

Variation of breast cancer risk among *BRCA1/2* carriers

Begg CB, Haile RW, Borg Å i wsp.
JAMA 2008; 299: 194-201

Ryzyko zachorowania na raka piersi u nosicielek mutacji *BRCA1* i *BRCA2* oceniano w wielu badaniach, natomiast niewiele wiadomo na temat różnic w poziomie tego ryzyka pomiędzy nosicielkami ww. mutacji.

Celem badania była ocena, w jakim stopniu ryzyko dla nosicielek mutacji *BRCA1* i *BRCA2* różni się w zależności od cech zaobserwowanych i niezaobserwowanych.

Metody. Do badania włączono chore z rozpoznaniem asynchronicznego raka drugiej piersi, uczestniczące od stycznia 2000 r. do lipca 2004 r. w badaniach populacyjnych typu *case-control* (*Women's Environmental Cancer and Radiation Epidemiology* [WECARE]). Oceniono obecność mutacji *BRCA1* i *BRCA2* u chorych na uprzednio rozpoznanego raka drugiej piersi lub jednostronnego raka piersi. U wszystkich chorych uczestniczących w badaniu raka piersi rozpoznano po raz pierwszy w okresie od stycznia 1985 r. do grudnia 2000 r. W chwili rozpoznania nowotworu chore były w wieku poniżej 55 lat. Zbadano częstość występowania raka piersi u krewnych pierwszego stopnia osób badanych oraz oceniono cechy kliniczne chorych i różnice pomiędzy rodzinami.

Wyniki. Mutacje znaleziono u 73 (5,2%) spośród 1.394 chorych na jednostronnego raka piersi (42 w *BRCA1* oraz 31 w *BRCA2*) oraz u 108 (15,3%) spośród 704 chorych na obustronnego raka piersi (67 w *BRCA1* oraz 41 w *BRCA2*). Wśród krewnych nosicielek ryzyko zachorowania wiązało się z młodym wiekiem uczestniczek badania w chwili rozpoznania ($p=0,04$). Stwierdzono trend w kierunku podwyższonego ryzyka dla krewnych chorych na obustronnego raka piersi, w porównaniu do krewnych chorych na raka jednostronnego (iloraz ryzyka 1,4 [95% przedział ufności, 0,8-2,4]; $p=0,28$). Dodatkowo stwierdzono istotne różnice w ryzyku pomiędzy rodzinami nosicielek, po uwzględnieniu zaobserwowanych cech.

Wnioski. Występują znaczące różnice w ryzyku zachorowania na raka piersi u nosicielek mutacji *BRCA1* i *BRCA2*.

Mechanical bowel preparation for elective colorectal surgery: a multicentre randomised trial

Contant CME, Hop WCJ, van't Sant HP i wsp.
Lancet 2007; 370: 2112-7

Mechaniczne przygotowanie jelita grubego jest powszechnie stosowane przed zabiegami na jelicie grubym. Porównano udział nieszczelności zespoleń po usunięciu nowotworu jelita grubego i odbytnicy z jednoczesnym zespoleniem w grupie chorych poddanych lub nie poddanych mechanicznemu przygotowaniu jelita grubego.

Metody. Do wieloośrodkowego randomizowanego badania typu *non-inferiority* w 13 szpitalach włączono 1.431 chorych, zakwalifikowanych do zabiegu operacyjnego na jelicie grubym. Chorych przydzielono losowo do mechanicznego przygotowania jelita grubego przed zabiegiem lub do zabiegu bez takiego przygotowania. Chorzy, których nie poddano mechanicznemu przygotowaniu jelita grubego, jedli normalny posiłek dzień przed operacją. Druga grupa chorych otrzymywała płynną dietę oraz poddano ją mechanicznemu przygotowaniu jelita grubego przy użyciu glikolu polietylenowego lub fosforanu sodu. Podstawowym wskaźnikiem końcowej oceny było występowanie nieszczelności zespolenia. Testowano hipotezę, że stosowanie mechanicznego przygotowania jelita grubego przed zabiegiem chirurgicznym na jelicie grubym nie obniża ryzyka występowania nieszczelności zespolenia, w porównaniu do niestosowania tego zabiegu. Mediana czasu obserwacji wyniosła 24 dni (IQR 17–34). Analizę przeprowadzono zgodnie z protokołem. Badanie zarejestrowano w *ClinicalTrials.gov* pod numerem NCT00288496.

