

Adjuvant whole-brain radiotherapy versus observation after radiosurgery or surgical resection of one to three cerebral metastases: results of the EORTC 22952-26001 study

Kocher M, Soffiatti R, Abacioglu U i wsp.

J Clin Oncol 2011; 29: 134-41

W badaniu III fazy, przeprowadzonym przez Europejską Organizację do Badań i Leczenia Nowotworów (EORTC), oceniano wpływ uzupełniającego napromieniania całego mózgowia (WBRT) na wydłużenie okresu czynnościowej niezależności w grupie chorych poddanych zabiegowi operacyjnemu lub radiochirurgii z powodu przerzutów do mózgu.

Metody. Chorych z przerzutami (od 1 do 3 zmian) litych nowotworów do mózgowia (wyłączono chorych na drobnokomórkowego raka płuca), ze stabilizacją rozsiaanej choroby lub z bezobjawowym ogniskiem pierwotnym oraz w stanie sprawności (PS) 0-2 wg WHO, po doszczętnym usunięciu lub radiochirurgii przerzutów, przydzielono losowo do uzupełniającej radioterapii na całe mózgowie (30 Gy w 10 frakcjach) lub do obserwacji. Pierwotnym wskaźnikiem końcowej oceny był czas do wystąpienia pogorszenia stanu sprawności wg WHO >2.

Wyniki. Spośród 359 chorych włączonych do badania, 199 poddano radiochirurgii, a u 160 przeprowadzono zabieg operacyjny. W grupie chorych leczonych z zastosowaniem radiochirurgii, 100 chorych poddano obserwacji, a 99 – napromienianiu całego mózgowia. Wśród chorych poddanych wycięciu przerzutów, 79 poddano obserwacji, a 81 otrzymało uzupełniające napromienianie. Mediana czasu do pogorszenia stanu sprawności PS >2 wyniosła 10 miesięcy (95% przedział ufności [CI] 8,1 do 11,7 miesięcy) wśród chorych poddanych obserwacji i 9,5 miesiąca (95% CI 7,8 do 11,9 miesięcy) po zastosowaniu radioterapii ($P=0,71$). Całkowity czas przeżycia w grupach poddanych napromienianiu i obserwacji był podobny (mediana 10,9 vs 10,7 miesięcy; $P=0,89$). Napromienianie całego mózgowia zmniejszyło udział 2-letnich nawrotów, zarówno w obszarach pierwotnie zajętych przerzutami (chirurgia: z 59% do 27%, $P<0,001$; radiochirurgia: z 31% do 19%, $P=0,040$), jak i pozostałych (chirurgia: z 42% do 23%, $P=0,008$; radiochirurgia: z 48% do 33%, $P=0,023$). Leczenie ratujące stosowano częściej u chorych poddanych obserwacji. Wewnątrzczaszkowa progresja była przyczyną zgonu 78 spośród 179 chorych

(44%) poddanych obserwacji oraz 50 spośród 180 napromienionych (28%).

Wnioski. Uzupełniające napromienianie całego mózgowia w grupie chorych poddanych radiochirurgii lub doszczętnemu usunięciu kilku przerzutów do mózgu zmniejsza liczbę wewnątrzczaszkowych nawrotów i zgonów z przyczyn neurologicznych, ale nie wydłuża czasu trwania czynnościowej niezależności i całkowitego czasu przeżycia.

Effect of tamoxifen and radiotherapy in women with locally excised ductal carcinoma in situ: long-term results from the UK/ANZ DCIS trial

Cuzick J, Sestak I, Pinder SE i wsp.

Lancet Oncol 2011; 12: 21-9

Wstępne wyniki badania UK/ANZ DCIS (UK, Australia and New Zealand ductal carcinoma in situ) sugerowały zmniejszenie liczby nowych zdarzeń w tej samej piersi (inwazyjnych i przedinwazyjnych przewodowych raków piersi) u chorych na przedinwazyjnego przewodowego raka piersi (DCIS) poddanych radioterapii. Nie wykazano natomiast znamiennego wpływu stosowania tamoksyfenu. Przedstawiono wyniki tego badania po dłuższym czasie obserwacji.

