

Calcium plus Vitamin D supplementation and the risk of colorectal cancer

Wactawski-Wende J, Kotchen JM, Anderson GL i wsp.
Women's Health Initiative Investigators
N Engl J Med 2006; 354: 684-696.

Zwiększona ilość wapnia i witaminy D w pożywieniu była związana z obniżonym ryzykiem zachorowania na raka jelita grubego w badaniach epidemiologicznych oraz ze zmniejszonym ryzykiem nawrotu polipów jelita grubego w badaniach oceniających skuteczność profilaktyki farmakologicznej z udziałem tych preparatów (*polip-prevention trials*). Korzystny wpływ suplementacji witaminy D w zapobieganiu rakowi jelita grubego nie został dotychczas potwierdzony w badaniach z losowym doбором chorych.

Metody. Do podwójnie ślepego badania klinicznego z losowym doбором chorych i placebo w grupie kontrolnej włączono 36 282 kobiety po menopauzie. Badanie prowadzono w 40 ośrodkach należących do *Women's Health Initiative*. 18 176 kobiet otrzymywało 500 mg wapnia w postaci węglanu wapnia oraz 200 IU witaminy D₃ dwa razy dziennie (łącznie 1 000 mg wapnia i 400 IU witaminy D₃), natomiast 18 106 kobiet otrzymywało placebo. Leki podawano przez średnio 7 lat. Częstość występowania raka jelita grubego potwierdzonego badaniem histopatologicznym była zaplanowanym wtórnym przedmiotem oceny. Wyjściowe stężenie 25-hydroksywitaminy D w surowicy oceniono w badaniu typu *case control*.

Wyniki. Częstość występowania inwazyjnego raka jelita grubego nie różniła się pomiędzy grupą otrzymującą wapń z witaminą D₃ a grupą otrzymującą placebo (odpowiednio 168 i 154 zachorowania; współczynnik ryzyka 1,08; 95% przedział ufności 0,86 do 1,34; $p=0,51$), a nowotwory, które się rozwinęły, miały w obu grupach podobne cechy kliniczne. Częstość wykonywania badań przesiewowych oraz występowania objawów brzusznych były podobne w obu grupach. Nie stwierdzono istotnych działań niepożądanych podawanych leków w zależności od wyjściowych cech klinicznych chorych włączanych do badania.

Wnioski. Codzienne podawanie dodatkowej dawki wapnia i witaminy D₃ przez 7 lat nie wpływa na częstość zachorowania na raka jelita grubego wśród kobiet po menopauzie. Negatywne wyniki badania mogą wynikać z długotrwałego rozwoju raka jelita grubego, w połączeniu z zaledwie siedmioletnim czasem trwania badania. Kobiety biorące udział w badaniu pozostają w obserwacji, co pozwoli na ocenę odległych efektów stosowanego leczenia.

Radiotherapy plus cetuximab for squamous-cell carcinoma of the head and neck

Bonner JA, Harari PM, Giralt J i wsp.
N Engl J Med 2006; 354: 567-578.

Przeprowadzono wieloośrodkowe badanie z losowym doбором chorych, porównujące radioterapię z radioterapią w połączeniu z cetuksymabem (monoklonalnym przeciwciałem przeciwko receptorowi dla naskórkowego czynnika wzrostu) w leczeniu miejscowo i regionalnie zaawansowanych płaskonabłonkowych nowotworów regionu głowy i szyi.

Metody. Chorych na miejscowo-regionalnie zaawansowane nowotwory głowy i szyi przydzielano losowo do wyłącznej radioterapii z zastosowaniem wysokiej dawki promieniowania (213 chorych) lub takiej samej radioterapii w połączeniu z cetuksymabem w początkowej dawce 400 mg/m², a następnie 250 mg/m² raz w tygodniu w trakcie napromieniania (211 chorych). Głównym wskaźnikiem oceny był czas trwania kontroli miejscowej, dodatkowo oceniano całkowity czas przeżycia, czas do progresji choroby, udział odpowiedzi oraz bezpieczeństwo stosowania leku.