Wyniki. Z analizy wyłączono 77 chorych: 46, u których nie wycięto jelita, 21, u których brakowało danych oraz 10 – z innych powodów. Udział nieszczelności zespoleń nie różnił się pomiędzy obiema grupami: 32/670 (4,8%) po zastosowaniu mechanicznego przygotowania jelita oraz 37/684 (5,4%) w drugiej grupie (różnica 0,6%, 95% CI – 1,7% do 2,9%, $p=0,69$). Chorzy poddani mechanicznemu przygotowaniu jelita grubego mieli mniej ropni po wystąpieniu nieszczelności, w porównaniu z chorymi nie poddanymi temu przygotowaniu (2/670 [0,3%] vs 17/684 [2,5%], $p=0,001$). Inne septyczne powikłania, *fascia dehiscence* i umieralność nie różniły się między grupami.

Wnioski. Mechaniczne przygotowanie jelita grubego przed zabiegiem operacyjnym na jelicie grubym i odbytnicy może być pominięte bez zwiększenia ryzyka powikłań.

Darbepoetin alfa for the treatment of anemia in patients with active cancer not receiving chemotherapy or radiotherapy: results of a phase III, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study

Smith RE, Aapro MS, Ludwig H i wsp.
J Clin Oncol 2008; 26: 1040-50

Cel. Ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania darbepoetyny alfa (DA) u chorych na aktywny nowotwór z niedokrwistością, nie otrzymujących ani nie przygotowujących do chemioterapii lub mielosupresyjnej radioterapii.

Chorzy i metody. Chorych na aktywny nowotwór, u których nie podawano i nie planowano chemoterapii ani radioterapii, włączono do wieloośrodkowego, randomizowanego, z kontrolowanym placebo, badania klinicznego III fazy i przydzielono losowo do placebo lub DA w dawce 6,75 µg/kg co 4 tygodnie (Q4W), podawanych do 16 tygodni, z 2-letnim czasem obserwacji. Chorzy, którzy ukończyli 16 tygodni leczenia, mogli otrzymać dodatkowe 16 tygodni takiego samego leczenia. Głównym punktem oceny końcowej była liczba przetoczeń krwi w tygodniach 5.-17. Dodatkowo oceniano liczbę niepożądanych zdarzeń oraz czas przeżycia.

Wyniki. W grupie otrzymującej DA w tygodniach 5.-17. wykonano mniej przetoczeń krwi, w porównaniu do grupy otrzymującej placebo, ale różnica ta nie była znamienna statystycznie. Stosowanie DA wiązało się ze zwiększoną liczbą zdarzeń sercowo-naczyniowych i zakrzepowo-zatorowych oraz zgonów w czasie 16-tygodniowego okresu leczenia. Czas przeżycia był znacząco krótszy w grupie leczonej DA, w porównaniu do chorych otrzymujących placebo ($p=0,022$). Ten efekt różnił się w zależności od czynników, takich jak: płeć, rodzaj guza, region geograficzny, a różnica nie była znamienna statystycznie ($p=0,12$), gdy w analizie uwzględniono różnice w charakterystyce klinicznej oraz znane czynniki rokownicze.

Wnioski. Zastosowanie DA nie wiązało się ze znaczącym zmniejszeniem liczby przetoczeń krwi. W grupie otrzymującej DA obserwowano skrócenie czasu przeżycia. Wyniki niniejszego badania wskazują, że stosowanie czynników pobudzających erytropoezę w grupie chorych z niedokrwistością związaną z nowotworem jest nieuzasadnione.

