

Adjuvant autologous renal tumor cell vaccine and risk of tumor progression in patients with renal-cell carcinoma after radical nephrectomy: phase III, randomized controlled trial

Jocham D, Richter A, Hoffmann L i wsp.

Lancet 2004; 363: 594-99

Po radykalnym leczeniu operacyjnym raka nerki ryzyko izolowanego nawrotu miejscowego wynosi prawie 50%. Obecnie nie istnieje skuteczne leczenie uzupełniające w tej grupie chorych. Zbadano wpływ autologicznej szczepionki z komórek guza na ryzyko progresji nowotworu u chorych na raka nerki w stopniu zaawansowania pT2-3b pN0-3 M0.

Metody. Pomiędzy styczniem 1997 r. a wrześniem 1998 r. w 55 niemieckich ośrodkach do badania włączono 558 chorych na raka nerki, zakwalifikowanych do operacyjnego usunięcia nerki. Przed zabiegiem operacyjnym chorzy byli centralnie przydzielani do leczenia uzupełniającego z zastosowaniem szczepionki z komórek guza (6 iniekcji śródskórnych co 4 tygodnie po operacji) lub do obserwacji. Głównym celem badania było zmniejszenie ryzyka progresji nowotworu, definiowanej jako progresja choroby lub zgon. Badania kontrolne prowadzono w ustalony sposób co 6 miesięcy, przez okres co najmniej 4,5 roku.

Wyniki. Ocenę według intencji leczenia zgodnie z przed- i pooperacyjnymi kryteriami włączenia można było przeprowadzić u 379 chorych. Po okresie obserwacji wynoszącym 60 i 70 miesięcy, współczynnik ryzyka progresji nowotworu wynosił odpowiednio 1,58 (95% przedział ufności od 1,05 do 2,37) i 1,59 (95% przedział ufności od 1,07 do 2,36) na korzyść grupy, u której zastosowano szczepionkę ($p=0,0204$ test log-rank). 60-miesięczny oraz 70-miesięczny czas od progresji choroby w grupie leczonej szczepionką wynosił odpowiednio 77,4% i 72%, a w grupie kontrolnej odpowiednio 67,8% i 59,3%. Szczepionka była dobrze tolerowana, stwierdzono jedynie 12 objawów niepożądanych, związanych z jej stosowaniem.

Interpretacja. Leczenie uzupełniające, z zastosowaniem autologicznej szczepionki z komórek guza, wydaje się być korzystnym sposobem postępowania u chorych po operacyjnym usunięciu nerki z powodu raka. Leczenie takie można rozważyć u chorych, u których guz nie wykroczył poza narząd i miał średnicę powyżej 2,5 cm.

Adjuvant chemotherapy followed by goserelin versus either modality alone for premenopausal lymph-node negative breast cancer: a randomized trial

International Breast Cancer Study Group

J Natl Cancer Inst 2003; 95: 1833-46

Chemioterapia oraz zahamowanie funkcji jajników stanowią skuteczne leczenie uzupełniające młodych chorych na wczesnego raka piersi, natomiast nie jest znana skuteczność ich sekwencyjnego zastosowania. W randomizowanym badaniu klinicznym, przeprowadzonym przez *International Breast Cancer Study Group* (IBCSG) u chorych przed- i okołomenopauzalnych bez przerzutów do pachowych węzłów chłonnych, porównywano leczenie sekwencyjne (chemioterapia z późniejszym leczeniem agonistą GRH – gosereliną) z zastosowaniem każdego z tych sposobów leczenia oddzielnie.

Metody. Od marca 1990 r. do października 1999 r., 1063 chore poddano stratyfikacji zależnie od obecności receptorów steroidowych w komórkach guza oraz zastosowania uzupełniającego napromieniania, a następnie przydzielano losowo do leczenia gosereliną przez 24 miesiące ($n=346$), 6 cykli chemioterapii według schematu CMF (cyklofosfamid, metotreksat, 5-fluorouracyl) ($n=360$) lub do chemioterapii (6 cykli CMF), z późniejszym leczeniem gosereliną przez 18 miesięcy ($n=357$). Czwarte ramię badania (bez uzupełniającego leczenia) z udziałem 46 chorych zostało zakończone w 1992 roku. W 30% guzów nie stwierdzono obecności receptorów estrogenowych, w 68% – receptory były obecne, a w 3% – receptorów nie oznaczono. 20% chorych było w wieku poniżej 40 lat. Mediana czasu obserwacji wyniosła 7 lat. Oceniano czas wolny od choroby.

