

Combined screening with ultrasound and mammography vs mammography alone in women at elevated risk of breast cancer

Berg WA, Blume JD, Cormack JB i wsp. *ACRIN 6666 Investigators*
JAMA 2008; 299: 2151-2163.

Dołączenie USG do badań przesiewowych umożliwia wykrycie małych raków piersi bez zajęcia węzłów chłonnych, niewidocznych w mammografii.

Celem badania było porównanie wyników diagnostycznych określanych jako udział kobiet z rozpoznaniem guza piersi w grupie badanej do udziału kobiet z rozpoznaniem nowotworu w grupie poddanej standardowemu badaniu oraz ocena skuteczności badania przesiewowego z zastosowaniem ultrasonografii i mammografii z wyłączną mammografią u kobiet z grupy podwyższonego ryzyka zachorowania na raka piersi.

Od kwietnia 2004 r. do lutego 2006 r. w 21 ośrodkach do badania włączono 2.809 kobiet, u których opisywano niejednorodną gęstość piersi w co najmniej jednym kwadrancie. Mammografia oraz USG były wykonywane przez radiologów nie znających wyniku drugiego badania. Ocena patologiczna oraz 12-miesięczna obserwacja były dostępne dla 2.637 (96,8%) spośród 2.725 uczestniczek badania. Oceniano liczbę wyników dodatnich, czułość, swoistość, zgodność diagnostyczną (oceniane na podstawie pola pod krzywą ROC) oraz dodatnią wartość predykcyjną rekomendacji do wykonania biopsji w grupie poddanej mammografii z USG w porównaniu do wyłącznej mammografii.

Wyniki. Raka piersi rozpoznano u 40 kobiet biorących udział w badaniu (41 piersi); 8 zmian było widocznych zarówno w USG, jak i w mammografii, 12 wyłącznie w mammografii, 12 wyłącznie w USG, a u 8 kobiet (9 piersi) zmiany nie były widoczne w żadnym z badań. Udział wyników dodatnich uzyskanych w grupie poddanej wyłącznie mammografii wyniósł 7,6 na 1.000 przebadanych kobiet (20 spośród 2.637) i wzrósł do 11,8 na 1.000 (31 spośród 2.637), gdy stosowano mammografię i USG; zastosowanie obu metod zwiększyło udział wyników dodatnich o 4,2 na 1.000 przebadanych kobiet (95% przedział ufności 1,1-7,2 na 1.000; $p=0,003$ dla założenia, że liczba dodatkowych rozpoznań wynosi 0). Czułość mammografii wyniosła 0,78 (95% przedział ufności, 0,67-0,87) i wzrosła do 0,91 (95% przedział ufności, 0,84-0,96), gdy stosowano mammografię z USG ($p=0,003$ dla różnicy 0). Spośród 12 raków wykrytych wyłącznie w USG, 11 (92%) stanowiły nowotwory inwazyjne o medianie największego wymiaru 10 mm (zasięg 5-40 mm; średnia [SE] 12,6 [3,0]

mm), w 8 spośród 9 zmian (89%) nie stwierdzono towarzyszącego zajęcia węzłów chłonnych. Udział dodatkowych wyników biopsji, wykonanych na podstawie rekomendacji po badaniu obrazowym, wyniósł 19 spośród 84 dla mammografii (22,6%; 95% przedział ufności, 14,2-33%), 21 spośród 235 dla USG (8,9%, 95% przedział ufności, 5,6-13,3%) oraz 31 spośród 276 dla mammografii z USG (11,2%; 95% przedział ufności, 7,8%-15,6%).

Wnioski. Dodanie pojedynczego badania USG do przesiewowej mammografii prowadzi do rozpoznania dodatkowych 1,1 do 7,2 raków piersi na 1.000 kobiet z grupy podwyższonego ryzyka, ale kosztem znacznego zwiększenia liczby wyników fałszywie dodatnich.