Nomograms for predicting survival of patients with newly diagnosed glioblastoma: prognostic factor analysis of EORTC and NCIC trial 26981-22981/CE.3

Gorlia T, van den Bent MJ, Hegi ME i wsp.
Lancet Oncol 2008; 9: 29-38

Randomizowane badanie, opublikowane przez *European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC)* oraz *National Cancer Institute of Canada (NCIC) Clinical Trials Group* (badanie 26981-22981/CE.3), wykazało znaczące wydłużenie czasu przeżycia chorych na glejaka wielopostaciowego po dołączeniu temozolomidu do radioterapii. Przeprowadzono analizę danych z badania EORTC i NCIC w celu potwierdzenia lub znalezienia nowych czynników rokowniczych, opracowania nomogramów określających rokowanie poszczególnych chorych oraz wyłonienia czynników stratyfikujących do kolejnych badań.

Metody. Do analizy użyto dane dotyczące 573 chorych na glejaka wielopostaciowego, przydzielonych losowo do radioterapii lub radioterapii w połączeniu z temozolomidem w badaniu EORTC i NCIC. Oceniano czas przeżycia w 3 populacjach chorych: 1. – populacja *intention-to-treat*; 2. – populacja chorych poddanych radioterapii w połączeniu z temozolomidem ($n=287$); 3. – populacja chorych po resekcji guza, poddanych radioterapii w połączeniu z temozolomidem, u których oceniono metylację promotora *MGMT* ($n=103$). W modelu Cox'a uwzględniono metylację promotora metylotransferazy O6-metyloguaniny-DNA (*MGMT*). Stworzono nomogramy do oceny prawdopodobieństwa 2-letniego przeżycia oraz mediany czasu przeżycia. Nie określano nomogramów dla wyłącznej radioterapii, ponieważ leczenie skojarzone z temozolomidem jest obecnie standardem w tej grupie chorych.

Wyniki. Niezależnie od stanu metylacji promotora *MGMT*, analiza wszystkich chorych poddanych randomizacji (populacja 1.) wykazała, że leczenie skojarzone z udziałem temozolomidu, doszczętność zabiegu operacyjnego, młodszy wiek, wskaźnik *Mini-Mental State Examination (MMSE) ≥ 27* i brak leczenia kortykosteroidami są niezależnymi czynnikami rokowniczymi, związanymi z dłuższym czasem przeżycia. Wśród chorych przydzielonych do radioterapii z udziałem temozolomidu (populacja 2.), młodszy wiek, lepszy stan ogólny, doszczętność zabiegu operacyjnego oraz wskaźnik *MMSE ≥ 27* wiązały się z dłuższym czasem przeżycia. Wśród chorych po usunięciu guza, poddanych radioterapii z temozolomidem, u których oceniono metylację promotora *MGMT* (populacja 3.), obecność metylacji *MGMT*, lepszy stan ogólny oraz wskaźnik *MMSE ≥ 27* wiązały się z dłuższym czasem przeżycia. Nomogramy są dostępne na stronie <http://www.eortc.be/tools/gbmcalculator>.

Wnioski. Metylacja promotora *MGMT*, wiek, stan ogólny, zasięg resekcji i *MMSE* wydają się być właściwymi czynnikami włączenia lub czynnikami stratyfikującymi

w planowanych badaniach klinicznych u chorych na nowo rozpoznanego glejaka wielopostaciowego. Stratyfikacja zależnie od stanu metylacji promotora *MGMT* powinna być obowiązkowa we wszystkich badaniach klinicznych, oceniających skuteczność chemioterapii czynnikami alkilującymi. Nomogramy mogą być używane do oceny rokowania w połączeniu z danymi molekularnymi w celu stosowania indywidualizacji leczenia.

Ovarian cancer and oral contraceptives: collaborative reanalysis of data from 45 epidemiological studies including 23.257 women with ovarian cancer and 87303 controls

Collaborative Group on Epidemiological Studies of Ovarian Cancer

Lancet 2008; 371: 303-14

Doustne leki antykoncepcyjne są stosowane od 50 lat, obecnie używa ich około 100 milionów kobiet. Mogą one obniżyć ryzyko zachorowania na raka jajnika, ale ich potencjalny wpływ na zdrowie publiczne zależy od długości utrzymywania się efektu ochronnego po zaprzestaniu przyjmowania doustnej antykoncepcji.