Wyniki. Mediana czasu trwania kontroli miejscowej wyniosła 24,4 miesiące w grupie chorych napromienianych z udziałem cetuksymabu, 14,9 miesięcy wśród chorych poddanych wyłącznej radioterapii (współczynnik ryzyka dla wystąpienia progresji miejscowo-regionalnej lub zgonu 0,68; $p=0,005$). W czasie obserwacji o medianie 54 miesięcy, mediana czasu przeżycia wśród chorych leczonych z udziałem i bez udziału cetuksymabu wyniosła odpowiednio 49 i 29,3 miesięcy (współczynnik ryzyka 0,74; $p=0,03$). Radioterapia w połączeniu z cetuksymabem znacząco wydłużała czas do progresji choroby (współczynnik ryzyka dla progresji choroby lub zgonu 0,70; $p=0,006$). Poza trądzikopodobną wysypkę i reakcjami na podawanie leku, występowanie działań niepożądanych w stopniu 3. lub wyższym, w tym zapalenia błon śluzowych, nie różniło się znacząco pomiędzy grupami.

Wnioski. Leczenie miejscowo-regionalnie zaawansowanych nowotworów głowy i szyi z zastosowaniem napromieniania wysoką dawką w połączeniu z cetuksymabem poprawia możliwość miejscowego wyleczenia oraz zmniejsza ryzyko zgonu bez nasilenia najczęstszych działań niepożądanych występujących podczas napromieniania tej okolicy.

Comparison of conventional-dose vs high-dose conformal radiation therapy in clinically localized adenocarcinoma of prostate

Zietman AL, DeSilvio ML, Slater JD i wsp.
JAMA 2005; 294: 1233-1239.

Zlokalizowany rak gruczołu krokowego jest jednym z najczęstszych nowotworów w Stanach Zjednoczonych, jednak u chorych poddanych radykalnej radioterapii konwencjonalną dawką często dochodzi do nawrotów miejscowych. Cel. Postanowiono zbadać hipotezę, że podawanie wyższej dawki promieniowania u chorych na wczesnego raka gruczołu krokowego zwiększa skuteczność leczenia.

Projekt badania i chorzy. Do randomizowanego badania klinicznego włączono 393 chorych w stopniach zaawansowania od T1b do T2b, u których wyjściowe stężenie swoistego antygenu sterczowego (PSA) wynosiło mniej niż 15 ng/ml. Badanie przeprowadzono w dwóch amerykańskich instytucjach akademickich pomiędzy styczniem 1996 a grudniem 1999 roku. Mediana wieku chorych wyniosła 67 lat, a mediana PSA 6,3 ng/ml. Mediana okresu obserwacji wyniosła 5,5 roku (zakres od 1,2 do 8,2). Interwencja. Chorych przydzielano losowo do leczenia standardową dawką 70,2 Gy lub dawką badaną 79,2 Gy. Stosowano konformalną technikę mieszaną wiązką fotonowo-protonową.

Oceniane parametry. Biochemiczne niepowodzenie pod postacią narastania stężenia PSA (tzw. wznova biochemiczna) w 5 lat po zakończeniu radioterapii.

Wyniki. Udział 5-letnich przeżyć bez niepowodzenia biochemicznego w grupie chorych, którzy otrzymali standardową i podwyższoną dawkę wynosił odpowiednio 61,4% (95% przedział ufności od 54,6% do 68,3%) oraz 80,4% (95% przedział ufności od 74,7% do 86,1%); ($p < 0,001$; 49% zmniejszenie ryzyka niepowodzenia). Większą skuteczność wysokiej dawki radioterapii wykazano zarówno w grupie niskiego, jak i wysokiego ryzyka (zmniejszenie ryzyka niepowodzenia odpowiednio o 51% [$p < 0,001$] i o 44% [$p = 0,03$]). Nie stwierdzono różnic w całkowitym czasie przeżycia pomiędzy grupami. Tylko u 1% chorych w grupie leczonej dawką konwencjonalną oraz u 2% w grupie leczonej wysoką dawką stwierdzono ostre objawy niepożądane ze strony dróg moczowych i odbytnicy w stopniu III i IV wg RTOG. Do późnych objawów popromiennych w stopniu III i IV doszło dotychczas odpowiednio u 1% i 2% chorych.

