

Analysis of air contrast barium enema, computed tomographic colonography, and colonoscopy: prospective comparison

Rockey DC, Paulson E, Niedzwiecki D i wsp.
Lancet 2005; 365: 305-11

Ce l. Porównanie użyteczności obecnie stosowanych badań obrazowych jelita grubego: dwukontrastowego wlewu doodbytniczego (ACBE), kolonografii tomokomputerowej (CTC) i kolonoskopii do wykrywania polipów i raków jelita grubego. Oceniono czułość tych 3 badań.

Me t o d y. Osoby z obecnością krwi utajonej w kale, niedokrwistością z niedoboru żelaza lub wywiadem raka jelita grubego w rodzinie poddano 3 oddzielnym badaniom obrazowym: ACBE, a następnie po 7-14 dniach CTC i kolonoskopii, wykonanym w tym samym dniu. Podstawowym punktem oceny było wykrycie polipów i raków jelita grubego. Rozpoznanie stawiano na podstawie wyników 3 wykonanych badań.

W y n i k i. Wszystkie 3 badania wykonano u 614 chorych. Dla zmian o wymiarze ≥ 10 mm ($n=63$) czułość ACBE wyniosła 48% (95% przedział ufności 35-61%), CTC – 59% (46-71%, $p=0,1083$ dla CTC w porównaniu do ACBE), a kolonoskopii – 98% (91-100%, $p<0,0001$ dla kolonoskopii w porównaniu do CTC). Dla zmian o wymiarze 6-9 mm ($n=116$) czułość ACBE wyniosła 35% (27-45%), CTC – 51% (41-60%, $p=0,0080$ dla CTC w porównaniu do ACBE) oraz 99% dla kolonoskopii (95-100%, $p<0,0001$ dla kolonoskopii w porównaniu do CTC). Dla zmian ≥ 10 mm swoistość kolonoskopii była wyższa (0,996) w porównaniu do ACBE (0,90) lub CTC (0,96). Swoistość ACBE i CTC zmniejszała się przy ocenie mniejszych zmian.

W n i o s k i. Kolonoskopia jest czulsza od innych badań w wykrywaniu polipów i raków jelita grubego. Uzyskane dane dają istotne wskazówki do stosowania badań obrazowych w rozpoznawaniu schorzeń jelita grubego.

Breast cancer mortality in Copenhagen after introduction of mammography screening: cohort study

Olsen AH, Njor SH, Vejborg I i wsp.
BMJ 2005; 330: 220

Ce l. Ocena wpływu programu mammograficznych badań przesiewowych, wprowadzonego w Kopenhadze w 1991 roku, na umieralność z powodu raka piersi w ciągu pierwszych 10 lat po jego rozpoczęciu.

M a t e r i a ł i m e t o d y. Do badania kohortowego włączono wszystkie kobiety, które otrzymały zaproszenie do udziału w badaniach przesiewowych w ciągu pierwszych 10 lat trwania programu. Podstawowym punktem oceny była umieralność z powodu raka piersi. Porównano umieralność w badanej grupie kobiet i grupie kontrolnej, dobranej pod względem wieku, czasu rozpoznania i regionu. **W y n i k i.** Umieralność z powodu raka piersi w grupie objętej badaniami przesiewowymi zmniejszyła się o 25% (względny współczynnik ryzyka 0,75; 95% przedział ufności 0,63-0,89) w stosunku do oczekiwanej w przypadku nie wykonania tych badań. Dla kobiet obecnie poddawanych badaniom przesiewowym, umieralność z powodu raka piersi obniżyła się o 37%.

W n i o s k i. Program badań przesiewowych wprowadzony w Kopenhadze przyczynił się do obniżenia umieralności z powodu raka piersi i nie spowodował poważnych ujemnych skutków niepożądanych.