Conjugated equine estrogen and risk of benign proliferative breast disease: a randomized controlled trial

Rohan TE, Negassa A, Chlebowski RT i wsp.
J Natl Cancer Inst 2008;100: 563-571.

Estrogeny stymulują proliferację nabłonka gruczołów piersiowych, przez co mogą zwiększać ryzyko łagodnych rozrostowych zmian piersi, potencjalnie związanych ze zwiększonym ryzykiem raka piersi. W randomizowanym badaniu klinicznym *Women's Health Initiative* (WHI) oceniano wpływ koniugowanych estrogenów (*conjugated equine estrogen* – CEE) na ryzyko łagodnych proliferacyjnych zmian piersi.

Metody. W badaniu WHI CEE 10.739 kobiet po menopauzie przydzielono do leczenia CEE w dawce 0,625 lub placebo. Wykonywano wyjściowe i coroczne badanie kliniczne oraz mammografię. Materiał histopatologiczny, w którym nie stwierdzono raka, był poddany centralnej ocenie. Stosowano model Coxa do określenia współczynników ryzyka (HRs) oraz 95% przedziałów ufności (CIs). Stosowano dwustronne testy statystyczne.

Wyniki. W czasie obserwacji o średniej 6,9 lat stwierdzono 232 przypadki łagodnych rozrostowych zmian piersi, w tym 155 w grupie CEE oraz 77 w grupie placebo. Stosowanie CEE wiązało się z dwukrotnym zwiększeniem ryzyka łagodnych rozrostowych zmian piersi (HR=2,11, 95% CI=1,58 do 2,81). Współczynnik ryzyka łagodnych rozrostowych zmian piersi bez atypii wyniósł 2,34 (95% CI=1,71 do 3,20), a atypowej hiperplazji – 1,12 (95% CI=0,53 do 2,40). Ryzyko różniło się nieznacznie w zależności od wyjściowych cech klinicznych.

Wnioski. Stosowanie CEE w dawce 0,625 mg/d wiązało się ze znaczącym zwiększeniem łagodnych rozrostowych zmian piersi.

Increased risk of recurrence after hormone replacement therapy in breast cancer survivors

Holmberg L, Iversen OE, Rudenstam CM i wsp.

HABITS Study Group

J Natl Cancer Inst 2008; 100: 475-482.

Hormonalna terapia zastępcza (HT) zwiększa ryzyko raka piersi u zdrowych kobiet, ale jej wpływ u kobiet leczonych z powodu raka piersi jest mniej znany. Randomizowane badanie HABITS, porównujące stosowanie HT w zapobieganiu objawom menopauzy z najlepszym leczeniem bez użycia hormonów wśród kobiet uprzednio leczonych z powodu raka piersi, zostało przerwane z powodu podejrzeń zwiększenia ryzyka nowego raka piersi u kobiet otrzymujących HT. Przedstawiono wyniki po dłuższym czasie obserwacji.

Metody. HABITS był randomizowanym badaniem bez placebo w grupie kontrolnej typu *noninferiority*, o mocy 80% wykrycia 36% zwiększenia współczynnika ryzyka (HR) wystąpienia nowego raka piersi po HT. Do oszacowania względnego ryzyka zachorowania na raka piersi stosowano model Coxa, do określenia 95% przedziałów ufności (CIs) metodą największego prawdopodobieństwa, a do oceny znaczenia statystycznego – testy χ^2 . Wszystkie wartości P były oparte na dwustronnych testach. Bezwzględne ryzyko zachorowania na nowego raka piersi oszacowano przy użyciu funkcji skumulowanego występowania. Większość chorych poddanych HT otrzymywała półwodny estradiol lub noretisteron w sposób skojarzony lub sekwencyjnie.