Metody. Do badania z randomizacją typu 2x2 *factorial design*, porównującego zastosowanie radioterapii, tamoksyfenu lub radioterapii jednocześnie z tamoksyfenem, włączono chore poddane uprzednio doszczętnemu miejscowemu usunięciu DCIS. Zastosowano niezależną randomizację, oddzielną dla każdego z dwóch rodzajów leczenia (radioterapii i tamoksyfenu) oraz stratyfikację według ośrodka, wyodrębniając 4 badane grupy. Stosowano napromienianie w całkowitej dawce 50 Gy w 25 frakcjach przez 5 tygodni (2 Gy dziennie) i tamoksyfen w dawce 20 mg dziennie przez 5 lat. Pierwotnym wskaźnikiem końcowej oceny dla określenia wpływu radioterapii było występowanie nowych, inwazyjnych zdarzeń w tej samej piersi, a dla tamoksyfenu - wszystkich nowych zdarzeń w obu piersiach, w tym DCIS. Analizę przeprowadzono zgodnie z intencją leczenia. Badanie zarejestrowano pod numerem ISRCTN99513870.

Wyniki. Od maja 1990 r. do sierpnia 1998 r. 1 701 chorych przydzielono losowo do radioterapii i tamoksyfenu, wyłączonego napromieniania, wyłącznej hormonoterapii lub do grupy, w której nie stosowano żadnego uzupełnia-

jącego leczenia. U 7 chorych doszło do naruszenia zasad protokołu, analizie poddano więc 1 694 chorych. Po medianie czasu obserwacji wynoszącej 12,7 lat (10,9-14,7 lat) rozpoznano 376 raków piersi, w tym 163 raki inwazyjne (122 w obrębie tej samej piersi i 39 w drugiej), 197 przypadków DCIS (174 w obrębie tej samej piersi i 17 w drugiej) oraz 16 przypadków o nieustalonej inwazyjności i lokalizacji. Zastosowanie radioterapii zmniejszyło częstość występowania nowych zdarzeń w obrębie piersi (współczynnik ryzyka [HR] 0,41; 95% przedział ufności [CI] 0,30-0,56; $p < 0,0001$), w tym liczbę inwazyjnych nowotworów w tej samej piersi (0,32, 0,19-0,56; $p < 0,0001$), a także liczbę DCIS w tej samej piersi (0,38, 0,22-0,63; $p < 0,0001$), jednak bez wpływu na częstość występowania zdarzeń w drugiej piersi (0,84, 0,45-1,58; $p = 0,6$). Zastosowanie tamoksyfenu zmniejszyło liczbę wszystkich nowych zdarzeń związanych z piersią (współczynnik ryzyka [HR] 0,71, 95% przedział ufności [CI] 0,58-0,88; $p = 0,002$), w tym częstość występowania nawrotowego DCIS w tej samej piersi (0,70, 0,51-0,86; $p = 0,03$) i nowotworów w drugiej piersi (0,44, 0,25-0,77; $p = 0,005$), natomiast nie miało wpływu na częstość występowania inwazyjnego raka w tej samej piersi (0,95, 0,66-1,38; $p = 0,8$).

Wnioski. Uaktualniona analiza potwierdziła długotrwały zysk z zastosowania radioterapii oraz wykazała korzystny wpływ tamoksyfenu na zmniejszanie częstości występowania nowych zdarzeń w obu piersiach u chorych na DCIS, poddanych doszczętnemu miejscowemu wycięciu zmiany.

Sunitinib malate for the treatment of pancreatic neuroendocrine tumors

Raymond E, Dahan L, Raoul JL i wsp.

N Engl J Med 2011; 364: 501-13

W badaniach przedklinicznych oraz w badaniach klinicznych I i II fazy wykazano przeciwnowotworową aktywność inhibitora kinazy tyrozynowej sunitynibu u chorych na neuroendokrynne nowotwory trzustki.

Metody. W międzynarodowym podwójnie zaślepionym badaniu III fazy z placebo w grupie kontrolnej oceniono skuteczność sunitynibu u chorych na zaawansowane, dobrze zróżnicowane, neuroendokrynne nowotwory trzustki. U wszystkich chorych potwierdzono progresję choroby wg kryteriów RECIST w ciągu 12 miesięcy przed włączeniem do badania. 171 chorych przydzielono losowo (w stosunku 1:1) do najlepszego leczenia objawowego (BSC), w skojarzeniu z sunitynibem w codziennej dawce 37,5 mg lub do placebo. Pierwotnym wskaźnikiem końcowej oceny był czas do progresji, a wtórnymi: udział obiektywnych odpowiedzi, czas całkowitego przeżycia i bezpieczeństwo leczenia.