¹³¹I-tositumomab therapy as initial treatment for follicular lymphoma

Kaminski MS, Tuck M, Estes J i wsp.
N Engl J Med 2005; 352: 441-9

Zaawansowany grudkowy chłoniak z komórek B jest chorobą nieuleczalną. Radioimmunoterapia anty-CD-20 jest skuteczna u chorych na opornego chłoniaka grudkowego, ze wznową po chemioterapii, natomiast skuteczność tej metody nie była oceniana u nieleczonych chorych.

Me t o d y. 76 chorych na grudkowego chłoniaka w III lub IV stopniu zaawansowania otrzymało jeden cykl leczenia ¹³¹I-tozitimomabem w pierwszej linii leczenia (lek zarejestrowany jako tozitimomab i ¹³¹I-tozitimomab – schemat Bexxar). Podawano dozymetryczną dawkę tozitimomabu i ¹³¹I-tozitimomabu oraz po tygodniu dawkę leczniczą 75 cGy na całe ciało.

W y n i k i. Udział odpowiedzi na leczenie wyniósł 95%, w tym 75% stanowiły odpowiedzi całkowite. U 80% cho-

rych z całkowitą odpowiedzią na leczenie uzyskano molekularną odpowiedź (ocenioną metodą PCR, wykrywającą rearanżacje genu *BCL2*). Po medianie czasu obserwacji 5,1 lat, udział 5-letnich przeżyć bez progresji wyniósł 59%, a mediana czasu do progresji – 6,1 lat. Roczny udział wznów zmniejszał się z czasem i wyniósł odpowiednio 25%, 13% i 12% w ciągu pierwszego, drugiego i trzeciego roku po leczeniu oraz 4,4% rocznie po 3 latach. Spośród 57 chorych z całkowitą odpowiedzią na leczenie, 40 pozostało w remisji przez 4,3 do 7,7 lat. Toksyczność hematologiczna była umiarkowana. Żaden z chorych nie wymagał przetoczenia krwi ani stosowania krwiotwórczych czynników wzrostu. Nie stwierdzono żadnego zespołu mielodysplastycznego.

Wnioski. Zastosowanie jednego tygodniowego cyklu I^{131} -toziumomabu w pierwszej linii leczenia może powodować długą kliniczną i molekularną remisję choroby zaawansowanego chłoniaka grudkowego.

Locoregional radiation therapy in patients with high-risk breast cancer receiving adjuvant chemotherapy: 20-year results of the British Columbia randomized trial

Ragaz J, Olivetto IA, Spinelli JJ i wsp.
J Natl Cancer Inst 2005; 97: 116-26

W randomizowanym badaniu *British Columbia* oceniono wpływ zastosowania miejscowo-regionalnego napromieniania na czas przeżycia chorych na raka piersi przed menopauzą, z zajęciem regionalnych węzłów chłonnych, poddanych zmodyfikowanej radykalnej mastektomii i uzupełniającej chemioterapii. 318 chorych przydzielono do uzupełniającego napromieniania (37,5 Gy w 16 frakcjach) lub do obserwacji. Poprzednia analiza po 15 latach obserwacji wykazała, że napromienianie znacząco zmniejsza ryzyko zgonu z powodu raka piersi, ale wydłużenie całkowitego czasu przeżycia miało graniczną znaczącość. Przedstawiono analizę po 20 latach obserwacji.

Metody. Czas przeżycia oceniano przy użyciu krzywych Kaplana-Meiera. Względne współczynniki ryzyka obliczano przy użyciu testu Walda oraz modelu regresji. Stosowano dwustronne testy statystyczne.