Metody. Poddano analizie indywidualne dane 23.257 kobiet chorych na raka jajnika oraz 87.303 zdrowych kobiet (grupa kontrolna), które brały udział w 45 badaniach epidemiologicznych w 21 krajach. Oszacowano względne ryzyko zachorowania na raka jajnika w zależności od stosowania doustnych leków antykoncepcyjnych; stratyfikacja uwzględniała badanie, wiek, dzietność oraz histerektomię.

Wyniki. Ogółem 7.308 kobiet chorych na raka jajnika (31%) oraz 32.717 zdrowych kobiet (37%) stosowało doustne leki antykoncepcyjne średnio przez odpowiednio 4,4 i 5,0 lat. W badanej grupie medianę roku, w którym rozpoznano raka jajnika, wyliczono na 1993, kiedy chore na raka jajnika miały średnio 56 lat. Im dłużej kobiety stosowały doustne leki antykoncepcyjne, tym obniżenie ryzyka zachorowania na raka jajnika było większe ($p < 0,0001$). Obniżenie ryzyka utrzymywało się przez ponad 30 lat po zakończeniu przyjmowania leków, choć z upływem czasu stawało się mniej wyraźne. Proporcjonalne obniżenie ryzyka, przypadające na pięć lat przyjmowania leków, wyniosło 29% (95% przedział ufności 23-34%), jeśli przyjmowanie leku zakończono mniej niż 10 lat wcześniej, 19% (14-24%) jeśli 10-19 lat wcześniej i 15% (9-21%) jeśli przed 20-29 laty. Stosowanie leków w latach 60., 70. oraz 80. wiązało się z podobnym proporcjonalnym obniżeniem ryzyka, chociaż dawki estrogenów stosowane typowo w latach 60. były ponad dwukrotnie wyższe od stosowanych w latach 80. Przyjmowanie doustnych leków antykoncepcyjnych nie wpłynęło znacząco na częstość występowania guzów wytwarzających śluz (12%) względne obniżenie ryzyka zachorowania nie różniło

się pomiędzy poszczególnymi typami histologicznymi. W krajach o wysokich dochodach, 10-letnie stosowanie doustnych leków antykoncepcyjnych obniżało zachorowalność na raka jajnika przed 75. rokiem życia z 1,2 do 0,8 na 100 osób przyjmujących leki, a umieralność z 0,7 do 0,5 na 100; każde 5000 kobieto-lat stosowania leków zapobiegało 2 zachorowaniom na raka jajnika i 1 zgonowi z tego powodu przed 75. rokiem życia.

Wnioski. Stosowanie doustnych leków antykoncepcyjnych wiąże się z długotrwałą ochroną przed zachorowaniem na raka jajnika. Na podstawie uzyskanych wyników można wnioskować, że stosowanie doustnych leków antykoncepcyjnych pozwoliło uniknąć około 200.000 zachorowań na raka jajnika oraz około 100.000 zgonów z tego powodu, oraz, że w następnych kilku dziesięcioleciach, w związku ze stosowaniem doustnej antykoncepcji uda się zapobiec przynajmniej 30.000 zachorowań na raka jajnika rocznie.

Venous thromboembolism and mortality associated with recombinant erythropoietin and darbepoetin administration for the treatment of cancer-associated anemia

Bennett CL, Silver SM, Djulbegovic B i wsp.

JAMA 2008; 299: 914-24

Czynniki stymulujące erytropoezę (*erythropoiesis-stimulating agents* – ESAs), erytropoetyna i darbepoetyna, są zarejestrowane do leczenia niedokrwistości związanej z chemioterapią chorych na nowotwory lite. Chociaż systematyczne przeglądy badań klinicznych wykazały związane z tymi lekami ryzyko żylnej choroby zatorowo-zakrzepowej (*venous thromboembolism* – VTE), nie stwierdzono ryzyka umieralności związanej z ESAs.