Wyniki. Wśród chorych bez obecności receptorów steroidowych w komórkach guza czas bez nawrotu był dłuższy w grupach otrzymujących CMF (udział 5-letnich przeżyć bez nawrotu u chorych otrzymujących wyłącznie CMF 84%, 95% przedział ufności 77% do 91%; w grupie leczonej CMF i gosereliną – 88%, 95% przedział ufności 82% do 94%), w porównaniu do chorych leczonych wyłącznie gosereliną (udział 5-letnich przeżyć bez nawrotu 73%, 95% przedział ufności 64% do 81%). Natomiast w grupie chorych z obecnością receptorów steroidowych w komórkach guza skuteczność leczenia wyłącznie CMF lub gosereliną była podobna (udział 5-letnich przeżyć bez nawrotu 81%, 95% przedział ufności 76% do 87%), podczas gdy leczenie sekwencyjne nieistotnie zwiększało udział 5-letnich przeżyć bez nawrotu choroby (86%, 95% prze-

działalności 82% do 91%), głównie ze względu na poprawę uzyskaną u młodszych chorych.

Wnioski. Chore przed menopauzą bez przerzutów do pachowych węzłów chłonnych oraz bez obecności receptorów estrogenowych w komórkach guza powinny otrzymywać uzupełniającą chemioterapię. Zastosowanie połączenia chemioterapii z zablokowaniem funkcji jajników lub innym leczeniem hormonalnym oraz zastosowanie wyłącznie leczenia hormonalnego w grupie chorych z obecnością receptorów estrogenowych wymaga dalszych badań.

Are patients diagnosed with breast cancer before age 50 years ever cured?

Brenner H, Hakulinen T

J Clin Oncol 2004; 22: 432-8

Rak piersi rozpoznany przed 50. rokiem życia jest częstym schorzeniem w wielu rozwiniętych krajach świata. Średni spodziewany czas przeżycia w tej grupie chorych wynosi kilkadziesiąt lat, jednak brak jest wystarczającej ilości danych dotyczących przeżycia powyżej 10 lub 20 lat od rozpoznania.

Cel. Celem badania była ocena czasu przeżycia w dużej grupie chorych na raka piersi, rozpoznanego przed 50. rokiem życia.

Chorzy i metody. Oceniano względne przeżycia do 40 lat po rozpoznaniu raka piersi u kobiet, które zachorowały przed 50. rokiem życia i zostały zgłoszone do narodowego rejestru nowotworów w Finlandii w różnych okresach od roku 1953 począwszy. Dodatkowo obliczono względne 40-letnie przeżycia w chwili obecnej, wyłącznie na podstawie danych o czasie przeżycia w ostatnich latach (od 1993 do 1999 roku), przy użyciu analizy przedziałów czasowych, nowej metody analiz przeżyć.

Wyniki. Rokowanie u chorych na raka piersi rozpoznanego przed 50. rokiem życia znacznie się poprawiło na przestrzeni ostatnich kilkadziesiąt lat. Na podstawie najnowszych danych opartych na analizie przedziałów czasowych, udział 40-letnich przeżyć w tej grupie chorych wynosi obecnie około 43% dla wszystkich chorych, 57% – dla chorych ze zlokalizowaną postacią raka oraz 24% dla chorych z przerzutami do regionalnych węzłów chłonnych. Pomimo to u chorych, u których rozpoznano raka piersi przed 50. rokiem życia, stwierdzono zwiększoną umieralność przez co najmniej 40 lat od rozpoznania. Dotyczyło to również chorych ze zlokalizowanymi postaciami nowotworu i przy braku nowych nowotworów pierwotnych piersi.

Wnioski. Pomimo znaczącej poprawy rokowania na przestrzeni ostatnich lat, rak piersi rozpoznany przed 50. rokiem życia pozostaje chorobą przewlekłą, która ma wpływ na rokowanie przez dziesięciolecia.