Wnioski. Zastosowanie podwyższonej dawki konformalnej radioterapii u chorych na zlokalizowane postaci raka gruczołu krokowego związane jest ze zmniejszonym ryzykiem nawrotu biochemicznego w porównaniu do leczenia standardową dawką. Zysk ten został osiągnięty bez istotnego zwiększania powikłań ze strony dróg moczowych i odbytnicy.

Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomized trials

Clarke M, Collins R, Darby S i wsp.

Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG)

Lancet 2005; 366: 2087-2106.

Różnice w miejscowym leczeniu chorych na wczesnego raka piersi, wpływające istotnie na ryzyko wznowy miejscowo-regionalnej, mogą mieć również w długim czasie wpływ na umieralność związaną z rakiem piersi. W celu oceny tych zależności przeprowadzono metaanalizę opartą na danych chorych uczestniczących we właściwie przeprowadzonych badaniach klinicznych z losowym doborem chorych, które rozpoczęły się przed rokiem 1995. Metody. Dostępne dane obejmowały 42 000 kobiet, które uczestniczyły w 78 badaniach klinicznych III fazy, porównujących sposoby miejscowego leczenia (radioterapia w porównaniu do braku radioterapii – 23 500; chirurgia oszczędzająca w porównaniu do bardziej agresywnej – 9 300; agresywna chirurgia w porównaniu do radioterapii – 9 300). Stosowano 24 rodzaje porównań metod miejscowego leczenia. Aby ocenić zależność wpływu miejscowo-regionalnego nawrotu na umieralność z powodu raka piersi, przeprowadzono rozdział chorych w zależności od tego, czy ryzyko nawrotu w ciągu 5 lat nie przekraczało (17 000 kobiet) lub przekraczało 10% (25 000 kobiet).

Wyniki. Około $\frac{3}{4}$ wszystkich nawrotów wystąpiło w ciągu pierwszych 5 lat po leczeniu. W grupie z niewielką ($< 10\%$) różnicą w ryzyku miejscowego nawrotu w ciągu 5 lat, różnica w 15-letniej umieralności z powodu raka piersi była również niewielka. Wśród 25 000 kobiet z podwyższoną ($> 10\%$) różnicą, w grupie poddanej radioterapii i grupie kontrolnej ryzyko miejscowych nawrotów w ciągu 5 lat wyniosło odpowiednio 7% i 26% (bezwzględne obniżenie ryzyka o 19%), a ryzyko zgonu z powodu raka piersi w ciągu 15 lat – odpowiednio 44,6% w porównaniu do 49,5% (bezwzględne obniżenie ryzyka o 5,0%; SE 0,8; $2p < 0,00001$). Spośród 25 000 kobiet, u 7 300 zastosowano leczenie oszczędzające pierś (*breast-conserving surgery* – BCS), u większości wykonano usunięcie pachowych węzłów chłonnych i nie stwierdzono w nich przerzutów. W grupie tej radioterapia obejmowała głównie obszar zachowanej piersi. Ryzyko nawrotu miejscowego w ciągu 5 lat wyniosło odpowiednio 7% w porównaniu do 26% w grupie leczonej wyłącznie operacyjnie (obniżenie o 19%), a ryzyko zgonu z powodu raka piersi w ciągu 15 lat – odpowiednio 30,5% i 35,9% (obniżenie o 5,4%; SE 1,7; $2p = 0,0002$; całkowite obniżenie umieralności o 5,3%; SE 1,8; $2p = 0,005$). U 8 500 chorych usunięto pierś i węzły pachowe. U chorych z przerzutami do węzłów chłonnych napromienianie na obszar ściany klatki piersiowej oraz regionalnych węzłów chłonnych związane

