłaszcza ze strony przewodu pokarmowego, oraz podwyższony poziom dehydrogenazy mleczanowej występowały częściej wśród chorych otrzymujących kłodronian; poza tym kłodronian był dobrze tolerowany. Obniżenie dawki leku badanego zdarzało się częściej w grupie otrzymującej kłodronian niż placebo (współczynnik ryzyka = 1,63, 95% przedział ufności = 1,21 do 2,19).

Wnioski. Leczenie uzupełniające z zastosowaniem kłodronianu sodu nie wpływa na historię naturalną nierozsianego raka gruczołu krokowego.

Long-term solid cancer risk among 5-year survivors of Hodgkin's lymphoma

DC Hodgson, ES Gilbert, GM Dores i wsp.
J Clin Oncol 2007; 25: 1489-1497

Osoby wyleczone z ziarnicy złośliwej mają znacząco podwyższone ryzyko zachorowania na wtórne nowotwory lite. Dotychczas nie oceniono przy użyciu wieloczynnikowego modelu względnego ryzyka, wzrostu ryzyka całkowitego oraz całkowitej zachorowalności w zależności od wieku zachorowania.

Chorzy i metody. W 13 populacyjnych rejestrach nowotworów z Ameryki Północnej i Europy odnaleziono 18.862 chorych, którzy przeżyli co najmniej 5 lat od zakończenia leczenia chłoniaka Hodgkina. Wpływ wieku w chwili rozpoznania, okresu pomiędzy zachorowaniami, płci, sposobu zastosowanego leczenia oraz roku rozpoznania na względne ryzyko, wzrost ryzyka całkowitego oraz całkowitą zachorowalność na wtórne nowotwory lite oceniono z zastosowaniem modelu regresji Poissona.

Wyniki. Spośród 1.490 wtórnych nowotworów, 850 oceniono jako spowodowane przebyłym leczeniem. Dla większości lokalizacji nowotworów zarówno względne, jak i całkowite ryzyko zachorowania malało ze wzrastającym wiekiem rozpoznania ziarnicy złośliwej i z wiekiem chorego. Dla osoby, u której rozpoznano ziarnicę w wieku 30 lat, która dożyła co najmniej 40. roku życia, przewidywane ryzyko zachorowania na nowotwór było znacząco podwyższone dla raka piersi (względne ryzyko 6,1), nowotworów o lokalizacji nadprzeponowej (6,0) i podprzeponowej (3,7). Największe ryzyko zaobserwowano dla międzybłoniaka (20,0). Trzydziestoletnie skumulowane ryzyko zachorowania na nowotwór dla kobiet i mężczyzn, u których rozpoznano ziarnicę w 30. roku życia wynosiło odpowiednio 18% i 26%, w porównaniu do 7% i 9% u osób w populacji ogólnej. U młodych chorych na ziarnicę złośliwą wzrost ryzyka zachorowania na raka piersi lub raka jelita grubego wyprzedza o 10 do 25 lat najniższy zalecany dla ogólnej populacji wiek badań przesiewowych.

Wnioski. Modelowanie wieloczynnikowe pozwoliło po raz pierwszy wykazać zmiany ryzyka zachorowania na wtórne nowotwory w czasie, co było trudne do określenia na podstawie analiz nieskorygowanych. Pozwoli to na dokładniejszą ocenę indywidualnego ryzyka i stworzenie schematu badań przesiewowych celem wczesnego wykrywania zmian.

Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of erythropoietin in non-small-cell lung cancer with disease-related anemia

JR Wright, YC Ung, JA Julian i wsp.
J Clin Oncol 2007; 25: 1027-1032

Wyniki dotychczas przeprowadzonych badań klinicznych sugerują poprawę jakości życia chorych na niedokrwistość pod wpływem leczenia erytropoetyną, jednak dotychczas w żadnym z nich ocena jakości życia nie była głównym celem badania. Zaplanowano badanie oceniające wpływ erytropoetyny na jakość życia chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z niedokrwistością.