Wyniki. Spośród 447 kobiet przydzielonych losowo 442 były poddane obserwacji o medianie 4 lat. 39 spośród 221 kobiet w grupie HT oraz 17 spośród 221 w ramieniu kontrolnym zachorowało na raka piersi (HR=2,4, 95% CI=1,3 do 4,2). Skumulowane ryzyko zdarzeń w ciągu 5 lat wyniosło 22,2% w grupie HT i 8,0% w grupie kontrolnej. W chwili zakończenia obserwacji 6 kobiet w grupie HT zmarło z powodu raka piersi, a 6 żyło z rozszianą chorobą. W ramieniu kontrolnym 5 kobiet zmarło z powodu raka piersi, a 4 chorowały na rozszianego raka piersi ($p=0,51$, test *log-rank*).

Wnioski. Po wydłużonym czasie obserwacji u kobiet leczonych wcześniej z powodu raka piersi, przyjmujących HT, stwierdzono znaczący wzrost ryzyka nowych zdarzeń związanych z rakiem piersi.

Fluorouracil, mitomycin and radiotherapy vs fluorouracil, cisplatin, and radiotherapy for carcinoma of the anal canal – a randomized controlled trial

Ajani JA, Winter KA, Gunderson LL i wsp.

JAMA. 2008;299:1914-1921.

Radiochemioterapia jest leczeniem z wyboru chorych na raka kanału odbytu, jednak po jednoczesnym zastosowaniu radioterapii i chemioterapii z mitomycyną i fluorouracylem udział pięcioletnich przeżyć wolnych od choroby wynosi zaledwie około 65%. Celem badania było porównanie chemioterapii zawierającej cisplatynę (ramię badane) ze standardowym leczeniem z udziałem mitomycyny w leczeniu chorych na raka kanału odbytu.

Materiał i metody. Od 31 października 1998 r. do 27 czerwca 2005 r. do wieloośrodkowego, randomizowanego, kontrolowanego badania klinicznego III fazy (RTOG 98-11), porównującego radiochemioterapię z zastosowaniem fluorouracylu i mitomycyny z radiochemioterapią z zastosowaniem fluorouracylu i cisplatyny, włączono 682 chorych na raka kanału odbytu. Stratyfikację przeprowadzono pod względem płci, obecności przerzutów w pachwinowych węzłach chłonnych oraz wymiaru guza pierwotnego. Chorych przydzielano losowo do: (1) chemioterapii zawierającej mitomycynę (10 mg/m² dzień 1. i 29.) i fluorouracyl (1000 mg/m² dzień 1.-4. i 29.-32.) w połączeniu z radioterapią (45-59 Gy) ($n=341$) lub do (2) chemioterapii zawierającej cisplatynę (75 mg/m² dzień 1., 29., 57., i 85.) i fluorouracyl (1000 mg/m² dni 1.-4., 29.-32., 57.-60., i 85.-88.) oraz radioterapii (45-59 Gy; początek w dniu 57.) ($n=341$). Oceniano udział pięcioletnich przeżyć wolnych od choroby, jak również całkowity czas przeżycia i czas do nawrotu choroby.

Wyniki. W ostatecznej ocenie uwzględniono dane 644 chorych. Mediana czasu obserwacji wszystkich chorych wyniosła 2,51 lata. Mediana wieku wyniosła 55 lat, 69% stanowiły kobiety, u 27% chorych największy wymiar guza przekraczał 5 cm, 26% chorych miało klinicznie zajęte węzły chłonne. Udział 5-letnich przeżyć wolnych od choroby wyniósł 60% (95% przedział ufności, 53-67%) w grupie chorych otrzymujących mitomycynę i 54% (95% przedział ufności, 46-60%) w grupie otrzymującej cisplatynę ($p=0,17$). Udział 5-letnich przeżyć wyniósł 75% (95% przedział ufności, 67-81%) w grupie otrzymującej mitomycynę i 70% (95% przedział ufności, 63-76%) w grupie leczonej cisplatyną ($p=0,10$). Nawroty miejscowe i przerzuty odległe wystąpiły u odpowiednio 25% (95% przedział ufności, 20%-30%) i 15% (95% przedział ufności, 10-20%) chorych otrzymujących mitomycynę oraz 33% (95% przedział ufności, 27-40%) i 19% (95% przedział ufności, 14-24%) leczonych cisplatyną. Skumulowany odsetek kolostomii był znamienne niższy w grupie otrzymującej mitomycynę niż cisplatynę (10% vs 19%; $p=0,02$). U chorych leczonych mitomycyną wy-

stępowały bardziej nasilone powikłania hematologiczne ($p < 0,001$).