było z podobnym bezwzględny zyskiem; ryzyko 5-letniej wznowy miejscowej (głównie w tych obszarach) wynosiło 6% w porównaniu do 23% u chorych nienapromienianych (obniżenie o 17%), natomiast 15-letnie ryzyko zgonu z powodu raka piersi odpowiednio 54,7% i 60,1% (obniżenie ryzyka o 5,4%; SE 1,3; 2p=0,0002; całkowite obniżenie umieralności o 4,4%; SE 1,2; 2p=0,0009). Zastosowanie napromieniania powodowało podobne proporcjonalne obniżenie ryzyka nawrotu miejscowego u wszystkich kobiet (niezależnie od wieku i cech klinicznych nowotworu). Dotyczyło to wszystkich większych badań oceniających wpływ pooperacyjnej radioterapii (nowe i stare badania z udziałem lub bez systemowego leczenia), przy czym duże bezwzględne obniżenie ryzyka nawrotu miejscowego było widoczne jedynie, gdy ryzyko w porównywanej grupie było wysokie. Aby ocenić objawy niepożądane radioterapii zwiększające ryzyko zgonu, badania z udziałem lub bez udziału napromieniania połączone z badaniami porównującymi radykalną chirurgię z radioterapią. Po zastosowaniu starych technik napromieniania stwierdzono istotne zwiększenie częstości występowania raka drugiej piersi (współczynnik ryzyka 1,18; SE 0,06; 2p=0,002) oraz istotne zwiększenie umieralności z przyczyn innych niż rak piersi wśród kobiet napromienianych (współczynnik ryzyka 1,12; SE 0,04; 2p=0,001). Były one niewielkie w ciągu pierwszych 5 lat, ale nadal widoczne po 15 latach. Zwiększona umieralność wiązała się z chorobami serca (współczynnik ryzyka 1,27; SE 0,07; 2p=0,0001) oraz z rakiem płuca (współczynnik ryzyka 1,78; SE 0,22; 2p=0,0004).

Wnioski. W analizowanych badaniach uniknięcie miejscowego nawrotu w zachowanej piersi po BCS oraz poza tym obszarem (np. ściana klatki piersiowej, regionalne węzły chłonne u chorych po amputacji piersi) oraz zmniejszenie umieralności z powodu raka piersi miało w ciągu 15 lat porównywalne znaczenie kliniczne. Zastosowanie leczenia zmniejszającego ryzyko miejscowego nawrotu może, przy hipotetycznym braku innej przyczyny zgonu, prowadzić do uniknięcia w ciągu 15 lat jednego zgonu na 4 uniknięte wznowy i zmniejszyć 15-letnią całkowitą umieralność.

Intraperitoneal cisplatin and paclitaxel in ovarian cancer

Armstrong DK, Bundy B, Wenzel L i wsp.
Gynecologic Oncology Group
N Engl J Med 2006; 354: 34-43.

Standardowym leczeniem pierwszorazowym raka jajnika jest połączenie pochodnych platyny i taksoidów. *Gynecologic Oncology Group* przeprowadziła badanie kliniczne III fazy, porównujące u chorych na raka jajnika w III stopniu zaawansowania zastosowanie dożylnego paklitakselu w połączeniu z cisplatyną z dożylnym paklitakselem w połączeniu z cisplatyną i paklitakselem podawanymi dootrzewnowo.