Chorzy i metody. Przeprowadzono wieloośrodkowe, randomizowane badanie z placebo w grupie kontrolnej. Zaplanowano włączenie do badania 300 chorych. Kryteriami włączenia do badania było rozpoznanie niedrobnokomórkowego raka płuca, niekwalifikującego się do leczenia radykalnego oraz wyjściowe stężenie hemoglobiny poniżej 121 g/L. Chorych przydzielano losowo do 12 cotygodniowych podskórnych iniekcji erytropoetyny alfa lub placebo. Docelowe stężenie hemoglobiny miało wynosić od 120 do 140 g/L. Głównym celem badania była ocena zmiany wartości współczynnika *Functional Assessment of Cancer Therapy – Anemia*, który oceniano wyjściowo oraz w 12. tygodniu leczenia.

Wyniki. Doniesienia o incydentach zakrzepowych stwierdzanych w innych badaniach klinicznych z użyciem erytropoetyny spowodowały przeprowadzenie wcześniej niezaplanowanej analizy, dotyczącej bezpieczeństwa po włączeniu 70 chorych (odpowiednio 33 i 37 w ramieniu badanym i kontrolnym). Wykazano znamiennej różnicę w medianie czasu przeżycia na korzyść chorych z ramienia kontrolnego (odpowiednio 63 i 129 dni, współczynnik ryzyka 1,84; $p=0,04$). Komitet kierujący podjął decyzję o zamknięciu badania. Niewielka liczba chorych uniemożliwiła dokładną ocenę parametrów jakości życia. Stwierdzono podwyższenie stężenia hemoglobiny w grupie otrzymującej erytropoetynę.

Wnioski. Nieplanowana ocena bezpieczeństwa wykazała skrócenie całkowitego czasu przeżycia chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca otrzymujących erytropoetynę alfa. Badania, w których ocenia się stosowanie erytropoetyny, powinny być bardzo ściśle monitorowane pod kątem jej wpływu na całkowity czas przeżycia.

Efficacy of a prophylactic adjuvanted bivalent L1 virus-like-particle vaccine against infection with human papillomavirus types 16 and 18 in young women: an interim analysis of a phase III double-blind, randomised controlled trial

J Paavonen, D Jenkins, FX Bosch i wsp.
HPV PATRICIA study group
Lancet 2007; 369: 2161-2170

Celem analizy cząstkowej dużego randomizowanego badania klinicznego III fazy była ocena skuteczności szczepionki AS04 HPV16/18 L1 w zapobieganiu zakażeniom typami 16. i 18. wirusa brodawczaka ludzkiego (HPV) u młodych kobiet.

Metody. Do badania włączono 18.644 kobiety w wieku od 15 do 25 lat. Przydzielono je losowo do podania szczepionki HPV16/18 ($n=9.319$) lub szczepionki przeciw zapaleniu wątroby typu A ($n=9.325$) w miesiącach 0., 1. i 6. Z badania wyłączono 88 kobiet z powodu nasilonych zmian w badaniu cytologicznym bądź braku wyniku tego badania. 9.258 kobiet otrzymało szczepionkę HPN16/18, a 9.267 szczepionkę kontrolną. Kobiety te mogły być zakażone wirusem brodawczaka ludzkiego, często jego wieloma typami, oraz mogły mieć stwierdzone zmiany w wyjściowym badaniu cytologicznym o niewielkim stopniu nasilenia. W ramach badania oceniano za pomocą metody PCR obecność 14 onkogennych typów HPV w wymazach cytologicznych i ewentualnych bioptatach. Głównym celem badania była ocena skuteczności szczepionki w zapobieganiu śródnabłonkowemu nowotworzeniu w szyjce macicy (*cervical intraepithelial neoplasia – CIN*) 2+, spowodowanemu przez typy 16. i 18. HPV u kobiet seronegatywnych i z nieoznaczalnym stężeniem DNA tych typów wirusa w badaniu wyjściowym (miesiąc 0). Dopuszczano możliwość występowania zmian powodowanych przez różne typy HPV. Analiza cząstkowa została przeprowadzona po stwierdzeniu 23 przypadków CIN2+ z DNA wirusowym HPV16 lub HPV18 w zmianach w całej badanej populacji. Ocena została przeprowadzona zgodnie ze zmodyfikowaną zasadą intencji leczenia. Badanie zostało zarejestrowane w bazie NIH pod numerem NCT00122681.