Wyniki. Badanie zakończono wcześniej po zaobserwowaniu przez komisję nadzoru bezpieczeństwa większej liczby poważnych zdarzeń niepożądanych i zgonów w grupie otrzymującej placebo, jak również wydłużenia czasu do progresji w grupie leczonej sunitynibem. Śred-

ni czas do progresji w grupie leczonej sunitynibem wyniósł 11,4 miesiące, w porównaniu do 5,5 miesięcy w grupie otrzymującej placebo (współczynnik ryzyka progresji lub zgonu [HR] 0,42; 95% przedział ufności [CI] 0,26 do 0,66; $P < 0,001$). Analiza proporcjonalnego ryzyka wg Coxa wykazała wydłużenie czasu do progresji we wszystkich podgrupach chorych leczonych sunitynibem. Udział obiektywnych odpowiedzi wyniósł 9,3% w grupie leczonych sunitynibem, w porównaniu do 0% w grupie otrzymującej placebo. W grupie chorych otrzymujących sunitynib wystąpiło 9 zgonów (10%) w porównaniu do 21 w grupie otrzymującej placebo (25%; współczynnik ryzyka zgonu [HR] 0,41; 95% przedział ufności [CI] 0,19 do 0,89; $P = 0,02$). Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi w grupie leczonej sunitynibem były biegunka, nudności, wymioty, astenia oraz zmęczenie.

Wnioski. Zastosowanie sunitynibu w dawce 37,5 mg dziennie wydłuża czas do progresji i czas całkowitego przeżycia oraz pozwala uzyskać obiektywną odpowiedź, w porównaniu do placebo u chorych na zaawansowane neuroendokrynne nowotwory trzustki. Badanie zarejestrowano na *ClinicalTrials.gov* pod numerem NCT00428597.

Randomized trials in 2466 patients with stage I seminoma: patterns of relapse and follow-up

Mead GM, Fossa SD, Olivier RT i wsp.

J Natl Cancer Inst 2011; 103: 241-9

Od 1 lipca 1989 r. do 31 marca 2001 r. w 3 randomizowanych badaniach typu *non-inferiority* (TE10, TE18 i TE19) oceniono wyniki leczenia 2 466 chorych na nasieniaka w I stopniu klinicznego zaawansowania. Wyniki tych badań przedstawiono po długim czasie obserwacji.

Metody. W ramach badania TE10 478 chorych przydzielano losowo do radioterapii na okolicę paraaortalnych i ipsilateralnych biodrowych węzłów chłonnych (pole w kształcie „psiej łapy”) lub do napromieniania wyłącznie paraaortalnych węzłów chłonnych (do całkowitej dawki 30 Gy). W badaniu TE18 1 094 chorych przydzielano losowo do napromieniania głównie na okolicę paraaortalną do całkowitej dawki 30 Gy lub 20 Gy. W badaniu TE19 1 477 chorych przydzielono losowo do radioterapii lub pojedynczego wlewu karboplatyny ($AUC = 7$). Czas do nawrotu oceniano na podstawie analizy krzywych Kaplana-Meiera, a wyniki porównywano przy użyciu modelu regresji Coxa. Osiągnięcie kryterium *non-inferiority* w TE18 i TE19 wymagało górnej granicy 90% przedziałów ufności [CI] w odniesieniu do jednostronnego testu dla *non-inferiority* na poziomie 5% znamienności do wykluczenia współczynnika ryzyka powyżej 2,0 i podwojenia udziału nawrotów w ciągu 5 lat obserwowanych w ramieniu kontrolnym. W badaniu TE10 było zbyt mało chorych, aby wykazać znamienne klinicznie różnice w udziałach nawrotów, ale stosowano te same kryteria oceny.

Wyniki. Mediana czasu obserwacji w powyższych 3 badaniach wyniosła 6,4-12 lat. Kryterium *non-inferiority* spełniły następujące schematy leczenia: napromienianie dawką 20 Gy w badaniu TE18 (współczynnik ryzyka nawrotu [HR] = 0,63, 90% przedział ufności [CI] 0,38 do 1,04) oraz zastosowanie karboplatyny w badaniu TE19 (HR=1,25, 90% CI 0,83 do 1,89). Napromienianie węzłów paraaortalnych w ramach badania TE10 wiązało się ze współczynnikiem ryzyka nawrotu 1,15 (90% przedział ufności, CI = 0,54 do 2,44). Po 3 latach do nawrotu choroby doszło jedynie u 4 (0,2%) spośród 2 466 chorych. Wykazano niewielkie znaczenie tomografii komputerowej w wykrywaniu nawrotów po zastosowanej radioterapii; u 7 spośród 904 chorych poddanych napromienianiu w badaniu TE19 wykryto nawrót w badaniu tą metodą.