Metody. Chore na raka jajnika w III stopniu zaawansowania lub na pierwotnego raka otrzewnej z masą resztkową po zabiegu operacyjnym nie większą niż 1 cm przydzielano losowo do leczenia dożylnego paklitakselem w dawce 135 mg/m² w 24-godzinny wlew w połączeniu z cisplatyną w dawce 75 mg/m² podawaną dożylnie w dniu 2 (*intravenous-therapy group*) lub cisplatyną w dawce 100 mg/m² oraz paklitakselem w dawce 60 mg/m² podawanymi dootrzewnowo odpowiednio w dniu 2 i 8 (*intraperitoneal-therapy group*). Podawano 6 cykli leczenia w odstępach 3-tygodniowych. Oceniano jakość życia chorych. **Wyniki.** Spośród 429 chorych poddanych randomizacji 415 spełniało kryteria doboru. Objawy niepożądane leczenia III i IV stopnia (ból, zmęczenie, powikłania hematologiczne, żołądkowo-jelitowe, metaboliczne i neurologiczne) występowały częściej w grupie leczonej dootrzewnowo w porównaniu do grupy leczonej dożylnie (p=0,001). Tylko 42% chorych otrzymujących chemioterapię dootrzewnową ukończyło zaplanowane 6 cykli leczenia. Mediana czasu do progresji w grupach leczonych dożylnie i dootrzewnowo wyniosła odpowiednio 18,3 i 23,8 miesiące (p=0,05; test log-rank), a mediana całkowitego czasu przeżycia – odpowiednio 49,7 i 65,6 miesięcy (p=0,03; test log-rank). Jakość życia była znacząco gorsza w grupie leczonej dootrzewnowo przed 4 cyklem oraz 3 do 6 tygodni po leczeniu, ale nie po roku od ukończenia leczenia.

Wnioski. Zastosowanie dożylnego paklitakselu w połączeniu z cisplatyną i paklitakselem podawanymi dootrzewnowo wydłuża czas przeżycia chorych na raka jajnika po optymalnym zabiegu cytoredukcyjnym, w porównaniu do leczenia paklitakselem z cisplatyną podawanymi dożylnie.

Prophylactic surgery to reduce the risk of gynecologic cancers in the Lynch syndrome

Schmeler KM, Lynch HT, Chen L i wsp.
N Engl J Med 2006; 354: 261-269.

U kobiet z zespołem Lyncha (dziedziczny rak jelita grubego, niezwiązany z polipowatością) życiowe ryzyko zachorowania na raka trzonu macicy i raka jajnika wynosi odpowiednio 40-60% oraz 10-12%. Korzyść z profilaktycznego usunięcia macicy z przydatkami w tej grupie chorych jest niepewna. Zaplanowano badanie w celu określenia wpływu tego zabiegu na zmniejszenie ryzyka zachorowania na nowotwory ginekologiczne u kobiet z zespołem Lyncha.

Metody. Oceniano dane 315 chorych z udokumentowanymi dziedzicznymi mutacjami charakterystycznymi dla zespołu Lyncha. Grupę kobiet poddanych usunięciu macicy (61 chorych) oraz obustronnemu usunięciu przydatków (47 chorych) porównywano z kobietami, u których nie przeprowadzono operacji (210 kobiet w analizie raka trzonu macicy oraz 223 w analizie dotyczącej raka jajnika). Kobiety, które poddano profilaktycznemu zabiegowi ope-

racyjnemu oraz kobiety z grupy kontrolnej obserwowano od dnia zabiegu operacyjnego do rozpoznania nowotworu lub ostatniej wizyty kontrolnej.

Wyniki. U kobiet po profilaktycznym zabiegu chirurgicznym nie stwierdzono żadnego zachorowania na raka trzonu macicy, jajnika lub na pierwotny nowotwór otrzewnej. Rak trzonu macicy wystąpił u 69 kobiet w grupie kontrolnej (33%) przy ryzyku zachorowania wynoszącym 0,045 dla jednej chorej w ciągu jednego roku, co odpowiada 100% skuteczności prewencji (95% przedział ufności 90% do 100%). Raka jajnika rozpoznano u 12 kobiet w grupie kontrolnej, co odpowiada ryzyku zachorowania 0,005 dla jednej chorej w ciągu jednego roku i 100% skuteczności prewencji (95% przedział ufności od 62% do 100%).

Wnioski. Wyniki badania sugerują, że profilaktyczne usunięcie macicy z przydatkami jest skutecznym sposobem zapobiegania rakowi trzonu macicy i rakowi jajnika wśród chorych z zespołem Lyncha.