Obserwacje. Średni czas obserwacji w chwili przeprowadzenia analizy cząstkowej wynosił 14,8 miesięcy (odchylenie standardowe 4,9 miesięcy). Stwierdzono dwie zmiany CIN2+ w grupie badanej i 21 w grupie kontrolnej. Spośród 23 zmian w 14 (2 w grupie badanej i 12 w grupie kontrolnej) zaobserwowano różne podtypy HPV. Skuteczność szczepionki w zapobieganiu powstawaniu zmian CIN2+, zawierających HPV16 bądź HPV18, wynosiła 90,4% (97,9% przedział ufności od 53,4% do 99,3%; $p<0,0001$). Nie stwierdzono istotnych różnic w bezpieczeństwie pomiędzy badanymi grupami.

Wnioski. Szczepionka HPV16/18 wykazuje profilaktyczne działanie w odniesieniu do zmian CIN2+ po-

wodowanych przez typy 16. i 18. wirusa brodawczaka ludzkiego, może więc być stosowana w profilaktyce raka szyjki macicy.

Safety of pleurodesis with talc poudrage in malignant pleural effusion: a prospective cohort study

Janssen JP, Collier G, Astoul P i wsp.

Lancet 2007; 369: 1535-9

Talc jest najskuteczniejszym środkiem stosowanym do pleurodezy u chorych z nowotworowym wysiękiem w jamie opłucnej. Jednakże istnieją wątpliwości dotyczące bezpieczeństwa podawania talku doopłucnowo, gdyż u 1-9% chorych poddawanych tej procedurze występował zespół ostrej niewydolności oddechowej. Celem badania była ocena bezpieczeństwa stosowania wielkocząsteczkowego talku u chorych z nowotworowym wysiękiem w jamie opłucnej.

Metody. W 13 ośrodkach europejskich i jednym południowoafrykańskim przeprowadzono wielośrodkowe, otwarte badanie kohortowe z udziałem 558 chorych z nowotworowym wysiękiem w jamie opłucnowej, których poddano torakoskopii i podano 4 g kalibrowanego, francuskiego, wielkocząsteczkowego talku. Oceniano częstość występowania zespołu ostrej niewydolności oddechowej u chorych poddanych pleurodezie z zastosowaniem talku.

Wyniki. U żadnego chorego nie stwierdzono zespołu ostrej niewydolności oddechowej (częstość 0%, jednostronny 95% przedział ufności 0-0,54%). 11 chorych (2%) zmarło w ciągu 30 dni od zabiegu. Dodatkowo u 7 chorych wystąpiły powikłania torakoskopii (1,2%), w tym jeden przypadek niewydolności oddechowej, związanej z obustronną odmą opłucnową o niewyjaśnionej etiologii.

Wnioski. Stosowanie talku wielkocząsteczkowego u chorych z nowotworowym wysiękiem w jamie opłucnej jest bezpieczne i nie powoduje zespołu ostrej niewydolności oddechowej.

Quadrivalent vaccine against Human Papillomavirus to prevent anogenital diseases

Garland SM, Hernandez-Avila M, Wheeler CM i wsp.

N Engl J Med 2007; 356: 1928-1943

Przeprowadzono badanie kliniczne III fazy w celu oceny skuteczności czterowalentnej szczepionki w zapobieganiu chorobom narządów płciowych i odbytu, związanych z zakażeniami typami 6., 11., 16. i 18. wirusa brodawczaka ludzkiego (HPV).