Wnioski. Wyniki 3 badań klinicznych z randomizacją uzasadniają zastosowanie radioterapii lub karboplatyny w uzupełniającym leczeniu chorych na nasieniaka w I stopniu klinicznego zaawansowania.

Chemotherapy options in elderly and frail patients with metastatic colorectal cancer (MRC FOCUS2): an open-label, randomised factorial trial

Seymour MT, Thompson LC, Wasan HS i wsp.
Lancet 2011; 377: 1749-59

Chorzy w podeszłym wieku oraz w złym stanie sprawności często otrzymują chemioterapię, choć stanowią niewielki odsetek chorych włączanych do badań klinicznych. Badanie FOCUS2 miało na celu ocenę możliwości stosowania chemioterapii w zredukowanych dawkach oraz w celu określenia obiektywnych czynników predykcyjnych w tej populacji chorych na zaawansowanego raka jelita grubego.

Metody. Otwarte badanie z podwójną randomizacją (2×2 factorial trial) przeprowadzono w 61 ośrodkach w Wielkiej Brytanii. Do badania włączano uprzednio nieleczonych chorych niekwalifikujących się do chemioterapii w pełnych dawkach. Po kompleksowej ocenie stanu zdrowia, chorych przydzielano losowo (algoritm minimizacji) do: 48-godzinne go wlewu 5-fluorouracylu z leukoworyną (grupa A); oksaliplatyny z fluorouracylem (grupa B); kapecytabiny (grupa C) lub oksaliplatyny z kapecytabiną (grupa D). Początkowe dawki stanowiły 80% standardowych dawek, z możliwością ich podniesienia po 6 tygodniach. Wpływ dodania oksaliplatyny ([A vs B] + [C vs D]) oceniano na podstawie czasu do progresji (PFS), a wpływ zastąpienia fluorouracylu kapecytabiną ([A vs C] + [B vs D]) na podstawie zmiany jakości życia po 12 tygodniach leczenia. Analizę przeprowadzono zgodnie z zasadą *intention to treat*. Dane z badania jakości życia modelowano w zależności od wyniku leczenia, stosując nowe złożone narzędzie *overall treatment utility* (OTU).

Wyniki. Do badania włączono 459 chorych (115 przydzielono losowo do grup A-C, 114 do grupy D). Dołączenie oksaliplatyny wiązało się z niezmiennym wydłużeniem czasu do progresji (mediana 5,8 miesięcy [IQR 3,3-7,5] vs 4,5 miesięcy [2,8-6,4]; współczynnik ryzyka 0,84, 95% przedział ufności 0,69-1,01, $p=0,07$). Zastąpienie fluorouracylu kapecytabiną nie poprawiało ogólnej jakości życia: 69 spośród 124 (56%) chorych otrzymujących fluorouracyl zgłaszało poprawę, w porównaniu do 69 spośród 123 (56%) otrzymujących kapecytabinę. Ryzyko wystąpienia niepożądanych działań w stopniu 3. lub wyższym nie było statystycznie wyższe wśród leczonych oksaliplatyną (83/219 [38%] vs 70/221 [32%]; $p=0,17$), ale było wyższe wśród chorych otrzymujących kapecytabinę, w porównaniu do leczonych fluorouracylem (88/222 [40%] vs 65/218 [30%]; $p=0,03$). W analizie wieloczynnikowej, mniejsze nasilenie objawów w chwili rozpoczęcia leczenia (iloraz szans 1,32, 95% przedział ufności 1,14-1,52), mniejszy zasięg choroby (1,51, 1,05-2,19), oraz stosowanie oksaliplatyny (0,57, 0,39-0,82) wiązały się z lepszymi wynikami leczenia (*overall treatment utility* OTU).

Wnioski. FOCUS2 wykazał, że odpowiedni protokół, uwzględniający możliwość stosowania chemioterapii w wyjściowo zredukowanych dawkach, pozwala przeprowadzić badanie z randomizacją w grupie chorych starszych i w gorszym stanie sprawności. Choć pierwotny punkt końcowy, wydłużenie czasu do progresji, nie został osiągnięty, leczenie z dodatkiem oksaliplatyny wydaje się skuteczniejsze od monoterapii fluoropirymidynami. Kapecytabina nie poprawia jakości życia w porównaniu do fluorouracylu. Szczegółowa ocena stanu chorego przed rozpoczęciem chemioterapii pozwala oszacować potencjalną korzyść z leczenia.

FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer

Conroy T, Desseigne F, Ychou M i wsp.
N Engl J Med 2011; 364: 1817-25

Brak danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania wielolekowej chemioterapii z zastosowaniem oksaliplatyny, irynotekanu, fluorouracylu i leukoworyny (FOLFIRINOX) w porównaniu z gemcytabiną w pierwszej linii leczenia chorych na rozsianego raka trzustki.

Metody. 342 chorych w stanie sprawności 0 lub 1 według kryteriów *Eastern Cooperative Oncology Group* (skala od 0 do 5, wyższy wynik wskazuje na cięższą chorobę) przydzielono losowo do leczenia FOLFIRINOX (oksalipatyna 85 mg/m²; irynotekan 180 mg/m², leukoworyna 400 mg/m² i fluorouracyl 400 mg/m² w krótkotrwałym wlewie oraz 2400 mg/m² w 46-godzinny wlewie ciągłym, podawane co 2 tygodnie) lub gemcytabiną w dawce 1000 mg/m² raz w tygodniu przez 7 z 8 tygodni, a następnie raz w tygodniu przez 3 z 4 tygodni. W obu grupach u chorych z odpowiedzią na leczenie zalecano

prorowadzenie chemioterapii przez 6 miesięcy. Pierwotnym punktem oceny był czas całkowitego przeżycia.

Wyniki. Mediana czasu przeżycia w grupie otrzymującej FOLFIRINOX wyniosła 11,1 miesięcy, a w grupie leczonej gemcytabiną 6,8 miesięcy (współczynnik ryzyka zgonu 0,57; 95% przedział ufności 0,45 do 0,73; $P < 0,001$). Mediana czasu do progresji wynosiła odpowiednio 6,4 oraz 3,3 miesiące (współczynnik ryzyka progresji choroby 0,47; 95% przedział ufności 0,37 do 0,59; $P < 0,001$). Udział obiektywnych odpowiedzi wyniósł 31,6% w grupie otrzymującej FOLFIRINOX, w porównaniu do 9,4% w grupie leczonej gemcytabiną ($P < 0,001$). W grupie leczonej FOLFIRINOX obserwowano więcej działań niepożądanych; u 5,4% chorych w tej grupie wystąpiła gorączka neutropeniczna. Po 6 miesiącach znaczne pogorszenie jakości życia obserwowano u 31% chorych otrzymujących FOLFIRINOX, w porównaniu do 66% chorych leczonych gemcytabiną (współczynnik ryzyka 0,47; 95% przedział ufności 0,30 do 0,70; $P < 0,001$).
Wnioski. Stosowanie FOLFIRINOX wiązało się z wydłużeniem czasu przeżycia i większą toksycznością w porównaniu do leczenia gemcytabiną. FOLFIRINOX stanowi opcję terapeutyczną dla chorych na rozsiały raka trzustki w dobrym stanie sprawności.

Association between time to initiation of adjuvant chemotherapy and survival in colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis

Biagi JJ, Raphael MJ, Mackillop WJ i wsp.
JAMA 2011; 305: 2335-42

Uzupełniająca chemioterapia wydłuża czas przeżycia chorych po usunięciu raka jelita grubego lub odbytnicy. Nie jest znany optymalny czas od zabiegu do rozpoczęcia leczenia uzupełniającego.

Cel. Ocena zależności pomiędzy czasem do rozpoczęcia leczenia uzupełniającego, a czasem przeżycia.

Materiał i metody. Dokonano systematycznego przeglądu baz: MEDLINE (1975 r. do stycznia 2011 r.), EMBASE, *Cochrane Database of Systematic Reviews* oraz *Cochrane Central Register of Controlled Trials*, aby znaleźć badania, w których oceniano wpływ czasu do rozpoczęcia leczenia uzupełniającego na czas przeżycia. Do metaanalizy włączano tylko badania z właściwą oceną czynników rokowniczych oraz ich równomiernym rozkładem pomiędzy porównywanymi grupami. Współczynniki ryzyka (HRs) dla czasu całkowitego przeżycia i czasu do progresji z każdego z badań zamieniano na współczynnik regresji (*regression coefficient* [β]) oraz błąd standardowy związany z analizą 4 tygodni od zabiegu do leczenia uzupełniającego jako zmiennej ciągłej. Skorygowane β z poszczególnych badań powiązano, stosując model efektów stałych (*fixed-effects model*). Do oceny wpływu poszczególnych badań zastosowano odwróconą wariancję (*inverse*

se variance $1/SE^2$). „*Publication bias*” oceniano testem „*trim and fill*”.