Wyniki. Po 20 latach obserwacji (mediana czasu obserwacji 249 miesięcy) zastosowanie uzupełniającej chemioterapii i radioterapii wiązało się z poprawą we wszystkich ocenianych punktach w porównaniu do wyłącznej chemioterapii, włącznie z czasem przeżycia wolnym od miejscowej wznowy (odpowiednio 74% w porównaniu do 90%; względny współczynnik ryzyka 0,36; 95% przedział ufności 0,18 do 0,71; $p=0,002$), czasem do rozsiewu choroby (31% w porównaniu do 48%; względny współczynnik ryzyka 0,66; 95% przedział ufności 0,49 do 0,88; $p=0,004$), czasem do nawrotu choroby (48% w porównaniu do 30%; względny współczynnik ryzyka 0,63; 95% przedział ufności 0,47 do 0,83; $p=0,001$), czasem przeżycia wolnym od

zdarzeń (35% w porównaniu do 25%; względny współczynnik ryzyka 0,70; 95% przedział ufności 0,54 do 0,92; $p=0,009$), czasem przeżycia związanym z rakiem piersi (53% w porównaniu do 38%; względny współczynnik ryzyka 0,65; 95% przedział ufności 0,49 do 0,90; $p=0,008$) oraz, w przeciwieństwie do analizy przeprowadzonej po 15 latach obserwacji, z całkowitym czasem przeżycia (47% w porównaniu do 37%; względny współczynnik ryzyka 0,73; 95% przedział ufności 0,55 do 0,98; $p=0,03$). Udział późnych objawów niepożądanych, w tym zgonów z przyczyn kardiologicznych, był niewielki w obu grupach (odpowiednio 1,8% i 0,6%).

Wnioski. Zastosowanie uzupełniającego napromieniania w połączeniu z chemioterapią wydłuża czas przeżycia chorych na raka piersi o wysokim stopniu ryzyka, w porównaniu do zastosowania wyłącznie chemioterapii. Leczenie jest dobrze tolerowane, z akceptowalnymi późnymi objawami niepożądanymi.

Long-term survival after cisplatin-based induction chemotherapy and radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma: a pooled data analysis of two phase III trials

Chua DT, Ma J, Sham JS i wsp.
J Clin Oncol 2005; 23: 1118-24

Cel. Porównanie odległych wyników leczenia chorych na raka nosowej części gardła, u których zastosowano napromienianie poprzedzone chemioterapią (CRT) lub wyłącznie napromienianie (RT).

Chorzy i metody. Poddano analizie zaktualizowane dane z dwóch badań klinicznych III fazy, porównujących napromienianie po uprzedniej chemioterapii z wyłącznym napromienianiem chorych na raka nosowej części gardła. Do badania włączono 784 chorych. Chemioterapia obejmowała 2 lub 3 cykle cisplatyny, bleomycyny i fluorouracylu lub cisplatyny i epirubicyny. Chorych napromieniano na okolicę głowy i szyi przy użyciu terapii megawoltowej – mediana dawki 70 Gy. Mediana czasu obserwacji wyniosła 67 miesięcy. Analizę przeprowadzono zgodnie z intencją leczenia.

Wyniki. Dołączenie indukcyjnej chemioterapii do radioterapii wiązało się z obniżeniem udziału wznów miejscowych o 14,3% oraz zgonów z powodu raka o 12,9% w ciągu 5 lat. Udział 5-letnich przeżyć wolnych od wznowy w ramieniu z chemioterapią i bez chemioterapii wyniósł odpowiednio 63,5% oraz 58,1% ($p=0,029$), natomiast udział 5-letnich przeżyć całkowitych – odpowiednio 61,9% i 58,1% ($p=0,092$). Udział wznów miejscowo-regionalnych i odległych przerzutów w grupie chorych poddanych chemioterapii zmniejszył się odpowiednio o 18,3% i 13,3% w ciągu 5 lat. Nie stwierdzono różnic w rodzajach wznów pomiędzy obiema grupami chorych.

Wnioski. Dołączenie indukcyjnej chemioterapii z udziałem cisplatyny do napromieniania wiązało się z nie-

wielkim, ale znamienym zmniejszeniem udziału wznów oraz wydłużeniem czasu przeżycia wolnego od choroby, jednak bez znamienego wydłużenia całkowitego czasu przeżycia chorych na zaawansowanego raka nosowej części gardła.