Wnioski. W badanej populacji chorych na raka kanału odbytu chemioterapia z zastosowaniem cisplatyny nie poprawiła wyników leczenia (czasu przeżycia wolnego od choroby) w porównaniu do mitomycyny, natomiast związana była z wyższym odsetkiem kolostomii. Wyniki niniejszego badania przemawiają przeciwko stosowaniu cisplatyny zamiast mitomycyny w połączeniu z fluorouracylem w leczeniu raka kanału odbytu.

Active symptom control with or without chemotherapy in the treatment of patients with malignant pleural mesothelioma (MS01): a multicentre randomised trial

Muers MF, Stephens RJ, Fisher P i wsp. *MS01 Trial Management Group*

Lancet 2008; 371: 1685-1694.

Złośliwy międzybłoniak opłucnej (*malignant pleural mesothelioma* – MPM) jest chorobą o bardzo złym rokowaniu; dostępnych jest niewiele opcji leczenia. Aktywna kontrola objawów (*active symptom control* – ASC) jest rekomendowana w leczeniu MPM, natomiast rola chemioterapii nie jest jasna. Oceniono, czy dołączenie chemioterapii do ASC wydłuża czas przeżycia oraz jakość życia.

Metody. 409 chorych na MPM w 76 ośrodkach w Wielkiej Brytanii oraz 2 w Australii przydzielono losowo wyłącznie do ASC (leczenie mogło zawierać kortykosteroidy, leki przeciwbólowe, rozszerzające oskrzela, paliatywną radioterapię [n=136]), do ASC w połączeniu z MVP (cztery 3-tygodniowe cykle mitomycyny 6 mg/m², winblastyny 6 mg/m² i cisplatyny 50 mg/m² [n=137]) lub do ASC z winorelbina (jeden zastrzyk winorelbiny 30 mg/m² co 12 tygodni [n=136]). Chorych stratyfikowano w zależności od stanu ogólnego wg klasyfikacji WHO, typu histopatologicznego oraz ośrodka. Wizyty kontrolne odbywały się co 3 tygodnie do 21 tygodni po randomizacji, a następnie co 8 tygodni. Z powodu trudności z naborem chorych do badania połączono obie grupy poddane chemioterapii i porównano je z wyłączną ASC. Głównym wskaźnikiem końcowej oceny był całkowity czas przeżycia. Analizę przeprowadzono zgodnie z intencją leczenia. Badanie zarejestrowano pod numerem ISRCTN54469112.

Wyniki. 393 (96%) chorych zmarło (ASC 132 [97%], ASC w połączeniu z MVP 132 [96%], ASC w połączeniu z winorelbina 129 [95%]). Stwierdzono, niewielkie, nieznamiennie wydłużenie czasu przeżycia w grupie poddanej ASC w połączeniu z chemioterapią (współczynnik ryzyka [HR] 0,89 [95% CI 0,72-1,10]; $p=0,29$), w porównaniu do wyłącznej ASC. Mediana czasu przeżycia wyniosła 7,6 miesięcy w grupie poddanej wyłącznie

ASC i 8,5 miesięcy w grupie poddanej ASC w połączeniu z chemioterapią. Dodatkowe analizy sugerowały wydłużenie czasu przeżycia w grupie leczonej z udziałem winorelbiny, w porównaniu do wyłącznej ASC (HR 0,80 [0,63-1,02]; $p=0,08$) z medianą przeżycia 9,5 miesięcy. Nie było takiej korzyści w grupie leczonej MVP (HR 0,99 [0,78-1,27]; $p=0,95$). Nie obserwowano różnic pomiędzy grupami w 4 skalach oceniających jakość życia (funkcjonowanie fizyczne, ból, duszność, ogólny stan zdrowia) w żadnej z 6 ocen wykonanych podczas pierwszych 6 miesięcy leczenia.