Cel. Ocena ryzyka VTE oraz zgonu związanych z podawaniem ESA w leczeniu niedokrwistości związanej z nowotworem.

Źródła danych. Publikacje z *Cochrane Collaboration* (od 1 stycznia 1985 r. do 1 kwietnia 2005 r.) oraz z baz MEDLINE i EMBASE (słowa kluczowe: *clinical trial, erythropoietin, darbepoetin, and oncology*), publiczna strona *US Food and Drug Administration and ESA i safety advisories* (od 1 kwietnia 2005 r. do 17 stycznia 2008 r.).

Wybór badań. Badania kliniczne III fazy, porównujące ESAs z placebo lub standardowym leczeniem niedokrwistości u chorych na raka. Trzech badaczy uzyskało dane określające udział zgonów, VTE oraz 95% przedziały ufności (CIs), dane dotyczące czasu przeżycia z 51 badań klinicznych, w których brało udział 13.611 chorych oraz dane dotyczące VTE z 38 badań klinicznych, w których brało udział 8.172 chorych.

Syn te z a d a n y c h. Chorzy na raka leczeni ESAs mieli zwiększone ryzyko VTE (334 zdarzenia VTE wśród 4.610 chorych leczonych ESA, w porównaniu do 173 zdarzeń

VTE wśród 3.562 chorych z grupy kontrolnej; 7,5% w porównaniu do 4,9%; względne ryzyko 1,57; 95% CI, 1,31-1,87) oraz zwiększone ryzyko zgonu (współczynnik ryzyka 1,10; 95% CI, 1,01-1,20).

Wnioski. Stosowanie czynników pobudzających erytropoezę u chorych na nowotwory wiąże się z zwiększonym ryzykiem VTE oraz zgonu. Wyniki niniejszej pracy, w połączeniu z badaniami podstawowymi, podają w wątpliwość bezpieczeństwo stosowania ESA u chorych na raka.

DNA methylation markers and early recurrence in stage I lung cancer

Brock MV, Hooker CM, Ota-Machida E i wsp.
N Engl J Med 2008; 358: 1118-28

Pomimo optymalnego zabiegu operacyjnego wielu chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca (*non-small-cell lung cancer* – NSCLC) w I stopniu zaawansowania umiera z powodu nawrotu choroby. Oceniono zależność pomiędzy metylacją genów, a nawrotem choroby.

Metody. Do 51 chorych na NSCLC w I stopniu zaawansowania, poddanych doszczętnej resekcji mięszu płucnego, z nawrotem w czasie do 40 miesięcy po zabiegu (*case patients*), dobrano grupę kontrolną 116 chorych na NSCLC w I stopniu zaawansowania, poddanych doszczętnej resekcji mięszu płucnego, bez nawrotu w czasie 40 miesięcy po zabiegu (*controls*). Oceniono zależność pomiędzy metylacją 7 genów w guzie i węzłach chłonnych, a nawrotem choroby.

Wyniki. W modelu wieloczynnikowym metylacja promotora inhibitora kinazy zależnej od cyklina 2A genu *p16*, genu H-cadheryny *CDH13*, domeny rodziny 1, związanej z *Ras* genu *RASSF1A*, genu *APC* (*adenomatous polyposis coli*) w guzie i węzłach chłonnych, nie zawierających komórek nowotworowych w badaniu histopatologicznym, wiązała się z nawrotem choroby, niezależnie od stopnia zaawansowania, wieku, płci, rasy, palenia papierosów i histologicznych cech guza. Metylacja promotora *p16* i *CDH13*, zarówno w guzie, jak i w węzłach chłonnych śródpiersia, wiązała się ze współczynnikiem ryzyka 15,50 w oryginalnej kohorcie oraz ze współczynnikiem ryzyka 25,25, gdy oryginalną kohortę połączono z niezależną walidacyjną kohortą 20 chorych na NSCLC w I stopniu zaawansowania.