Cigarette tar yields in relation to mortality from lung cancer in the cancer prevention study II prospective cohort, 1982-8

Harris JE, Thun MJ, Mondul AM i wsp.

BMJ 2004; 328: 72-9

Cel. Ocena ryzyka zgonu z powodu raka płuca u palaczy papierosów z filtrem ze średnią, w porównaniu do niskiej i bardzo niskiej zawartości substancji smolistych.

Metoda. Analiza zależności pomiędzy zawartością substancji smolistych w papierosach palonych w 1982 roku oraz umieralnością z powodu raka płuca w ciągu następnych 6 lat. W wieloczynnikowej analizie współczynników ryzyka uwzględniono wiek, rasę, poziom wykształcenia, sytuację rodzinną, rodzaj zatrudnienia, zawodowe narażenie na azbest, spożycie warzyw, owoców cytrusowych i witamin, a w analizie dotyczącej byłych i obecnych palaczy – dodatkowo wiek rozpoczęcia palenia oraz liczbę wypalanych dziennie papierosów.

Uczestnicy. Do badania *Cancer Prevention Study II* (CPS II) włączono 364 239 mężczyzn oraz 576 535 kobiet w wieku powyżej 29 lat. Wśród uczestników badania znalazły się osoby, które nigdy nie paliły papierosów, byli palacze oraz palący określony rodzaj papierosów.

Główny przedmiot oceny. Zgon z powodu raka płuca wśród niepalących, byłych palaczy oraz palących papierosy z filtrem z bardzo niską (≤ 7 mg/papieros), niską (8-14 mg) i średnią (15-21 mg) zawartością substancji smolistych oraz papierosy bez filtra z wysoką (≥ 22 mg) zawartością substancji smolistych.

Wyniki. Niezależnie od zawartości substancji smolistych w wypalanych papierosach ryzyko zgonu z powodu raka płuca wśród palących było znacznie wyższe w porównaniu do osób, które rzuciły palenie lub nigdy nie paliły. Ryzyko zgonu u osób palących papierosy bez filtra z dużą ilością substancji smolistych było wyższe niż u osób palących papierosy z filtrem ze średnią (15-21 mg) zawartością substancji smolistych (współczynniki ryzyka odpowiednio 1,64 i 1,44; 95% przedziały ufności 1,26 do 2,15 i 1,20 do 1,73). Nie stwierdzono różnic wśród mężczyzn palących papierosy o bardzo niskiej (współczynnik ryzyka 1,17, 95% przedział ufności 0,95 do 1,45) i niskiej zawartości substancji smolistych (1,02, 0,90 do 1,16), w porównaniu do palących papierosy o średniej zawartości substancji smolistych. Podobne wyniki uzyskano u kobiet (odpowiednio 0,98; 0,80 do 1,21 i 0,95; 0,82 do 1,11).

Wnioski. Wzrost ryzyka zgonu z powodu raka płuca jest podobny dla palących papierosy o średniej (15-21 mg), niskiej (8-14 mg) i bardzo niskiej (≤ 7 mg) zawartości substancji smolistych. Ryzyko zgonu z powodu raka płuca jest wyższe wśród mężczyzn i kobiet palących papierosy bez filtra z dużą zawartością substancji smolistych (≥ 22 mg).

Cisplatin-based adjuvant chemotherapy in patients with completely resected non-small-cell lung cancer

The International Adjuvant Lung Cancer Trial Collaborative Group
N Engl J Med 2004; 350: 351-60

Na podstawie wcześniejszej metaanalizy zaprojektowano badanie w celu oceny wpływu uzupełniającej chemioterapii z udziałem cisplatyny na czas przeżycia chorych po doszczętnym wycięciu miększego płucnego z powodu niedrobnokomórkowego raka płuca.

Metody. Chorych przydzielano losowo do 3 lub 4 cykli chemioterapii z udziałem cisplatyny lub do obserwacji. Przed randomizacją każdy ośrodek określał stopień zaawansowania na podstawie badania histopatologicznego usuniętych operacyjnie tkanek, rodzaj stosowanej chemioterapii (dawka cisplatyny, lek dołączony do cisplatyny) oraz wskazania do pooperacyjnej radioterapii. Oceniano całkowity czas przeżycia.