Wnioski. Dołączenie chemioterapii do ASC nie powoduje znaczącego wydłużenia czasu przeżycia ani poprawy jakości życia. Zastosowanie winorelbiny w tej grupie chorych wymaga dalszych badań.

The UK standardisation of breast radiotherapy (START) trial A of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: a randomised trial

The START Trialists' Group

Lancet Oncology 2008; 9: 331-341.

Międzynarodowym standardem w napromienianiu chorych na raka piersi jest zastosowanie wysokiej dawki całkowitej, podanej w 25 niskich dziennych dawkach (frakcjach). Wysunięto hipotezę, że zastosowanie niższej dawki całkowitej, podanej w mniejszej liczbie frakcji (wyższa dawka frakcyjna – napromienianie hipofrakcjonowane), jest leczeniem o podobnej skuteczności i bezpieczeństwie jak leczenie standardowe. Oceniono wpływ wysokości dawki frakcyjnej na nowotwór i tkanki zdrowe w przebiegu hipofrakcjonowanej radioterapii (dwa poziomy dawki całkowitej podane w 13 frakcjach), w porównaniu do radioterapii standardowej.

Materiał i metody. Od 1998 r. do 2002 r. 2.236 chorych na wczesnego raka piersi (pT1-3a pN0-1 M0), leczonych w 17 ośrodkach w Wielkiej Brytanii, po pierwotnym zabiegu operacyjnym przydzielono losowo do radioterapii standardowej 50 Gy w 25 frakcjach po 2,0 Gy lub radioterapii hipofrakcjonowanej 41,6 Gy lub 39 Gy w 13 frakcjach po 3,2 Gy lub 3,0 Gy; napromienianie prowadzono przez 5 tygodni. Do badania włączano chore powyżej 18. roku życia, u których nie przeprowadzono zabiegu rekonstrukcji piersi bezpośrednio przed planowaną radioterapią i u których możliwe było prowadzenie obserwacji po leczeniu. Randomizację prowadzono komputerowo, badanie nie było zaślepione. Celem badania była ocena nawrotów miejscowych, określanych jako nawrót w polu napromienianym, ocena późnego odczynu popromiennego oraz jakości życia. Analizę przeprowadzono zgodnie z intencją leczenia.

Wyniki. 749 chorych przydzielono do radioterapii w dawce 50 Gy, 750 – do 41,6 Gy, oraz 737 – do 39 Gy. Po czasie obserwacji o medianie 5,1 lat (IQR 4,4-6,0) udział nawrotów miejscowo-regionalnych wyniósł 3,6% (95%

przedział ufności 2,2-5,1) po dawce 50 Gy, 3,5% (95% przedział ufności 2,1-4,3) po 41,6 Gy i 5,2% (95% przedział ufności 3,5-6,9) po 39 Gy. Oszacowana bezwzględna różnica w udziale nawrotów miejscowo-regionalnych po 5 latach w porównaniu do leczenia standardowego 50 Gy wyniosła: 0,2% (95% przedział ufności – 1,3% do 2,6%) po dawce 41,6 Gy i 0,9% (95% przedział ufności – 0,8% do 3,7%) po 39 Gy. W ocenie na podstawie zdjęcia oraz w samoocenie chorych mniej działań ubocznych obserwowano po 39 Gy niż po 50 Gy; współczynnik ryzyka wystąpienia późnego odczynu (zmiana w wyglądzie piersi) wyniósł 0,69 (95% przedział ufności 0,52–0,91, $p=0,01$). Na podstawie planowanej metaanalizy danych łącznie z danymi z badania pilotowego oszacowano wartość współczynnika α/β dla kontroli miejscowej guza na 4,6 Gy (95% przedział ufności 1,1-8,1) oraz dla późnego odczynu popromiennego (zmiana w wyglądzie piersi oceniana na podstawie zdjęcia) 3,4 Gy (95% przedział ufności 2,3-4,5).