Metody. Do podwójnie ślepego randomizowanego badania klinicznego z placebo w grupie kontrolnej, włączono 5.455 kobiet w wieku od 16 do 24 lat. 2.723 kobiet

przydzielono losowo do szczepienia, a 2.732 do placebo, podawanych w dniu 1. i miesiącu 2. i 6. Wskaźnikami końcowej oceny było występowanie kłykcin kończystych, śród nabłonkowych nowotworów sromu i pochwy, raka, śród nabłonkowych nowotworów szyjki macicy, gruczolakoraka *in situ* lub raka związanego z zakażeniem typami 6., 11., 16., 18. HPV. Pierwotną analizę przeprowadzono wśród kobiet leczonych zgodnie z protokołem, bez zakażenia typami 6., 11., 16., 18. HPV w czasie miesiąca po podaniu 3. dawki leku.

Wyniki. Kobiety poddano obserwacji średnio przez 3 lata po podaniu pierwszej dawki leku. W grupie leczonej zgodnie z protokołem, obserwowanej pod kątem występowania zmian sromu, pochwy i krocza, było 2.261 kobiet (83%) poddanych szczepieniu oraz 2.279 (83%) otrzymujących placebo. W grupie obserwowanej pod kątem występowania chorób szyjki macicy było 2.241 kobiet (82%) poddanych szczepieniu i 2.258 (83%) otrzymujących placebo. Skuteczność szczepionki wyniosła 100% w odniesieniu do wszystkich wskaźników oceny. W analizie zgodnej z intencją leczenia, obejmującej kobiety z zakażeniem lub z chorobą wywołaną zarówno przez typy wirusa przeciw którym była skierowana szczepionka, jak i inne typy HPV, szczepienie zmniejszyło udział wszystkich zmian sromu, pochwy i okołodbytnicznych, niezależnie od ich związku z HPV o 34% (95% przedział ufności [CI], 15 do 49) oraz udział zmian w szyjce macicy niezależnie od ich związku z HPV o 20% (95% CI, 8 do 31).

Wnioski. Zastosowanie czterowalentnej szczepionki znacząco zmniejsza występowanie chorób narządów płciowych i odbytu, związanych z zakażeniem HPV u młodych kobiet. (Clinical Trial number, NCT00092521)

Quadrivalent vaccine against Human Papillomavirus to prevent high-grade cervical lesions

The *FUTURE II Study Group*

N Engl J Med 2007; 356: 1915-1927

Typy 16. i 18. wirusa brodawczaka ludzkiego (HPV-16 i HPV-18) są przyczyną około 70% raków szyjki macicy na świecie. Przeprowadzono badanie kliniczne III fazy, oceniające skuteczność czterowalentnej szczepionki przeciwko typom 6., 11., 16. i 18. HPV (HPV-6/11/16/18) w zapobieganiu zaburzeń wysokiego stopnia w nabłonku szyjki macicy związanych z zakażeniem HPV-16 i HPV-18.

Metody. Do randomizowanego, podwójnie ślepego badania klinicznego włączono 12.167 kobiet w wieku od 15 do 26 lat, które przydzielono do 3 dawek szczepionki przeciw HPV-6/11/16/18 lub placebo podawanych w dniu 1. oraz w 2. i 6. miesiącu. Pierwotną analizę przeprowadzono w grupie leczonej zgodnie z protokołem (5.305 kobiet poddanych szczepieniu oraz 5.260 w grupie placebo, u których nie stwierdzono zakażenia HPV-16 lub HPV-18 w ciągu miesiąca po podaniu 3. dawki [7. miesiąc]). Pierwotnym wskaźnikiem oceny było występowanie nowotworów śród nabłonkowych szyjki macicy

2. lub 3. stopnia, gruczolakoraka *in situ* lub raka szyjki macicy związanego z zakażeniem HPV-16 lub HPV-18.