Randomized trial comparing axillary clearance versus no axillary clearance in older patients with breast cancer: first results of International Breast Cancer Study Group Trial 10-93

International Breast Cancer Study Group
J Clin Oncol 2006; 24: 337-344.

Usunięcie pachowych węzłów chłonnych (*axillary clearance*) u chorych na wczesnego raka piersi poprawia miejscowo-regionalną kontrolę oraz dostarcza danych dotyczących stopnia zaawansowania (*staging*), ale jest związane z objawami niepożądanymi. Zbadano zatem, czy uniknięcie usuwania pachowych węzłów chłonnych u starszych kobiet wiąże się z lepszą jakością życia (QL) przy podobnym czasie do nawrotu choroby (DFS) i całkowitym czasem przeżycia (OS).

Chorzy i metody. Pomiędzy rokiem 1993 a 2002 chore na operacyjnego raka piersi, w wieku ≥ 60 lat, bez powiększonych klinicznie pachowych węzłów chłonnych, u których zalecano uzupełniające leczenie tamoksyfenem, przydzielano losowo do usunięcia piersi i pachowych węzłów chłonnych lub do wyłącznego usunięcia piersi, niezależnie od obecności przerzutów do pachowych węzłów chłonnych w badaniu histopatologicznym. W obu grupach stosowano następnie tamoksyfen przez 5 lat. Głównym wskaźnikiem końcowej analizy była jakość życia oceniana przez chorego i lekarza.

Wyniki. Do badania włączono 473 chore, z których 234 poddano usunięciu piersi i pachowych węzłów chłonnych, a 239 – wyłącznie usunięciu piersi. Mediana wieku chorych wyniosła 74 lata; w 80% guzów występowały receptory estrogenowe. Zarówno w ocenach chorych jak i lekarzy, najwięcej objawów niepożądanych, wpływających na jakość życia, stwierdzano w pierwszej pooperacyjnej ocenie

w porównaniu do oceny sprzed leczenia, ale różnice te ustępowały po 6 do 12 miesiącach. Po medianie czasu obserwacji 6,6 lat czas do progresji (6-letni DFS, 67% w porównaniu do 66%; współczynnik ryzyka [HR] 1,06; 95% przedział ufności od 0,79 do 1,42; $p=0,69$) oraz całkowity czas przeżycia (6-letni OS, 75% w porównaniu do 73%; HR 1,05; 95% przedział ufności od 0,76 do 1,46; $p=0,77$) chorych po usunięciu piersi i pachowych węzłów chłonnych oraz chorych poddanych wyłącznie usunięciu piersi były podobne.

Wnioski. Unikanie usunięcia pachowych węzłów chłonnych u kobiet ≥ 60 lat bez klinicznie wyczuwalnych węzłów chłonnych, z hormonozależnym nowotworem i otrzymujących tamoksyfen wydaje się mieć podobną skuteczność przy lepszej wczesnej jakości życia w porównaniu do standardowego leczenia.

Randomized trial of letrozole following tamoxifen as extended adjuvant therapy in receptor-positive breast cancer: updated findings from NCIC CTG MA.17

Goss PE, Ingle JN, Martino S i wsp.
J Natl Cancer Ins 2005; 97: 1262-1271.

U chorych na raka piersi otrzymujących uzupełniające leczenie tamoksyfenem przez 5 lat, większość nawrotów występuje po ukończeniu hormonoterapii. Badanie MA.17 oceniające, czy rozszerzenie uzupełniającego leczenia o inhibitor aromatazy – letrozol po zakończeniu leczenia tamoksyfenem zmniejsza ryzyko późnych nawrotów, zostało przerwane przed jego ukończeniem, ponieważ pośrednia analiza wykazała wydłużenie czasu do progresji po zastosowaniu letrozolu. Niniejsze doniesienie przedstawia uaktualnione wyniki tego badania.