Neoadjuvant versus adjuvant systemic treatment in breast cancer: a meta-analysis

Mauri D, Pavlidis N, Ioannidis JPA

J Natl Cancer Inst 2005; 97: 188-94

Zastosowanie przedoperacyjnej systemowej chemioterapii u chorych na raka piersi pozwala na zmniejszenie rozległości zabiegu chirurgicznego. Przeprowadzono metaanalizę badań randomizowanych, porównujących zastosowanie przedoperacyjnej i pooperacyjnej chemioterapii.

Metody. Oceniono 9 randomizowanych badań, z udziałem 3.946 chorych na raka piersi, w których porównywano leczenie przedoperacyjne i pooperacyjne, niezależnie od zastosowania chirurgii i/lub napromieniania. Podstawowymi punktami oceny były: zgon, progresja choroby, przerzuty odległe i wznowa miejscowo-regionalna. Wtórnyimi punktami oceny była miejscowa kontrola choroby oraz możliwość zastosowania leczenia oszczędzającego piersi. Stosowano dwustronne testy statystyczne.

Wyniki. Nie stwierdzono znaczącej statystycznie lub klinicznie różnicy pomiędzy przedoperacyjną a pooperacyjną chemioterapią w odniesieniu do ryzyka zgonu (współczynnik ryzyka 1,00; 95% przedział ufności 0,90 do 1,12), progresji choroby (współczynnik ryzyka 0,99; 95% przedział ufności 0,91-1,07) oraz odległego nawrotu (współczynnik ryzyka 0,94; 95% przedział ufności 0,83 do 1,06). Zastosowanie wstępnej chemioterapii wiązało się ze zwiększonym ryzykiem miejscowo-regionalnego nawrotu choroby (współczynnik ryzyka 1,22; 95% przedział ufności 1,04 do 1,43) w porównaniu do leczenia uzupełniającego. Dotyczyło szczególnie badań, w których więcej chorych poddanych chemioterapii indukcyjnej w porównaniu do uzupełniającej otrzymało napromienianie bez udziału chirurgii (współczynnik ryzyka 1,53; 95% przedział ufności 1,11 do 2,10). Wśród badań obserwowano różnice w udziałach całkowitych klinicznych odpowiedzi (zakres 7-65%; $p < 0,001$), całkowitych odpowiedzi potwierdzonych histopatologicznie (zakres 4-29%; $p < 0,001$) i możliwości zastosowania zabiegu oszczędzającego piersi (zakres 28-89% w ramieniu indukcyjnym; $p < 0,001$).

Wnioski. Skuteczność chemioterapii indukcyjnej i uzupełniającej jest porównywalna w odniesieniu do czasu przeżycia i progresji choroby. Zastosowanie wstępnej chemioterapii w porównaniu do chemioterapii uzupełniającej wiąże się ze znaczącym zwiększeniem ryzyka nawrotu miejscowo-regionalnego u chorych otrzymujących napromienianie bez zabiegu operacyjnego.

Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma

Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ i wsp.

European Organisation for Research and Treatment of Cancer Brain Tumor and Radiotherapy Groups and National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group

N Engl J Med Volume 2005; 352: 987-96

Rokowanie u chorych na glejaka wielopostaciowego, najczęstszego guza mózgu u dorosłych, jest złe. Standardowym leczeniem jest zabieg operacyjny uzupełniony napromienianiem. Porównano skuteczność i bezpieczeństwo zastosowania uzupełniającego napromieniania oraz napromieniania w połączeniu z temozolomidem, podawanym podczas i po napromienianiu.

Metody. Chorych na potwierdzonego w badaniu histopatologicznym glejaka wielopostaciowego przydzielano losowo do wyłącznego napromieniania (60 Gy/2Gy/5 dni w ciągu 6 tygodni) lub do napromieniania w połączeniu z temozolomidem (w dawce 75 mg/m², 7 dni w tygodniu przez cały czas trwania radioterapii, a następnie 6 cykli w dawce 150-200 mg/m² przez 5 dni w 28-dniowym cyklu). Podstawowym wskaźnikiem oceny był całkowity czas przeżycia.