Wniośki. Kobiety poddano obserwacji średnio przez 3 lata po otrzymaniu 1. dawki szczepionki lub placebo. Skuteczność szczepionki w zapobieganiu występowania zmian w szyjce macicy (wskaźników końcowej oceny) wyniosła 98% (95% przedział ufności [CI], od 86% do 100%) w grupie leczonej zgodnie z protokołem oraz 44% (95% CI, 26% do 58%) w analizie zgodnej z intencją leczenia, obejmującej wszystkie kobiety poddane randomizacji (z lub bez wcześniejszego zakażenia). Szacowana skuteczność szczepionki w zapobieganiu występowaniu wszystkich zmian wysokiego ryzyka w szyjce macicy, niezależnie od związku z HPV, w analizie zgodnej z intencją leczenia wyniosła 17% (95% CI, 1% do 31%).

Wniośki. Wśród młodych kobiet, które nie były wcześniej zakażone HPV-16 lub HPV-18, pod wpływem szczepienia znacząco zmniejszyło się ryzyko śródnowotworowych nowotworów szyjki macicy wysokiego stopnia, związanych z zakażeniem HPV-16 lub HPV-18, w porównaniu do placebo. NCT00092534.

Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma

Hudes G, Carducci M, Tomczak P i wsp.

Global ARCC Trial

N Engl J Med 2007; 356: 2271-2281

Interferon alfa jest powszechnie stosowany w leczeniu rozlanego raka nerki, ale ma ograniczoną skuteczność oraz złą tolerancję. Temsirolimus, swoisty inhibitor kinazy rapamycyny ssaków, może być skuteczny w leczeniu tego nowotworu.

Metody. W wieloośrodkowym badaniu klinicznym III fazy 626 nie leczonych chorych na rozlanego raka nerki o złym rokowaniu przydzielono losowo do leczenia temsirolimusem w dawce 25 mg dożylnie cotygodniowo lub interferonem alfa w dawce 3 milionów jednostek (ze zwiększeniem do 18 milionów jednostek) podskórnie 3 razy w tygodniu, lub do leczenia skojarzonego: 15 mg temsirolimusu na tydzień wraz z 6 milionami jednostek interferonu alfa 3 razy w tygodniu. Głównym wskaźnikiem oceny końcowej był całkowity czas przeżycia w grupie poddanej leczeniu temsirolimusem i leczeniu skojarzonemu, w porównaniu do grupy leczonej wyłącznie interferonem.

Wyniki. Całkowity czas przeżycia (współczynnik ryzyka zgonu 0,73; 95% przedział ufności [CI] 0,58 do 0,92; $p=0,008$) oraz czas do progresji ($p<0,001$) chorych otrzymujących temsirolimus były dłuższe, w porównaniu do leczonych wyłącznie interferonem. Całkowity czas przeżycia w grupie poddanej leczeniu skojarzonemu nie różnił się znacząco, w porównaniu do leczonych wyłącznie interferonem (współczynnik ryzyka 0,96; 95% CI 0,76 do 1,20; $p=0,70$). Mediany całkowitego czasu przeżycia w grupie otrzymującej interferon, temsirolimus oraz leczenie skojarzone wyniosły odpowiednio 7,3, 10,9 oraz

8,4 miesiący. Wysypka skórna, obwodowe obrzęki, hiperlikemia oraz hiperlipidemia częściej występowały wśród chorych otrzymujących temsirolimus, podczas gdy astenia była częstsza wśród leczonych interferonem. W grupie otrzymującej temsirolimus było mniej poważnych objawów niepożądanych, w porównaniu do leczonych interferonem ($p=0,02$).

Wniośki. Temsirolimus wydłuża całkowity czas przeżycia chorych na rozlanego raka nerki o złym rokowaniu, w porównaniu do leczenia interferonem alfa. Dołączenie temsirolimusu do interferonu nie wydłuża czasu przeżycia.