Wnioski. Metylacja promotora 4 genów u chorych na NSCLC w I stopniu zaawansowania, poddanych radykalnemu zabiegowi operacyjnemu, wiąże się z wczesnym nawrotem choroby.

Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies

Rehman AG, Tyson M, Egger M i wsp.
Lancet 2008; 371: 569-78

Nadwaga, obliczona za pomocą wzrostu indeksu masy ciała (*body-mass index* – BMI) wiąże się ze zwiększonym ryzykiem zachorowania na niektóre nowotwory, częste w dorosłej populacji. Przeprowadzono systematyczny przegląd oraz metaanalizę danych celem oceny wpływu BMI na występowanie nowotworów w różnych lokalizacjach, z uwzględnieniem płci i rasy.

Metody. W elektronicznych bazach danych medycznych (*Medline* i *Embase* od 1966 r. do listopada 2007 r.) znaleziono prospektywne badania dotyczące 20 najczęstszych typów nowotworów. Przeprowadzono analizy statystyczne (*random-effects meta-analyses and meta-regressions of study-specific incremental estimates*), aby ocenić ryzyko zachorowania na raka, związane ze wzrostem BMI o 5 kg/m².

Wyniki. Analizie poddano 221 zbiorów danych (141 publikacji), obejmujących 282.137 przypadków sporadycznych nowotworów. U mężczyzn wzrost BMI o 5 kg/m² był silnie związany z występowaniem gruczolakoraka przełyku (ryzyko względne 1,52, $p < 0,0001$), raka tarczycy (1,33, $p = 0,02$), jelita grubego (1,24, $p < 0,0001$) oraz nerki (1,24, $p < 0,0001$). U kobiet stwierdzono silny związek pomiędzy wzrostem BMI o 5 kg/m² oraz rakiem trzonu macicy (1,59, $p < 0,0001$), pęcherzyka żółciowego (1,59, $p = 0,04$), gruczolakorakiem przełyku (1,51, $p < 0,0001$) oraz rakiem nerki (1,34, $p < 0,0001$). Słabszy związek (ryzyko względne $< 1,20$) występował pomiędzy BMI, a rakiem odbytnicy i czerniakiem u mężczyzn, rakiem piersi po menopauzie, rakiem trzustki, tarczycy i jelita grubego u kobiet oraz białaczką, szpiczakiem mnogim i chłoniakami nieziarniczymi u obu płci. Dla raka jelita grubego związek z otyłością był silniejszy u mężczyzn niż u kobiet ($p < 0,0001$). Wpływ otyłości był podobny w badaniach w Ameryce Północnej, Europie i Australii oraz w rejonie Azji i Pacyfiku. W populacjach Azji i Pacyfiku zaobserwowano silniejszy związek pomiędzy wzrostem BMI, a występowaniem raka piersi, zarówno przed ($p = 0,009$), jak i po menopauzie ($p = 0,06$).

Wnioski. Wzrost BMI wiąże się z większym ryzykiem zachorowania, zarówno na najczęstsze, jak i mniej częste nowotwory. Dla niektórych typów nowotworów wpływ otyłości jest różny w zależności od płci i rasy. Niniejsze obserwacje epidemiologiczne powinny wspomóc badania nad biologicznymi mechanizmami, łączącymi otyłość z nowotworami.

Cumulative association of five genetic variants with prostate cancer

Zheng LS, Sun J, Wiklund F i wsp.
N Engl J Med 2008; 358: 910-9

Polimorfizmy pojedynczych nukleotydów (*single-nucleotide polymorphisms* – SNPs) w 5 regionach chromosomów: 3 w 8q24 oraz po jednym w 17q12 i 17q24.3 są związane z rakiem stercza. Pojedynczy SNP ma jedynie niewielki związek z zachorowaniem na raka stercza, ale przy połączeniu kilku z nich ta zależność może być silniejsza.