Wyniki. Spośród 1867 chorych włączonych do badania, I stopień zaawansowania stwierdzono w 36,5%, II – w 24,2%, a III – 39,3% przypadków. Do cisplatyny dołączono etopozyd u 56,5% chorych, winorelbina – u 26,8%, winblastyna – u 11%, a windezynę – u 5,8% chorych. Spośród 932 chorych przydzielonych losowo do chemioterapii 73,8% otrzymało łącznie przynajmniej 240 mg/m² cisplatyny. Mediana czasu obserwacji wyniosła 56 miesięcy. Udział 5-letnich przeżyć był wyższy u chorych poddanych chemioterapii, w porównaniu do chorych leczonych wyłącznie operacyjnie (44,5% w porównaniu do 40,4%; 469 w porównaniu do 503 zgonów; ryzyko zgonu 0,86; 95% przedział ufności 0,76 do 0,98; $p < 0,03$). Udział 5-letnich przeżyć bez nawrotu choroby był również wyższy u chorych poddanych chemioterapii, w porównaniu do chorych obserwowanych (odpowiednio 39,4% i 34,3%; 518 w porównaniu do 577 zdarzeń; współczynnik ryzyka 0,83; 95% przedział ufności 0,74 do 0,94; $p < 0,003$). Nie stwierdzono istotnych zależności pomiędzy analizowanymi czynnikami. Siedmiu chorych (0,8%) zmarło z powodu objawów niepożądanych chemioterapii.

Wnioski. Zastosowanie uzupełniającej chemioterapii z udziałem cisplatyny wydłuża czas przeżycia chorych po doszczętnym wycięciu niedrobnokomórkowego raka płuca.

Comparison of outcomes in cancer patients treated within and outside clinical trials: conceptual framework and structured review

Peppercorn JM, Weeks JC, Cook EF i wsp.
Lancet 2004; 363: 263-70

Wielu onkologów uważa, że wyniki leczenia chorych na nowotwory w ramach badań klinicznych są lepsze niż chorych leczonych poza takimi badaniami. Postanowiono zbadać dane empiryczne, mogące potwierdzać ten pogląd.

Metody. Stworzono schemat pojęciowy dla porównywania chorych leczonych w ramach i poza badaniami klinicznymi. Następnie przeprowadzono przegląd piśmiennictwa celem odnalezienia badań porównujących wyniki leczenia tych dwóch grup chorych. Krytycznie oceniono zidentyfikowane badania pod względem ich poprawności oraz możliwości uogólniania ich wyników.

Obserwacje. Wśród 24 opublikowanych doniesień znaleziono 26 grup, dla których porównywano wyniki leczenia chorych na nowotwory, leczonych w ramach badań klinicznych i poza nimi. W 21 przypadkach wykorzystano analizę retrospektywną grup chorych. W 14 grupach porównawczych wykazano związek pomiędzy włączeniem chorego do badania, a korzystniejszym wynikiem leczenia, jednakże sposoby zapobiegania wpływowi innych czynników były niejednolite i często niewystarczające. Tylko w przypadku ośmiu analiz grupę chorych leczonych poza badaniem klinicznym ograniczono do tych, którzy spełniali kryteria włączenia do takiego badania. W trzech spośród nich odnotowano korzystny wpływ udziału w badaniu klinicznym. Te badania nieproporcjonalnie częściej dotyczyły chorych na nowotwory hematologiczne, dzieci i chorych leczonych przed rokiem 1986.

Interpretacja. Pomimo szeroko rozpowszechnionego poglądu, że włączenie do badań klinicznych wiąże się z poprawą wyników leczenia chorych na nowotwory, istnieje zbyt mało dowodów na potwierdzenie takiego związku. Dopóki takie dane nie będą dostępne, chorzy na nowotwory powinni być zachęceni do wzięcia udziału w badaniu klinicznym na podstawie niepodważalnego korzystnego wpływu tego typu badań na wyniki leczenia przyszłych chorych.

Excision margins in high-risk malignant melanoma

Thomas JM, Newton-Bishop J, A'Hern R i wsp.
N Engl J Med 2004; 350: 757-66

Istnieją kontrowersje dotyczące wielkości marginesu wycięcia czerniaka złośliwego skóry o głębokości naciekania powyżej 1,9 mm.