Wyniki. Randomizacji poddano 573 chorych z 85 ośrodków. Mediana wieku wyniosła 56 lat, 84% chorych poddano zabiegowi operacyjnemu („*debulking surgery*”). Po medianie czasu obserwacji 28 miesięcy, mediana czasu przeżycia chorych poddanych chemioradioterapii wyniosła 14,6 miesięcy w porównaniu do 12,1 miesięcy u leczonych wyłącznie napromienianiem. Współczynnik ryzyka zgonu w grupie poddanej chemioradioterapii wyniósł 0,63 (95% przedział ufności 0,52-0,75; $p < 0,001$ log-rank). Udział 2-letnich przeżyć wyniósł 26,5% w grupie poddanej chemioradioterapii w porównaniu do 10,4% u chorych wyłącznie napromienianych. Objawy niepożądane ze strony układu krwiotwórczego w 3. lub 4. stopniu wystąpiły u 7% chorych leczonych w sposób skojarzony.

Wnioski. Dołączenie temozolomidu do napromieniania znacząco wydłuża czas przeżycia chorych na wielopostaciowego glejaka, przy niewielkiej dodatkowej toksyczności.

Risk of fracture after androgen deprivation for prostate cancer

Shahinian VB, Kuo YF, Freeman JL, Goodwin JS

N Engl J Med 2005; 352: 154-64

W ciągu ostatnich 15 lat znacznie wzrosło stosowanie całkowitej blokady androgenowej wśród chorych na raka stercza. Ten sposób leczenia wiąże się z obniżeniem gęstości kości, ale nie oceniano dotąd ryzyka złamań po jego zastosowaniu.

Metody. Poddano analizie historii chorób (z bazy danych *Surveillance, Epidemiology, and End Results Program and Medicare*) 50.613 mężczyzn, u których rozpoznano ra-

ka stercza postawiono w latach 1992-1997. Podstawowym punktem oceny było wystąpienie złamania oraz złamania wymagającego hospitalizacji. Stosowano model Coxa, uwzględniając charakterystykę kliniczną chorych, stosowane leczenie oraz wystąpienie złamania lub rozpoznanie osteoporozy w ciągu 12 miesięcy poprzedzających rozpoznanie raka.

Wyniki. Udział złamań wśród mężczyzn poddanych całkowitej blokady androgenowej, którzy przeżyli przynajmniej 5 lat od chwili rozpoznania, wyniósł 19,4% w porównaniu do 12,6% wśród chorych nie leczonych hormonalnie ($p < 0,001$). W analizie współczynników ryzyka Coxa, uwzględniającej charakterystykę chorych i guza, stwierdzono znaczącą statystycznie zależność pomiędzy otrzymywaną dawką GRH w ciągu 12 miesięcy od rozpoznania a ryzykiem złamania.

Wnioski. Stosowanie całkowitej blokady androgenowej u chorych na raka stercza zwiększa ryzyko złamań.

The risk of hemorrhage after radiosurgery for cerebral arteriovenous malformations

Maruyama K, Kawahara N, Shin M i wsp.

N Engl J Med 2005; 352: 146-53.

Zastosowanie stereotaktycznej radioterapii prowadzi do obliteracji większości malformacji naczyniowych po okresie kilku lat.

Metody. Przeprowadzono retrospektywne badanie, do którego włączono 500 chorych z malformacją naczyniową, poddanych radiochirurgii z użyciem *gamma knife*. Oceniano udział krwawień przed radiochirurgią, w okresie pomiędzy radiochirurgią a angiografią, ukazującą zamknięcie malformacji, oraz po stwierdzeniu naczyniowej obliteracji.