Metody. Oceniono zależność występowania 16 SNPs w 5 regionach chromosomów (pojedynczo oraz w skojarzeniu) w szwedzkiej populacji (2.893 chorych na raka stercza oraz 1.781 mężczyzn w grupie kontrolnej), z zachorowaniem na raka stercza.

Wyniki. Kilka SNPs w każdym z 5 regionów było związanych z występowaniem raka stercza w analizie pojedynczych SNP. Wybrano najbardziej znaczący SNP z każdego z 5 regionów i włączono do analizy wieloczynnikowej. Każdy SNP pozostał znaczący, po połączeniu z innymi SNPs i wywiadem rodzinnym. 5 SNPs i wywiad rodzinny oceniono w 46% przypadków raka stercza w szwedzkiej populacji. 5 SNPs w połączeniu z wywiadem rodzinnym wiązało się z zachorowaniem na raka stercza (P trend, $3,93 \times 10^{-28}$). U mężczyzn z 5 lub więcej czynnikami ryzyka związanymi z rakiem stercza, współczynnik ryzyka raka stercza wyniósł 9,46 ($P=1,29 \times 10^{-8}$), w porównaniu do mężczyzn bez tych czynników. Łączny efekt wariantów chromosomalnych i wywiadu rodzinnego był niezależny od stężenia PSA w chwili rozpoznania.

Wnioski. SNPs w 5 regionach chromosomów, w połączeniu z wywiadem rodzinnym, wiązało się z zachorowaniem na raka stercza.

Androgen suppression and radiation vs radiation alone for prostate cancer – a randomized trial

D'Amico AV, Chen MH, Renshaw AA i wsp.
JAMA 2008; 299: 289-95

Choroby współistniejące mogą nasilać niepożądane działania leczenia przeciwnowotworowego, takiego jak blokada androgenów (*androgen suppression therapy* – AST). Celem badania była ocena nasilenia schorzeń współistniejących oraz całkowitej umieralności wśród chorych poddanych wyłącznej radioterapii, w porównaniu do radioterapii w połączeniu z AST, stosowaną przez 6 miesięcy.

Metody. Od 1 grudnia 1995 r. do kwietnia 2001 r. w akademickich i innych ośrodkach medycznych w stanie Massachusetts 206 chorych na zlokalizowanego raka stercza, z czynnikami wysokiego ryzyka, przydzielono losowo do wyłącznej radioterapii lub radioterapii w skojarzeniu z AST. Stosowano test *log-rank*, uwzględniając *Adult Co-*

morbidity Evaluation 27 comorbidity score. Oceniano czas do zgonu z jakiegokolwiek przyczyny.

Wyniki. 15 stycznia 2007 r. mediana czasu obserwacji wyniosła 7,6 lat (od 0,5 do 11,0 lat), w tym czasie zmarło 74 chorych. Znamiennego wzrost ryzyka zgonu z jakiegokolwiek przyczyny (44 w porównaniu do 30 zgonów; współczynnik ryzyka 1,8; 95% przedział ufności, 1,1-2,9; $p=0,01$) obserwowano wśród chorych wyłącznie napromieniowanych, w porównaniu z chorymi leczonymi w sposób skojarzony. Wzrost ryzyka zgonu w grupie otrzymującej wyłączną radioterapię dotyczył jedynie chorych bez żadnych lub z niewielkimi schorzeniami współistniejącymi (31 w porównaniu do 11 zgonów; współczynnik ryzyka 4,2; 95% przedział ufności, 2,1-8,5; $p<0,001$). Wśród chorych obciążonych średnimi lub poważnymi schorzeniami współistniejącymi nie zaobserwowano różnic w umieralności w zależności od rodzaju zastosowanego leczenia (wyłączna radioterapia w porównaniu do leczenia skojarzonego: 13 vs 19 zgonów; współczynnik ryzyka 0,54; 95% przedział ufności, 0,27-1,10; $p=0,08$).