Wyniki. Znalezione badań 10 spełniających ww. kryteria (7 pełnych publikacji, 3 streszczenia) z udziałem 15 410 chorych, w tym 9 badań kohortowych lub populacyjnych oraz jedną wtórną analizę randomizowanych badań. W 6 badaniach podawano czas do uzupełniającej chemioterapii jako zmienną binarną, a w 4 jako 3 lub więcej zmiennych. Metaanaliza wykazała, że wydłużenie czasu do rozpoczęcia uzupełniającej chemioterapii o 4 tygodnie wiązało się ze znamionym skróceniem zarówno czasu całkowitego przeżycia (HR 1,14; 95% współczynnik ufności [CI] 1,10-1,17), jak i czasu do progresji (HR 1,14; 95% CI 1,10-1,18). Badania nie różniły się znamionnie pomiędzy sobą. Wyniki pozostały znamienne po uwzględnieniu potencjalnego błędu związanego z „*publication bias*” oraz w powtórnej analizie z wykluczeniem badań o największej wadze.

Wnioski. W metaanalizie danych dostępnych w piśmiennictwie, dłuższy czas do rozpoczęcia uzupełniającej chemioterapii wiązał się z krótszym czasem przeżycia chorych na raka jelita grubego lub odbytnicy po zabiegu operacyjnym.

Effect of screening on ovarian cancer mortality: the prostate, lung, colorectal and ovarian (PLCO) cancer screening randomized controlled trial

Buys SS, Partridge E, Black A, Johnson CC
JAMA 2011; 305: 2295-303

Wpływ badań przesiewowych, oceny antygenu CA-125 oraz przezpochwowego USG, na umieralność z powodu raka jajnika pozostaje nieznaną.

Materiał i metody. Przeprowadzono kontrolowane, randomizowane badanie z udziałem 78 216 kobiet w wieku od 55 do 74 lat. Od listopada 1993 r. do lipca 2001 r. kobiety przydzielano losowo do corocznych badań przesiewowych ($n = 39\,105$) lub standardowej opieki ($n = 39\,111$) w 10 ośrodkach na terenie Stanów Zjednoczonych. W grupie poddanej badaniom przesiewowym wykonywano raz w roku oznaczenie CA-125 (przez 6 lat) oraz przezpochwowe USG (przez 4 lata). Uczestniczki badania oraz ich lekarze pierwszego kontaktu otrzymywali wyniki badań przesiewowych i podejmowali odpowiednie interwencje. W grupie kontrolnej nie prowadzono corocznych badań; stosowano rutynową opiekę medyczną. Uczestniczki badania obserwowano do 13 lat (mediana 12,4; od 10,9 do 13,0 lat). Odnutowywano zachorowania na raka i zgony, obserwację zakończono 28 lutego 2010 r. Oceniano umieralność z powodu raka jajnika lub pierwotnych raków otrzewnej i jajowodów. Oceniano również zachorowalność na raka jajnika oraz powikłania związane z badaniami przesiewowymi.

Wyniki. Raka jajnika rozpoznano u 212 kobiet (5,7 na 10 000 osobo-lat) w grupie badanej oraz u 176 (4,7 na 10 000 osobo-lat) w grupie obserwowanej (*rate ratio* [RR], 1,21; 95% przedział ufności, 0,99-1,48). Z powodu raka jajnika zmarło 118 kobiet (3,1 na 10 000 osobo-lat) w grupie poddanej badaniom i 100 w grupie obserwowanej (2,6 na 10 000 osobo-lat; RR zgonu 1,18; 95% przedział ufności 0,82-1,71). Spośród 3 285 kobiet z fałszywie dodatnimi wynikami badań, u 1 080 przeprowadzono interwencję chirurgiczną; u 163 kobiet z tej grupy wystąpiło co najmniej jedno poważne powikłanie (15%). 2 924 kobiety zmarły z innych przyczyn (poza rakiem jajnika, jelita grubego i płuca; 76,6 na 10 000 osobo-lat) w grupie badanej i 2 914 w grupie kontrolnej (76,2 na 10 000 osobo-lat; RR 1,01; 95% przedział ufności, 0,96-1,06).