Wyniki. Przed radiochirurgią wystąpiły 42 krwawienia (mediana obserwacji 0,4 roku), w okresie do wykonania badania naczyniowego potwierdzającego zamknięcie malformacji – 23 (mediana czasu obserwacji 2 lata) oraz 6 – po jej zamknięciu (mediana czasu obserwacji 5,4 lat). W porównaniu do okresu sprzed radiochirurgii względne ryzyko krwawienia w czasie do angiografii zmniejszyło się o 54% (współczynnik ryzyka 0,46; 95% przedział ufności 0,26-0,80; $p = 0,006$) oraz o 88% po uzyskaniu obliteracji (współczynnik ryzyka 0,12; 95% przedział ufności 0,05-0,29; $p < 0,001$). Ryzyko wystąpienia krwawienia było znacząco niższe po obliteracji w porównaniu do okresu pomiędzy radiochirurgią a badaniem naczyniowym, wykazującym zamknięcie zmiany (współczynnik ryzyka 0,26; 95% przedział ufności 0,10-0,68; $p = 0,006$). Obniżenie ryzyka było większe wśród chorych z krwawieniem w porównaniu do chorych bezobjawowych i podobne w analizach biorących pod uwagę opóźnienie w potwierdzeniu zamknięcia malformacji przy użyciu badania naczyniowego oraz analizach bez danych uzyskanych podczas pierwszego roku po rozpoznaniu.

Wnioski. Radiochirurgia znacząco zmniejsza ryzyko krwawienia chorych z mózgową malformacją naczyniową, nawet przed uzyskaniem dowodu na jej zamknięcie w badaniu naczyniowym. Ryzyko krwawienia jest jeszcze bardziej obniżone, choć nie wykluczone po zamknięciu malformacji.

Treatment of early childhood medulloblastoma by postoperative chemotherapy alone

Rutkowski S, Bode U, Deinlein F i wsp.

N Engl J Med 2005; 352:978-986.

Rokowanie u małych dzieci chorych na rdzeniaka płodowego (*medulloblastoma*) jest złe, a przeżycie wiąże się z wysokim ryzykiem ubytków funkcji poznawczych. Przeprowadzono badanie oceniające skuteczność wyłącznej pooperacyjnej chemioterapii tych guzów mózgu.

Metody. Po zabiegu dzieci otrzymywały 3 cykle chemioterapii (dożylnie: cyklofosamid, karboplatyna, etopozyd oraz dokomorowo metotreksat). Leczenie kończono po uzyskaniu całkowitej remisji. Oceniano encefalopatię oraz ubytki funkcji poznawczych.

Wyniki. Zgodnie z protokołem leczono 43 dzieci. Udział 5-letnich przeżyć bez progresji oraz przeżyć całkowitych wyniósł odpowiednio $68 \pm 8\%$ i $77 \pm 8\%$ wśród 31 dzieci bez makroskopowych przerzutów, odpowiednio $82 \pm 9\%$ i $93 \pm 6\%$ u 17 dzieci po całkowitym usunięciu guza, $50 \pm 13\%$ i $56 \pm 14\%$ u 14 dzieci z guzem resztkowym oraz $33 \pm 14\%$ i $38 \pm 15\%$ u 12 dzieci z makroskopowymi przerzutami. Niezależnymi czynnikami ryzyka dla nawrotu choroby i krótszego czasu przeżycia była postać desmoplastyczna, rozsiana choroba oraz wiek poniżej 2 lat. Leczenie nawrotu choroby przyniosło korzyść u 8 spośród 16 chorych. Nie wystąpiły niespodziewane objawy niepożądane leczenia. U 19 spośród 23 dzieci stwierdzono bezobjawową encefalopatię w badaniu wykonanym przy użyciu rezonansu magnetycznego. Iloraz inteligencji (IQ) po leczeniu był istotnie niższy w porównaniu do grupy kontrolnej w tej samej grupie wiekowej, ale wyższy w porównaniu do chorych, którzy w poprzednich badaniach otrzymali napromienianie.

Wnioski. Wyłączna pooperacyjna chemioterapia stanowi obiecującą opcję leczenia dzieci chorych na rdzeniaka zarodkowego bez rozsiewu choroby.

Opracowanie

Dr Anna Kowalczyk

Dr Ewa Szutowicz-Zielińska

Dr Rafał Dziadziuszko

Dr Krzysztof Konopa