Metody. Kobiety po menopauzie, po 5 latach leczenia tamoksyfenem, przydzielano losowo do 5 lat leczenia letrozolem ($n=2,593$) lub do placebo ($n=2,594$). Podstawowym wskaźnikiem końcowej analizy był czas do progresji. Dodatkowo oceniano czas do rozsiewu choroby, całkowity czas przeżycia, występowanie raka drugiej piersi oraz niepożądane objawy leczenia. Czas przeżycia oceniano przy użyciu krzywych Kaplana-Meiera oraz analizy log-rank. Przeprowadzono planową analizę podgrup z uwzględnieniem stanu węzłów chłonnych. Wszystkie stosowane testy statystyczne były dwustronne.

Wyniki. Po medianie czasu obserwacji 30 miesięcy (zakres 1,5–61,4 miesięcy), czas do progresji oraz czas do rozsiewu choroby były znacząco dłuższe w grupie chorych leczonych letrozolem w porównaniu do placebo (czas do progresji: współczynnik ryzyka [HR] nawrotu lub raka drugiej piersi = 0,58, 95% przedział ufności [CI] = 0,45 do 0,76; $p<0,001$; czas do rozsiewu: HR=0,60, 95% CI=0,43 do 0,84; $p=0,002$). Całkowity czas przeżycia nie różnił się pomiędzy obiema grupami (HR zgonu ze wszystkich przyczyn = 0,82, 95% CI=0,57 do 1,19;

$p=0,3$). Jednakże w grupie chorych z przerzutami do węzłów chłonnych całkowity czas przeżycia był znamienne dłuższy u leczonych letrozolem (HR=0,61; 95% CI=0,38 do 0,98; $p=0,04$). Rak drugiej piersi występował rzadziej wśród chorych otrzymujących letrozol, ale różnica ta nie była znamienne. U kobiet leczonych letrozolem częstsze były objawy niepożądane związane z hormonoterapią w porównaniu do grupy otrzymującej placebo, ale częstość złamań kości oraz zdarzeń sercowo-naczyniowych była taka sama.

Wniośki. Zastosowanie letrozolu po leczeniu tamoksyfenem jest dobrze tolerowane i wydłuża czas do progresji oraz do rozsiewu choroby, natomiast nie wpływa na całkowity czas przeżycia, z wyjątkiem chorych z przerzutami do pachowych węzłów chłonnych.

Surgery alone versus chemoradiotherapy followed by surgery for resectable cancer of the oesophagus: a randomised controlled phase III trial

Burmeister BH, Smithers BM, Gebski V i wsp.
Lancet Oncol 2005; 6: 659-668.

Doszczętna resekcja pozostaje najlepszą metodą leczenia raka przełyku pod względem wyleczeń miejscowych, jednak nawroty choroby i występowanie przerzutów odległych nadal stanowią znaczący problem. Postanowiono ocenić, czy zastosowanie krótkiej przedoperacyjnej radiochemioterapii poprawia wyniki leczenia u chorych na operacyjne postaci raka przełyku.

Metody. 128 chorych przydzielono losowo do leczenia wyłącznie operacyjnego oraz 128 – do chemioterapii z udziałem cisplatyny w dawce 80 mg/m² i 5-fluorouracylu 1800 mg/m² w dniach 1. – 4. wraz z jednoczasową radioterapią 35 Gy w 15 frakcjach. Głównym wskaźnikiem końcowym badania był czas przeżycia do progresji choroby, natomiast dodatkowymi – całkowity czas przeżycia, odpowiedź na leczenie, działania niepożądane, rodzaje niepowodzeń leczenia oraz jakość życia. Dane analizowano zgodnie z intencją leczenia.

Wyniki. Nie stwierdzono znamiennych różnic w czasie do progresji i całkowitym czasie przeżycia (współczynnik ryzyka odpowiednio 0,82 [95% przedział ufności od 0,61 do 1,10] i 0,89 [95% przedział ufności od 0,67 do 1,19]). U chorych otrzymujących leczenie skojarzone przeprowadzono więcej całkowitych resekcji z ujemnymi liniami cięcia (44 spośród 103 [43%] i 76 spośród 103 [67%], $p=0,003$). W analizie podgrup czas do progresji u chorych na raka płaskonabłonkowego otrzymujących chemioradioterapię był dłuższy w porównaniu do pozostałych typów raka (współczynnik ryzyka 0,47 [95% przedział ufności od 0,25 do 0,86] i 1,02 [95% przedział ufności od 0,72 do 1,44]). Mała liczba chorych nie pozwoliła jednak na ocenę zysku w tej podgrupie chorych.