Metody. Przeprowadzono randomizowane badanie kliniczne, porównujące wycięcie guza z 1-cm i 3-cm marginesem zdrowych tkanek.

Wyniki. Spośród 900 chorych włączonych do badania, 453 chorych przydzielono losowo do wycięcia zmiany z 1-cm marginesem i 447 – z 3-cm marginesem. Mediana czasu obserwacji wyniosła 60 miesięcy. Wycięcie zmiany z 1-cm marginesem wiązało się ze znaczącym wzrostem ryzyka nawrotu miejscowo-regionalnego. W grupach chorych poddanych wycięciu zmiany z 1-cm i 3-cm marginesem tkanek zdrowych stwierdzono odpowiednio 168 i 142 nawroty miejscowe (współczynnik ryzyka 1,26; 95% przedział ufności 1,00 do 1,59; $p=0,05$). W grupie chorych poddanych wycięciu zmiany z 1-cm marginesem stwierdzono 128 zgonów z powodu czerniaka, w porównaniu do 105 w grupie z 3-cm marginesem (współczynnik ryzyka 1,24; 95% przedział ufności 0,96 do 1,61; $p=0,1$). Całkowity czas przeżycia był podobny w obu grupach (współczynnik ryzyka zgonu 1,07; 95% przedział ufności 0,85 do 1,36; $p=0,6$).

Wnioski. Wycięcie czerniaka o złym rokowaniu (guz o głębokości naciekania powyżej 1,9 mm) z 1-cm marginesem zdrowych tkanek wiązało się z wyższym ryzykiem regionalnego nawrotu w porównaniu do wycięcia z 3-cm marginesem, ale udział całkowitych przeżyć w obu grupach był podobny.

FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer: a randomized GERCOR study

Tourningand C, Andre T, Achille E i wsp.
J Clin Oncol 2004; 22: 229-37

Cel. Badania kliniczne trzeciej fazy, przeprowadzone u chorych na rozlanego raka jelita grubego i odbytnicy, wykazały większą skuteczność schematu zawierającego 5-fluorouracyl, leukoworynę i irinotekan lub oksaliplatynę w porównaniu do leczenia wyłącznie 5-fluorouracylem z leukoworyną. W niniejszym badaniu III fazy porównywano dwie sekwencje leczenia: w ramieniu A stosowano schemat FOLFIRI (leukoworyna, 5-fluorouracyl oraz irinotekan), a następnie w przypadku progresji schemat FOLFOX6 (leukoworyna, 5-fluorouracyl oraz oksaliplatyna), zaś w ramieniu B – sekwencja leczenia była odwrotna.

Chorzy i metody. Uprzednio nieleczonych chorych z nadającym się do oceny nowotworem przydzielano losowo do obu ramion badania. Chorzy otrzymywali dożylnie leukoworynę w dawce 200 lub 400 mg/m² w dwugodzinnym wlewie, a następnie 5-fluorouracyl w dawce 400 mg/m² w krótkim wlewie i 46-godzinny ciągły wlew tego leku w dawce od 2400 do 3000 mg/m². Dodatkowo w pierwszym dniu cyklu podawano irinotekan w dawce 180 mg/m² (ramię A) lub oksaliplatynę w dawce 100 mg/m² w dwugodzinnym wlewie (ramię B). Cykle powtarzano co dwa tygodnie. W przypadku progresji choroby irinotekan był zastępowany oksaliplatyną (ramię A) lub oksaliplatyną – irinotekaniem (ramię B).

Wyniki. Mediana czasu przeżycia wyniosła 21,5 miesięcy w grupie 109 chorych leczonych schematem FOLFIRI, a następnie FOLFOX6, w porównaniu do 20,6 miesięcy w grupie 111 chorych leczonych powyższymi schematami w odwrotnej kolejności ($p=0,99$). Mediana czasu do kolejnej progresji nowotworu wyniosła 14,2 miesięcy w ramieniu A oraz 10,9 miesięcy w ramieniu B ($p=0,64$). Udział odpowiedzi na pierwszorazowe leczenie schematem FOLFIRI wyniósł 56%, a mediana czasu do progresji choroby – 8,5 miesięcy, zaś schematem FOLFOX6 – odpowiednio 54% i 8,0 miesięcy ($p=0,26$). Udział odpowiedzi na leczenie „II rzutu” schematem FOLFIRI wyniósł 4%, a mediana czasu wolnego do progresji choroby – 2,5 miesiąca, zaś w schemacie FOLFOX6 odpowiednio 15% i 4,2 miesiące. Objawy niepożądane oceniano w skali CTC. Zapalenie błon śluzowych 3. i 4. stopnia, nudności i wymioty oraz utrata włosów 2. stopnia występowały znamienne częściej podczas pierwszorazowego leczenia schematem FOLFIRI, podczas gdy neutropenia w stopniu 3. i 4. oraz niepożądane objawy ze strony układu nerwowego występowały częściej po leczeniu schematem FOLFOX6.