Preoperative chemotherapy in patients with resectable non-small cell lung cancer: results of the MRC LU22/NVALT 2/EORTC 08012 multicentre randomised trial and update of systematic review

Gillian D, Nicolson M, Smith I i wsp.

Lancet 2007; 369: 1929-1937

Leczenie operacyjne stwarza największą szansę wyleczenia chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca, ale udział pięcioletnich przeżyć jest niewielki i konieczna jest poprawa wyników leczenia. W latach 90. zainteresowanie wzbudziły wyniki dwóch małych badań, w których uzyskano zadziwiająco dobre wyniki leczenia po zastosowaniu przedoperacyjnej chemioterapii. Na tej podstawie zaprojektowano niniejsze badanie kliniczne, którego celem była ocena możliwości poprawy wyników leczenia chorych na operacyjnego raka płuca, po zastosowaniu przedoperacyjnej chemioterapii z udziałem cisplatyny.

Metody. Chorych przydzielano losowo do leczenia wyłącznie chirurgicznego lub do leczenia chirurgicznego, poprzedzonego trzema cyklami chemioterapii z udziałem cisplatyny. Przed randomizacją lekarze dokonywali wyboru jednego z 6 schematów chemioterapii. Pierwotnym przedmiotem oceny był całkowity czas przeżycia, który oceniano zgodnie z zasadą intencji leczenia. Niniejsze badanie zostało zarejestrowane jako *International Standard Randomised Controlled Trial*, nr *ISRCTN25582437*.

Wyniki. W 70 ośrodkach w Wielkiej Brytanii, Holandii, Niemczech i Belgii 519 chorych przydzielono losowo do chirurgii (S; 261 chorych) lub chirurgii poprzedzonej chemioterapią (CT+S; 258 chorych). U większości chorych rozpoznano nowotwór w I stopniu zaawansowania (61%), u 31% w stopniu II, a u 7% w stopniu III. Przedoperacyjna chemioterapia była możliwa do przeprowadzenia (75% chorych otrzymało 3 cykle chemioterapii), uzyskano wysoki odsetek odpowiedzi (49% [95% przedział ufności 43-55%]) oraz zmniejszenie stopnia zaawansowania u 31% (25-37%) chorych, jej zastosowanie nie wpłynęło na rodzaj przeprowadzonego zabiegu ani na jego doszczętność (lobektomia: S: 56%, CT-S: 60%; resekcja doszczętna: S: 80%, CT-S: 82%). Liczba powikłań poope-

racyjnych nie zwiększyła się pod wpływem chemioterapii, nie zaobserwowano również pogorszenia jakości życia. Jednakże nie stwierdzono wydłużenia czasu przeżycia chorych otrzymujących chemioterapię przedoperacyjną (współczynnik ryzyka 1,02, 95% przedział ufności 0,80-1,31, $p=0,86$). Uaktualnione o prezentowane wyniki przegląd dostępnych danych sugeruje 12% względną poprawę przeżycia, wynikającą z zastosowania chemioterapii przedoperacyjnej (1.507 chorych, współczynnik ryzyka 0,88, 95% przedział ufności 0,76-1,01, $p=0,07$), co odpowiada bezwzględnemu wzrostowi odsetka pięcioletnich przeżyć o 5%.

Wnioski. Pomimo że nie wykazano wpływu przedoperacyjnej chemioterapii na całkowity czas przeżycia, uzyskane wyniki są statystycznie spójne z wynikami wcześniejszych badań i w istotny sposób ugruntowują wynikające z nich wnioski.

Escalated-dose versus standard-dose conformal radiotherapy in prostate cancer: first results from the MRC RT01 randomised controlled trial

Dearnaley DP, Sydes MR, Graham JD i wsp.