Wniośki. Przedoperacyjna radiochemioterapia z użyciem cisplatyny i fluorouracylu nie poprawia znacząco całkowitego czasu przeżycia i czasu do progresji nowotworu w porównaniu do leczenia wyłącznie chirurgicznego u chorych na operacyjne postaci raka przełyku. Konieczna jest dalsza ocena skuteczności tej formy leczenia u chorych na raka płaskonabłonkowego.

Single-cycle induction chemotherapy selects patients with advanced laryngeal cancer for combined chemoradiation: a new treatment paradigm

Urba S, Wolf G, Eisbruch A i wsp.
J Clin Oncol 2006; 24: 593-598.

Radiochemioterapia, w porównaniu z wyłączną radioterapią lub konwencjonalnym wycięciem krtani, zastosowana jako leczenie pierwszego rzutu u chorych na zaawansowanego raka krtani pozwala zachować narząd u znaczącego odsetka chorych bez skrócenia całkowitego czasu przeżycia. Odpowiedni dobór chorych do leczenia oszczędzającego krtani mógłby spowodować dalszą poprawę wyników leczenia oraz jakości życia chorych. Przeprowadzono badanie II fazy oceniające udział zachowanych krtani u chorych na raka krtani w III i IV stopniu zaawansowania. Celem badania była ocena możliwości zmniejszenia udziału wykonywanych odroczonego zabiegów ratunkowych oraz wydłużenia całkowitego czasu przeżycia poprzez dobór chorych do leczenia oszczędzającego na podstawie odpowiedzi na jeden cykl indukcyjnej chemioterapii.

Metody. Poddawano cisplatynę 100 mg/m² w dniu 1 oraz fluorouracyl 1 000 mg/m²/d przez 5 dni. Chorych z regresją guza <50% poddawano bezzwłocznej laryngektomii. Jeśli wymiary guza zmniejszyły się o ponad 50% rozpoczęto jednoczesną radiochemioterapię. Chorzy, u których po chemioradioterapii stwierdzono całkowitą odpowiedź histologiczną, otrzymywali dwa dodatkowe cykle chemioterapii. U chorych z obecną po chemioradioterapii chorobą resztkową wykonywano planową operację ratunkową. **Wyniki.** Spośród 97 ocenionych chorych, u 73 (75%) uzyskano zmniejszenie guza o ponad 50% i przeprowadzono chemioradioterapię. U 29 chorych (30%) wykonano zabieg ratunkowy, u 19 chorych (20%) zabieg przeprowadzono po jednym cyklu chemioterapii indukcyjnej, 3 chorych (3%) poddano zabiegowi po zakończeniu radiochemioterapii, a u 6 chorych (6%) zabieg przeprowadzono z powodu wznowy miejscowej. U jednego chorego wykonano laryngektomię z powodu popromiennej martwicy chrząstki. Mediana czasu obserwacji wyniosła 41,9 miesięcy. Udział trzyletnich przeżyć wyniósł 85%. Udział przeżyć całkowitych uwzględniający wyłącznie raka krtani wyniósł 87%. Zastosowane leczenie pozwoliło na zachowanie krtani u 69 chorych (70%).

Wnioski. Wyniki niniejszego badania potwierdzają możliwość zachowania krtani u znacznego odsetka chorych oraz wydłużenie całkowitego czasu przeżycia w porównaniu z wynikami historycznymi.

Opracowanie

Dr n. med. Anna Kowalczyk

Dr n. med. Ewa Szutowicz-Zielińska

Dr n. med. Rafał Dziadziuszko

Dr n. med. Krzysztof Konopa