Wnioski. Skuteczność leczenia obydwoma schematami była podobna, oba schematy wydłużały czas przeżycia chorych, natomiast różniły się profilem działań niepożądanych.

Human Papillomavirus and oral cancer: the International Agency for Research on Cancer multicenter study

Herrero R, Castellsague X, Pawlita M i wsp.
J Natl Cancer Inst 2003; 95: 1772-83

Wirus brodawczaka ludzkiego (HPV), związany z rakiem szyjki macicy, wydaje się mieć również związek z powstawaniem raka jamy ustnej i części ustnej gardła. Przeprowadzono wieloośrodkowe badanie typu *case-control* u chorych na te nowotwory w 9 krajach.

Metody. Do badania włączono 1670 chorych (1415 na raka jamy ustnej oraz 255 na raka części ustnej gardła) oraz 1732 osoby do grupy kontrolnej. Przeprowadzono badanie podmiotowe, pobrano wymaz z jamy ustnej oraz krew od wszystkich uczestników badania oraz wycinek z guza od chorych. Obecność DNA HPV wykrywano przy użyciu łańcuchowej reakcji polimerazy (PCR). Obecność przeciwciał przeciwko białkom L1, E6 i E7 HPV 16 w surowicy wykrywano przy użyciu metod immunoenzymatycznych. Zastosowano wieloczynnikową analizę do porównań rozpatrywanych zmiennych.

Wyniki. Obecność DNA HPV w wycinkach guza stwierdzono u 3,9% (95% przedział ufności 2,5% do 5,3%) spośród 766 chorych na raka jamy ustnej oraz u 18,3% (95% przedział ufności 12% do 24,7%) spośród 142 chorych na raka ustnej części gardła (część ustna gardła i migdałek). Obecność DNA HPV w wycinkach guza stwier-

dzono rzadziej u palaczy papierosów i zużywających tytoń oraz częściej u chorych, którzy mieli więcej niż jednego partnera seksualnego i praktykujących seks oralny. Wśród chorych z obecnością DNA HPV u 94,7% stwierdzono DNA HPV 16. Obecność DNA HPV w wymazie z jamy ustnej nie była związana z ryzykiem zachorowania na raka oraz z obecnością DNA w wycinkach nowotworu. Obecność przeciwciał przeciwko białku L1 HPV 16 wiązała się ze wzrostem ryzyka zachorowania na raka jamy ustnej (współczynnik ryzyka 1,5, 95% przedział ufności 1,1 do 2,1) oraz części ustnej gardła (współczynnik ryzyka 3,5, 95% przedział ufności 2,1 do 5,9). Obecność przeciwciał przeciwko białkom E6 i E7 HPV 16 wiązała się ze wzrostem ryzyka zachorowania na raka jamy ustnej (współczynnik ryzyka 2,9, 95% przedział ufności 1,7 do 4,8) oraz części ustnej gardła (współczynnik ryzyka 9,2, 95% przedział ufności 4,8 do 17,7).

Wniośki. Wirus brodawczaka ludzkiego wydaje się odgrywać rolę w powstawaniu wielu nowotworów części ustnej gardła oraz w niewielkiej grupie raków jamy ustnej. HPV 16, najczęstszy typ występujący w rakach narządów rodnych, jest również najczęstszy w tej grupie nowotworów. Mechanizmy przenoszenia wirusa HPV do jamy ustnej wymagają dalszych badań.