Wnioski. Wykonywanie badań przesiewowych (CA-125 i przezpochwowe USG) nie pozwala na zmniejszenie umieralności z powodu raka jajnika w populacji kobiet w Stanach Zjednoczonych w porównaniu do rutynowej opieki medycznej. Ponadto, badania diagnostyczne wykonywane po uzyskaniu fałszywie dodatniego wyniku w badaniach przesiewowych wiązały się z występowaniem powikłań.

Randomised prostate cancer screening trial: 20 year follow-up

Sandblom G, Varenhorst E, Rosell J i wsp.
BMJ 2011; 342: 1539

W populacyjnym randomizowanym kontrolowanym badaniu, przeprowadzonym na podstawie danych z Kliniki Urologii w Norrköping oraz z rejestru *South-East Region Prostate Cancer Register* oceniono wpływ badań przesiewowych na zmniejszenie umieralności z powodu raka stercza.

Materiał i metody. Do badania włączono wszystkich mężczyzn w wieku od 50 do 69 lat z miasta Norrköping w Szwecji, których dane znajdowały się w *National Population Register* w 1987 r. ($n = 9.026$). 1 494 mężczyzn z badanej populacji przydzielono losowo do badań przesiewowych przeprowadzanych co 6 miesięcy wg listy dat urodzenia. Mężczyźni ci byli zapraszani na badania przesiewowe co 3 lata w latach 1987-1996. Podczas pierwszych 2 wizyt przeprowadzano wyłącznie badanie *per rectum*. Od 1993 r. dodatkowo oceniano stężenie PSA, z punktem odcięcia 4 $\mu\text{g/L}$. Na 4. wizytę (1996 r.) zapraszano tylko mężczyzn w wieku ≤ 69 lat. Dane dotyczące stopnia zaawansowania klinicznego i histologicznego oraz leczenia pochodziły z *South East Region Prostate Cancer Register*. Umieralność z powodu raka stercza odnotowywano do 31 grudnia 2008 r.

Wyniki. Zgłaszalność na 4 wizyty od 1987 r. do 1996 r. wyniosła odpowiednio 1161/1492 (78%), 957/1363 (70%), 895/1210 (74%) oraz 446/606 (74%). W grupie poddanej badaniom przesiewowych rozpoznano 85 raków stercza (5,7%), a w grupie kontrolnej 292 (3,9%). Współczynnik ryzyka zgonu z powodu raka stercza wyniósł 1,16

(95% przedział ufności 0,78 do 1,73). W analizie Coxa, porównującej przeżycie związane z rakiem stercza w grupie kontrolnej oraz poddanej badaniom przesiewowym, współczynnik ryzyka zgonu z powodu raka stercza wyniósł 1,23 (0,94 do 1,62; $P=0,13$). Po uwzględnieniu wieku uczestników w chwili rozpoczęcia badania współczynnik ryzyka wyniósł 1,58 (1,06 do 2,36; $P = 0,024$).

Wnioski. Po 20 latach obserwacji udział zgonów z powodu raka stercza nie różnił się znacząco pomiędzy grupą poddaną badaniom przesiewowym oraz grupą kontrolną. *Current Controlled Trials* ISRCTN06342431.

Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer

de Bono JS, Logothetis CJ, Molina A i wsp.
COU-AA-301 Investigators
N Engl J Med 2011; 364: 1995-2005

Biosynteza pozagonadalnych androgenów może powodować progresję u chorych na opornego na kastrację raka stercza. Oceniono, czy octan abirateronu, inhibitor biosyntezy androgenów, wydłuża czas całkowitego przeżycia chorych na rozsianego opornego na kastrację raka stercza, poddanych wcześniej chemioterapii.

Metody. 1 195 chorych, wcześniej leczonych docetaksalem, przydzielano losowo w stosunku 2:1 do leczenia 5 mg prednizonu 2 x dziennie w połączeniu z 1000 mg octanu abirateronu (797 chorych) lub do placebo (398 chorych). Głównym punktem końcowej oceny był czas całkowitego przeżycia, a dodatkowymi: czas do biochemicznej progresji (wzrost stężenia PSA wg ustalonych kryteriów), czas do progresji potwierdzonej radiologicznie oraz udział odpowiedzi PSA.