Wnioski. Niniejsze badanie potwierdza hipotezę o podobnej odpowiedzi nowotworu i tkanek zdrowych na zmianę wysokości dawki frakcyjnej. Pod względem kontroli miejscowej i późnego odczynu popromiennego 41,6 Gy w 13 frakcjach wywoływało podobny skutek, jak 50 Gy w 25 frakcjach. Wynik ten jest spójny z wynikami badania START B. Niższa dawka całkowita, podana w mniejszej liczbie frakcji, pozwala uzyskać podobną kontrolę miejscową bez zwiększenia ryzyka uszkodzenia tkanek zdrowych, w porównaniu do międzynarodowego standardu 50 Gy w 25 frakcjach.

Incidence and risk of hypertension with sorafenib in patients with cancer: a systematic review and meta-analysis

Wu S, Chen JJ, Kudelka A i wsp.
Lancet Oncology 2008; 9: 117-123.

Sorafenib jest stosowany w leczeniu zaawansowanego raka nerki oraz raka wątrobowokomórkowego; trwają badania kliniczne nad jego zastosowaniem w innych wskazaniach. Nadciśnienie tętnicze stanowi jedno z najistotniejszych działań niepożądanych tego leku, a podawana częstość jego występowania różni się znacznie pomiędzy badaniami. Aby ocenić częstość występowania nadciśnienia związanego z sorafenibem, przeprowadzono systematyczny przegląd oraz metaanalizę opublikowanych badań klinicznych. Celem niniejszego badania było lepsze poznanie ryzyka wystąpienia nadciśnienia u chorych na raka otrzymujących sorafenib.

Metody. Aby odnaleźć odpowiednie badania przeszukano medyczne bazy danych, w tym *Medline* (od lipca 1966 r. do lipca 2007 r.), *Web of Science* oraz abstrakty przedstawiane na corocznych zjazdach *American Society of Clinical Oncology* od 2004 r. do 2007 r. Poszukiwano prospektywnych badań klinicznych z udziałem chorych na raka otrzymujących 400 mg sorafenibu dwa razy dziennie

w monoterapii, w których gromadzono dane dotyczące nadciśnienia. Częstość występowania oraz ryzyko względne nadciśnienia obliczono z zastosowaniem modelu efektów randomowych i efektów stałych, w zależności od heterogeniczności ocenianych badań.

Wyniki. Do niniejszej analizy wybrano 9 badań spośród 223 opublikowanych od stycznia 2006 r. do lipca 2007 r., do których włączono 4.599 chorych na raka nerki lub inne guzy lite. Wśród chorych otrzymujących sorafenib całkowita częstość występowania nadciśnienia o jakimkolwiek nasileniu oraz o dużym nasileniu (stopień 3. i 4.) wyniosła odpowiednio 23,4% (95% przedział ufności 16,0-32,9%) oraz 5,7% (2,5-12,6%). Nie stwierdzono istotnych różnic pomiędzy chorymi na raka nerki i chorymi na inne nowotwory (jakiegokolwiek nasilenie: współczynnik ryzyka 1,03 [95% przedział ufności 0,73-1,45], $p=0,89$; stopień 3. i 4.: współczynnik ryzyka 1,23 [0,76-1,99], $p=0,40$). U chorych otrzymujących sorafenib ryzyko wystąpienia nadciśnienia było znamienne wyższe w porównaniu z chorymi z grup kontrolnych; współczynnik ryzyka 6,11 (2,44-15,32, $p<0,001$).

Wnioski. U chorych na raka otrzymujących sorafenib stwierdzono istotne ryzyko wystąpienia nadciśnienia. Zaleca się ściśle monitorowanie oraz odpowiednie leczenie celem zapobiegania powikłaniom sercowo-naczyniowym.

Quality of life and satisfaction with outcome among prostate-cancer survivors

Sanda MG, Dunn RL, Michalski J i wsp.
N Engl J Med 2008; 358: 1250-1261

Cel. Ocena jakości życia związanej ze zdrowiem po pierwotnym leczeniu raka stercza oraz ocena jego wpływu na zadowolenie z leczenia chorych i ich współmałżonków/partnerów.