Hypofractionated palliative radiotherapy (17 Gy per two fractions) in advanced non-small cell lung carcinoma is comparable to standard fractionation for symptom control and survival: a national phase III trial

Sundstrom S, Bremnes R, Aasebo U i wsp.
J Clin Oncol 2004; 22: 801-10

Cel. Porównanie wyników standardowej i hipofrakcjonowanej radioterapii u chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca.

Chorzy i metody. Do badania włączono 421 chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca w III lub IV stopniu zaawansowania, u których choroba była nieoperacyjna, zbyt rozległa, aby zastosować radykalne napromienianie, występowały dolegliwości w klatce piersiowej lub guz był położony centralnie w drogach oddechowych. Chorych przydzielano losowo do trzech sposobów leczenia: napromieniania dawką 17 Gy w dwóch frakcjach (n=146), 42 Gy w 15 frakcjach (n=145) lub 50 Gy w 25 frakcjach (n=130). Ocenie poddano 407 chorych, którzy spełniali kryteria badania. 395 chorych (97%) uczestniczyło w badaniu oceniającym jakość życia, w którym stosowano kwestionariusze jakości życia (*Quality of Life Questionnaire*) EORTC: QLQ-C30 i moduł dla raka płuca LC13. Ocenę jakości życia przeprowadzano przed rozpoczęciem napromieniania oraz do 54 tygodnia po rozpoczęciu leczenia. Badanie kliniczne przeprowadzano w 2, 6 i 14 tygo-

dniu po zakończeniu leczenia. Chorych obserwowano przez przynajmniej 3 lata.

Wyniki. Cechy oceniane przed leczeniem były jednakowe we wszystkich grupach. Współpraca chorych przy ocenie jakości życia wyniosła przynajmniej 74%. Jakość życia i zmniejszenie dolegliwości związanych z chorobą były jednakowe w obu grupach. Nie stwierdzono istotnych różnic w czasie przeżycia pomiędzy porównywanymi grupami; mediana czasu przeżycia wyniosła odpowiednio 8,2; 7,0 i 6,8 miesięcy.

Wniośki. Przedłużona paliatywna radioterapia nie wydłuża czasu przeżycia, nie poprawia jakości życia, ani nie zmniejsza dolegliwości związanych z chorobą, w porównaniu do krótkiego hipofrakcjonowanego napromieniania u chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca.

Non-steroidal anti-inflammatory drug use and risk of gastric cancer: a systematic review and meta-analysis

Wang WH, Huang JQ, Zheng GF i wsp.
J Natl Canc Inst 2003; 95: 1784-91.

Zależność pomiędzy stosowaniem niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NSAID), w tym aspiryny, a ryzykiem zachorowania na raka żołądka nie jest udowodniona. Przeprowadzono przegląd piśmiennictwa i metaanalizę opublikowanych badań celem oceny tej zależności.

Metody. Dokonano pełnego przeglądu piśmiennictwa do stycznia 2003 r. za pośrednictwem baz danych MEDLINE, PubMed i CANCERLIT celem znalezienia znaczących badań typu kohortowego i *case-control*. Łączne współczynniki ryzyka i 95% przedziały ufności zostały obliczone zgodnie z modelem efektu losowego.

Wyniki. Znalezione dziewięć badań (osiem typu *case-control* i jedno kohortowe), w których łącznie uczestniczyło 2831 chorych na raka żołądka. Zastosowanie NSAID wiązało się ze zmniejszeniem ryzyka zachorowania na raka żołądka, łączny współczynnik ryzyka wynosił 0,78 (95% przedział ufności od 0,69 do 0,87). Przyjmowanie aspiryny (0,73; 95% przedział ufności od 0,63 do 0,86) lub innych NSAID (0,74; 95% przedział ufności od 0,55 do 1,00) wiązało się z podobnym obniżeniem ryzyka. Regularne stosowanie NSAID wiązało się z większym obniżeniem ryzyka zachorowania na raka żołądka, w porównaniu do ich nieregularnego przyjmowania (odpowiednio 0,57; od 0,44 do 0,74 oraz 0,76; od 0,62 do 0,94; p=0,09). Analiza podgrup wykazała, że stosowanie NSAID wiązało się ze znaczącym zmniejszeniem występowania raków żołądka o lokalizacji innej niż okołowpustowa (0,72; od 0,58 do 0,89), w przeciwieństwie do nowotworów zlokalizowanych w okolicy wpustu (0,80; od 0,53 do 1,20). Nie stwierdzono, by typ badania lub grupy kontrolnej w znaczący sposób wpływały na uzyskane wyniki.