Wnioski. Dodanie sześciomiesięcznej AST do radioterapii spowodowało wydłużenie całkowitego czasu przeżycia u chorych na zlokalizowanego raka gruczołu krokowego, z niekorzystnymi czynnikami ryzyka. Korzyść ta może dotyczyć wyłącznie chorych bez umiarkowanych i poważnych schorzeń współistniejących, ale potwierdzenie tej zależności wymaga dalszych badań.

S-1 plus cisplatin versus S-1 alone for first-line treatment of advanced gastric cancer (SPIRITS trial): a phase III trial

Koizumi W, Narahara H, Hara T i wsp.
Lancet Oncol 2008; 9: 215-21

Badania kliniczne I i II fazy wykazały aktywność i dobrą tolerancję S-1, doustnej fluoropirymidyny w połączeniu z cisplatyną u chorych na zaawansowanego raka żołądka. W badaniu SPIRITS oceniano całkowity czas przeżycia chorych na zaawansowanego raka żołądka, otrzymujących S-1 w połączeniu z cisplatyną.

Metody. W badaniu klinicznym III fazy, od 26 marca 2002 r. do 30 listopada 2004 r., w 38 ośrodkach w Japonii chorych na zaawansowanego raka żołądka, wcześniej nie poddanych chemioterapii, przydzielano losowo do S-1 w połączeniu z cisplatyną lub wyłącznie do S-1. Chorzy przydzieleni do leczenia dwulekowego otrzymywali S-1 (40-60 mg w zależności od powierzchni ciała) doustnie, dwa razy dziennie przez 3 tygodnie oraz cisplatynę (60 mg/m²) dożylnie w dniu 8., a następnie 2 tygodnie przerwy, w 5-tygodniowych cyklach. Chorzy leczeni wyłącznie S-1 otrzymywali lek w tej samej dawce dwa razy dziennie przez 4 tygodnie, a następnie 2 tygodnie przerwy, w 6-tygodniowych cyklach. Pierwotnym wskaźnikiem oceny końcowej był całkowity czas przeżycia, a dodatkowymi – czas do progresji, udział odpowiedzi oraz bezpie-

czeństwo leczenia. Analizę przeprowadzano zgodnie z intencją leczenia. Badanie zarejestrowano w *ClinicalTrials.gov* pod numerem NCT00150670.

Wyniki. Do badania włączono 305 chorych; 7 nie kwalifikowało się do leczenia lub wycofało zgodę na udział w badaniu; 148 przydzielono do leczenia S-1 w połączeniu z cisplatiną, a 150 – wyłącznie do S-1. Mediana całkowitego czasu przeżycia była znacząco dłuższa u chorych leczonych w sposób skojarzony (13,0 miesięcy [IQR 7,6-21,9]), w porównaniu do leczenia wyłącznie S-1 (11,0 miesięcy [5,6-19,8]; współczynnik ryzyka zgonu 0,77; 95% CI 0,61-0,98; $p=0,04$). Czas do progresji był znacząco dłuższy u chorych leczonych S-1 w połączeniu z cisplatiną, w porównaniu do wyłącznie S-1 (mediana czasu do progresji 6,0 miesięcy [3,3-12,9], w porównaniu do 4,0 miesięcy [2,1-6,8]; $p<0,0001$). Dodatkowo, wśród 87 chorych z guzami mierzalnymi, leczonych S-1 w połączeniu z cisplatiną, u jednego chorego stwierdzono całkowitą remisję, a u 46 – częściową, średnio o 54% (zakres 43-65). Spośród 106 chorych ze zmianami mierzalnymi, leczonych S-1, u jednego chorego stwierdzono całkowitą remisję, a u 32 – częściową, średnio o 31% (23-41). W grupie leczonej w sposób skojarzony, w porównaniu do grupy leczonej wyłącznie S-1, stwierdzono więcej objawów niepożądanych 3. lub 4. stopnia, w tym leukopenii, neutropenii, niedokrwistości, nudności i jadłowstrętu. W żadnej z grup nie wystąpiły zgony związane z leczeniem.

Wnioski. S-1 w połączeniu z cisplatiną jest obiecującym leczeniem I linii u chorych na zaawansowanego raka żołądka.