Metody. Prospektywnie zbierano dane od 1.201 chorych i 625 współmałżonków/partnerów w wielu ośrodkach przed i po radykalnym usunięciu stercza, brachyterapii lub teloradioterapii. Oceniono czynniki wiążące się ze zmianami jakości życia w badanych grupach oraz ich wpływ na zadowolenie z wyników leczenia.

Wyniki. Uzupełniająca hormonoterapia wiązała się z gorszą jakością życia chorych poddanych brachyterapii lub teloradioterapii. Chorzy poddani brachyterapii podawali długotrwałe podrażnienia dróg moczowych, odbytnicy, zaburzenia seksualne oraz przejściowe problemy z witalnością lub funkcjami hormonalnymi. Niepożądany wpływ prostatektomii na funkcje seksualne był zmniejszony przez zastosowanie zabiegów z oszczędzeniem nerwów. Po prostatektomii obserwowano nietrzymanie moczu, ale objawy związane z podrażnieniem dróg moczowych i ich zwężeniem zmniejszyły się, szczególnie u chorych z dużym gruczołem krokowym. Nie było zgonów związanych z przeprowadzonym leczeniem, a poważne zdarzenia niepożądane występowały rzadko. Objawy związane z leczeniem były bardziej nasilone u cho-

rych otyłych, starszych, z dużym gruczołem krokowym i wysokim stężeniem PSA. Chorzy rasy czarnej podawali mniejsze zadowolenie z wyników leczenia. Zmiany w jakości życia znacząco wiązały się ze stopniem zadowolenia z wyników leczenia wśród chorych i ich współmałżonków/partnerów.

Wnioski. Poszczególne metody leczenia raka stercza wiązały się z różnymi zmianami w jakości życia, związanymi z drogami moczowymi, sprawnością seksualną, zaburzeniami ze strony odbytnicy oraz hormonalnymi. Te zmiany wpływały na zadowolenie z wyników leczenia chorych i ich współmałżonków/partnerów.

Treatment of vulvar intraepithelial neoplasia with topical imiquimod

van Seters M, van Beurden M, ten Kate FJW i wsp.
N Engl J Med 2008; 358:1465-1473.

Konieczne jest znalezienie metod alternatywnych do chirurgii w leczeniu śródnabłonkowego raka sromu (*vulvar intraepithelial neoplasia*). Oceniono skuteczność 5% imikwimodu (modulatora odpowiedzi immunologicznej) w postaci kremu w leczeniu tego stanu.

Metody. 52 chore na śródnabłonkowego raka sromu w stopniu 2. lub 3. przydzielono losowo do imikwimodu lub placebo, nakładanych 2 razy w tygodniu przez 16 tygodni. Głównym wskaźnikiem końcowej oceny było zmniejszenie zmiany o więcej niż 25% po 20 tygodniach. Dodatkowo oceniano regresję patologiczną, brak eradykacji wirusa brodawczaka ludzkiego (HPV) ze zmiany, zmiany w komórkach immunologicznych naskórka i skóry sromu, ustąpienie objawów, poprawę jakości życia oraz czas trwania odpowiedzi. Zmniejszenie zmiany klasyfikowano jako całkowitą regresję, znaczną częściową odpowiedź (zmniejszenie o 76 do 99%), niewielką częściową odpowiedź (zmniejszenie o 26 do 75%) lub brak odpowiedzi (zmniejszenie zmiany o $\leq 25\%$). Czas obserwacji wyniósł 12 miesięcy.