Wniośki. Zastosowanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych wiąże się ze zmniejszeniem ryzyka zachorowania na raka żołądka proporcjonalnie do zastosowanej

dawki leku. Obserwacje te wymagają potwierdzenia w ramach poprawnie przeprowadzonego badania klinicznego w populacji wysokiego ryzyka.

**Phase III study of
N,N-diethyl-2-[4-(phenylmethyl)
phenoxy] ethanamine
(BMS-217380-01) combined with
doxorubicin versus doxorubicin alone
in metastatic/recurrent breast
cancer: National Cancer Institute
of Canada Clinical Trials Group
study MA.19**

Reyno L, Seymour L, Tu D i wsp.
J Clin Oncol 2004; 22: 269-76

N,N-diethyl-2-[4-(phenylmethyl) phenoxy]-ethanamine (DPPE; tesmilifen) jest nową substancją, wspomagającą cytotoksyczne działanie cytostatyków, zarówno *in vitro*, jak i *in vivo*. W badaniach II fazy wykazano, że połączenie DPPE i dokсорubicyny w leczeniu uogólnionego raka piersi pozwala na uzyskanie wyższego odsetka odpowiedzi, w porównaniu ze spodziewanym odsetkiem odpowiedzi po leczeniu wyłącznie dokсорubicyną. Przedstawiono wyniki badania III fazy, porównującego zastosowanie dokсорubicyny z udziałem i bez udziału DPPE u chorych na uogólnione bądź nawrotowe postaci raka piersi.

Chorzy i metody. Chore nie leczone uprzednio antracyklinami z mierzalną chorobą nowotworową przydzielano losowo do powtarzanego co trzy tygodnie leczenia przy użyciu wyłącznie dokсорubicyny w dawce 60 mg/m², podawanej dożylnie lub do leczenia dokсорubicyną w postaci 20-minutowego wlewu, podawanego pod koniec 80-minutowego wlewu DPPE w dawce 5,3 mg/kg. W obu przypadkach łączna dawka dokсорubicyny wynosiła 450 mg/m². U chorych leczonych DPPE stosowano intensywną premedykację, mającą na celu złagodzenie niepożądanych objawów związanych z działaniem tego leku. Głównymi celami badania było określenie czasu do progresji choroby, odsetka odpowiedzi na leczenie, czasu trwania odpowiedzi, jakości życia, działań niepożądanych i całkowitego czasu przeżycia.

Wyniki. Planowa analiza w trakcie prowadzenia badania nie wykazała przekraczającej 5% różnicy w odsetku odpowiedzi na leczenie pomiędzy porównywanymi grupami. W tej sytuacji zakończono nabór nowych chorych do badania i zaprzestano podawania DPPE. Kończącą analizę przeprowadzono po stwierdzeniu 256 przypadków progresji choroby (mediana czasu obserwacji 20,5 miesięcy). Nie stwierdzono znamiennych różnic w odsetkach odpowiedzi na leczenie, czasie trwania odpowiedzi oraz czasie do progresji choroby. Stwierdzono natomiast znamienne wydłużenie całkowitego czasu przeżycia w grupie chorych leczonych z użyciem DPPE i dokсорubicyny (współczynnik ryzyka 0,66; 95% przedział ufności od 0,48 do

0,91; p=0,021). Zastosowanie DPPE wiązało się z występowaniem większej liczby działań niepożądanych ze strony układu pokarmowego i ośrodkowego układu nerwowego. Nie stwierdzono jednoznacznego wpływu DPPE na jakość życia.

Wnioski. W badaniu nie wykazano korzystnego wpływu DPPE na czas do progresji choroby, odsetek odpowiedzi na leczenie i czas trwania odpowiedzi. Stwierdzono natomiast znamienne wydłużenie całkowitego czasu przeżycia chorych leczonych przy użyciu dokсорubicyny z DPPE. Konieczne są dalsze badania nad tym preparatem.

Opracowanie
Dr Anna Kowalczyk
Dr Ewa Szutowicz-Zielińska
Dr Rafał Dziadziuszko
Dr Krzysztof Konopa