Wyniki. Po medianie obserwacji 12,8 miesięcy, czas całkowitego przeżycia był dłuższy w grupie leczonej octanem abirateronu, w porównaniu do placebo z prednizonem (14,8 miesięcy w porównaniu do 10,9 miesięcy; współczynnik ryzyka 0,65; 95% przedział ufności 0,54 do 0,77; $P<0,001$). Dane odkodowano podczas planowej analizy przeprowadzonej w trakcie badania, ponieważ wyniki przekroczyły kryteria wymagane do zakończenia badania. Wszystkie wskaźniki końcowej oceny, w tym czas do biochemicznej progresji (10,2 w porównaniu do 6,6 miesięcy; $P<0,001$), czas do progresji (5,6 miesięcy w porównaniu do 3,6 miesięcy; $P<0,001$) oraz udział odpowiedzi PSA (29% w porównaniu do 6%, $P<0,001$) były korzystniejsze w grupie leczonej z udziałem octanu abirateronu. Objawy niepożądane związane z mineralokortykoidami, w tym zatrzymanie płynów, nadciśnienie tętnicze i hipokaliemia występowały częściej w grupie leczonej octanem abirateronu z prednizonem, w porównaniu do grupy otrzymującej placebo z prednizonem.

Wnioski. Zahamowanie biosyntezy androgenów przy udziale octanu abirateronu wydłużało czas całkowitego przeżycia chorych na rozsianego raka stercza, opornych na kastrację, po wcześniejszej chemioterapii. (Sponsor:

Cougar Biotechnology; COU-AA-301; *ClinicalTrials.gov* NCT00638690.).

Radical prostatectomy versus watchful waiting in early prostate cancer

Bill-Axelsson A, Holmberg L, Ruutu M i wsp. *SPCG-4 Investigators*

N Engl J Med 2011; 364 (18): 1708-17

W 2008 r. opublikowano badanie, w którym doszczętne usunięcie stercza zmniejszało ryzyko zgonu z powodu raka stercza w porównaniu do ścisłej obserwacji. Przedstawiono 15-letnie wyniki po dodatkowych 3 latach obserwacji.

Metody. Od października 1989 r. do lutego 1999 r. 695 chorych na raka stercza przydzielono losowo do ścisłej obserwacji lub radykalnego usunięcia stercza. Obserwację zakończono w grudniu 2009 r. Oceniono histopatologicznie wycinki z biopsji i preparaty operacyjne, zakodowano przyczynę zgonu. Do oceny względnych współczynników ryzyka oraz 95% przedziałów ufności zastosowano model Coxa.

Wyniki. Podczas mediany 12,8 lat zmarło 166 spośród 347 chorych po zabiegu operacyjnym oraz 201 spośród 348 poddanych ścisłej obserwacji ($P=0,007$). Z powodu raka stercza zmarło 55 mężczyzn poddanych zabiegowi

operacyjnemu i 81 poddanych obserwacji, co odpowiadało kumulacyjnemu ryzyku zgonu z powodu raka stercza w ciągu 15 lat odpowiednio 14,6% i 20,7% (różnica 6,1 punktów procentowych; 95% przedział ufności [CI] 0,2 do 12,0) oraz względnemu ryzyku związanemu z zabiegiem operacyjnym 0,62 (95% CI 0,44 do 0,87; $P=0,01$). Zysk w przeżyciu był podobny przed i po 9 latach obserwacji, również wśród chorych na raka stercza niskiego ryzyka, i ograniczony do chorych <65 roku życia. Liczba chorych, których należy poddać leczeniu, aby zapobiec jednemu zgonowi z powodu raka stercza, wyniosła 15 dla ogółu chorych i 7 wśród chorych <65 roku życia. Wśród chorych poddanych doszczętnemu usunięciu stercza z naciekiem przekraczającym torebkę ryzyko zgonu z powodu raka stercza było 7 razy większe, w porównaniu do chorych bez tej cechy (względne ryzyko 6,9; 95% CI 2,6 do 18,4).

Wnioski. Doszczętne usunięcie stercza wiązało się ze zmniejszeniem ryzyka zgonu z powodu raka stercza. Chorzy z naciekiem przekraczającym torebkę mogą odnieść korzyść z uzupełniającego miejscowego lub systemowego leczenia. (Sponsor: *Swedish Cancer Society and the National Institutes of Health*.).

Opracowali:

Dr n. med. Anna Kowalczyk

Dr n. med. Ewa Szutowicz-Zielińska

Dr n. med. Anna Wrona

Dr n. med. Krzysztof Konopa