Lancet Oncol 2007; 8: 475-487

Zastosowanie konformalnej radioterapii (CFRT) u chorych na wczesnego raka gruczołu krokowego pozwala na podanie wyższej dawki w porównaniu do technik konwencjonalnych, co może poprawić odległe wyniki leczenia, prawdopodobnie kosztem większej toksyczności. Przedstawiono wczesne wyniki randomizowanego kontrolowanego badania klinicznego MRC RT01.

Metody. Do badania MRC RT01 włączono 843 chorych na wczesnego raka stercza, których przydzielono losowo do CFRT w dawce standardowej lub w dawce podwyższonej. W obu grupach przed napromienianiem stosowano leki antyandrogenowe. Głównym wskaźnikiem oceny końcowej był czas przeżycia do wznowy biochemicznej (bPFS), czas do nawrotu miejscowego, czas do rozsiewu, całkowity czas przeżycia oraz późne działania niepożądane. Objawy niepożądane oceniano według skal: *Radiation Therapy Oncology Group* (RTOG), *Late Effects on Normal Tissue: Subjective/Objective/Management* (LENT/SOM) oraz *University of California, Los Angeles Prostate Cancer Index* (UCLA PCI). Analizę przeprowadzono zgodnie z intencją leczenia. Badanie zarejestrowano w *Current Controlled Trials website* <http://www.controlled-trials.com/ISRCTN47772397>.

Wyniki. Od stycznia 1998 r. do grudnia 2002 r. do badania włączono 843 mężczyzn; 422 przydzielono losowo do CFRT w dawce podwyższonej, a 421 do CFRT w dawce standardowej. W grupie otrzymującej dawkę eskalowaną współczynnik ryzyka (HR) dla bPFS wyniósł 0,67 (95% CI 0,53-0,85, $p=0,0007$). W czasie 5 lat w grupie napromienianej wyższą i standardową dawką stwierdzono odpowiednio 71% bPFS (108 zdarzeń) oraz 60% bPFS (149

zdarzeń). HR dla czasu do klinicznej progresji wyniósł 0,69 (0,47-1,02; $p=0,064$), dla miejscowego wyleczenia – 0,65 (0,36-1,18; $p=0,16$), dla czasu do ratunkowej supresji androgenowej – 0,78 (0,57-1,07; $p=0,12$) i dla czasu do rozsiewu – 0,74 (0,47-1,18; $p=0,21$). HR późnych objawów niepożądanych ze strony jelita grubego w grupie napromienianej wyższą dawką wyniósł 1,47 (1,12-1,92) według skali RTOG (stopień ≥ 2); 1,44 (1,16-1,80) według skali LENT/SOM (stopień ≥ 2) i 1,28 (1,03-1,60) według UCLA PCI (wskaźnik ≥ 30). U 33% chorych w grupie z dawką eskalowaną oraz u 24% w grupie napromienianej dawką standardową wystąpiły objawy niepożądane ze strony raka jelita grubego w czasie 5 lat od rozpoczęcia leczenia. HR późnej toksyczności ze strony pęcherza moczowego w skali RTOG (stopień ≥ 2) wyniósł 1,36 (0,90-2,06), ale te wyniki nie zostały potwierdzone w skali LENT/SOM (stopień ≥ 2 ; HR 1,07 [0,90-1,29]), ani w skali UCLA PCI (wskaźnik ≥ 30 ; HR 1,05 [0,81-1,36]).

Wnioski. CFRT w dawce podwyższonej z wstępnym leczeniem antyandrogenowym wydaje się być wartościową metodą leczenia, gdyż wydłuża czas do nawrotu biochemicznego, czas do progresji oraz zmniejsza konieczność stosowania ratunkowej blokady androgenowej. Korzyści te wiążą się z większą liczbą późnych objawów niepożądanych.

Opracowali:

dr n. med. Anna Kowalczyk

dr n. med. Ewa Szutowicz

dr n. med. Krzysztof Konopa

dr n. med. Rafał Dziadziuszko