Wyniki. Zmniejszenie zmiany o ponad 25% w ciągu 20 tygodni uzyskano u 21 spośród 26 (81%) chorych leczonych imikwimodem oraz u żadnej chorej w grupie placebo ($p < 0,001$). Odpowiedź histopatologiczna była znacząco większa w grupie leczonej imikwimodem, w porównaniu do placebo ($p < 0,001$). Przed leczeniem u 50 (96%) chorych stwierdzono zakażenie HPV. Brak obecności HPV stwierdzono w zmianach 15 chorych leczonych imikwimodem (58%), w porównaniu do 2 w grupie placebo (8%; $p < 0,001$). Wśród chorych leczonych imikwimodem liczba komórek immunologicznych w nabłonku znacząco wzrosła, a w skórze znacząco zmniejszyła się, w porównaniu do placebo. Imikwimod zmniejszył świąd skóry oraz ból w ciągu 20 tygodni (odpowiednio $p = 0,008$ i $p = 0,004$) oraz w ciągu 12 miesięcy (odpowiednio $p = 0,04$ i $p = 0,02$). Progresję zmian związaną z inwazją (do głębokości < 1 mm) stwierdzono u 3 spośród 49 chorych (6%) w ciągu 12 miesięcy (2 w grupie placebo i 1 wśród leczonych imikwimodem). U 9 chorych

leczonych imikwimodem stwierdzono całkowitą regresję, utrzymującą się przez 12 miesięcy.

Wnioski. Imikwimod jest skuteczny w leczeniu śródnabłonkowego raka sromu.

Weekly paclitaxel in the adjuvant treatment of breast cancer

Sparano JA, Wang M, Martino S i wsp.
N Engl J Med 2008; 358: 1663-1671.

Porównano skuteczność dwóch różnych taksoidów: docetakselu i paklitakselu, podawanych raz w tygodniu lub co trzy tygodnie w leczeniu uzupełniającym chorych na raka piersi.

Metody. Do badania włączono 4.950 chorych na raka piersi z przerzutami do pachowych węzłów chłonnych lub z niekorzystnymi czynnikami ryzyka bez przerzutów do węzłów chłonnych. Po randomizacji wszystkie chore otrzymywały dożylnie 4 cykle doksorubicyny z cyklofosfamidem co trzy tygodnie, a następnie były przydzielane do leczenia dożylnym paklitaksellem lub docetakselem. Chore otrzymywały 4 cykle co trzy tygodnie lub 12 cykli raz w tygodniu. Oceniano czas przeżycia wolny od choroby.

Wyniki. W porównaniu do chorych leczonych standardowo (paklitaksel co 3 tygodnie) iloraz szans dla czasu przeżycia wolnego od choroby wyniósł 1,27 wśród chorych otrzymujących paklitaksel raz w tygodniu ($p = 0,006$), 1,23 wśród otrzymujących docetaksel co 3 tygodnie ($p = 0,02$) oraz 1,09 wśród otrzymujących docetaksel raz w tygodniu ($p = 0,29$; iloraz szans > 1 wskazuje na korzyść z leczenia eksperymentalnego w porównaniu do standardu). W porównaniu do leczenia standardowego podawanie paklitakselu raz w tygodniu wiązało się z poprawą czasu przeżycia (iloraz szans 1,32; $p = 0,01$). W podgrupie chorych bez ekspresji receptora dla naskórkowego czynnika wzrostu typu 2 również stwierdzono poprawę czasu wolnego od choroby oraz całkowitego czasu przeżycia wśród chorych otrzymujących paklitaksel raz w tygodniu, niezależnie od ekspresji receptorów dla hormonów. Neuropatia w stopniu 2., 3. lub 4. występowała częściej w grupie otrzymującej paklitaksel raz w tygodniu, w porównaniu do chorych otrzymujących ten lek co trzy tygodnie (27% vs 20%).

Wnioski. Paklitaksel podawany raz w tygodniu, po standardowej chemioterapii uzupełniającej z doksorubicyną i cyklofosfamidem, wydłuża czas przeżycia wolnego od choroby i całkowity czas przeżycia chorych na raka piersi.

Opracowali:
dr n. med. Anna Kowalczyk
dr n. med. Ewa Szutowicz
dr n. med. Krzysztof Konopa
dr n. med. Rafał Dziadziuszko