

Concomitant radio-chemotherapy based on platin compounds in patients with locally advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): a meta-analysis of individual data from 1764 patients

Auperin A, Le Pechoux C, Pignon JP i wsp.
Ann Oncol 2006; 17: 473-483.

Pomimo licznych randomizowanych badań klinicznych porównujących zastosowanie radioterapii z jednoczesną chemioradioterapią u chorych na miejscowo zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca (NSCLC), nie jest jasne czy dodanie chemioterapii wydłuża czas przeżycia.

Chorzy i metody. Do niniejszej metaanalizy włączono dane chorych uczestniczących w obublikowanych i nieopublikowanych randomizowanych badaniach klinicznych porównujących radioterapię z taką samą radio-terapią połączoną z jednoczesną chemioterapią z udziałem cisplatyny lub karboplatyny. Z analizy wyłączono badania, do których nabór prowadzono po 2000 roku. Korzystano z elektronicznych baz danych, rejestrów badań klinicznych oraz danych źródłowych. Podstawowym końcowym wskaźnikiem oceny był całkowity czas przeżycia oceniany przy użyciu testu *log-rank*. Dane stratyfikowano względem badań.

Wyniki. Kryteria włączenia do analizy spełniało 12 badań, w których uczestniczyło 1921 chorych. Dane z 3 badań nie były dostępne, dlatego analizę przeprowadzono na podstawie 9 badań, w których uczestniczyło 1 764 chorych. Mediana czasu obserwacji wyniosła 7,2 lat. Współczynnik ryzyka zgonu wśród chorych poddanych radio-chemioterapii w porównaniu do wyłącznie napromieniowanych wyniósł 0,89 (95% przedział ufności, 0,81-0,98; $p=0,02$), co odpowiadało 4% bezwzględnej korzyści z dodania chemioterapii po 2 latach. Różnorodność wyników poszczególnych badań nie pozwoliła na wyciągnięcie innych wniosków przy użyciu narzędzi stosowanych w metaanalizie. Połączenie pochodnych platyny z etopozydem wydawało się bardziej skuteczne niż zastosowanie wyłącznie pochodnych platyny.

Wnioski. Jednoczesna chemioradioterapia z udziałem pochodnych platyny wydłuża czas przeżycia chorych na miejscowo zaawansowanego NSCLC. Dostępne dane nie pozwalają jednak na określenie skali potencjalnej korzyści oraz na wybór optymalnego schematu chemioterapii.

Low-fat dietary pattern and risk of invasive breast cancer The Women's Health Initiative Randomized Controlled Dietary Modification Trial

Prentice RL, Caan B, Chlebowski RT i wsp.
JAMA 2006; 295: 629-42.

Od wielu lat uważa się, że dieta niskotłuszczowa może obniżać ryzyko zachorowania na raka piersi, aczkolwiek hipoteza ta nigdy nie była poddana weryfikacji w badaniach randomizowanych. Celem badania była ocena wpływu przejścia na dietę ubogotłuszczową na ryzyko zachorowania na raka piersi.

Materiał i metody. W latach 1993-2005 w 40 ośrodkach medycznych w Stanach Zjednoczonych do badania klinicznego z losowym doбором chorych włączono 48 835 kobiet po menopauzie, w wieku od 50 do 79 lat, które wcześniej nie chorowały na raka piersi i spośród których 18,6% należało do mniejszości narodowych. Kobiety przydzielano losowo do grupy poddanej modyfikacji diety (40% $n=19\ 541$) oraz do grupy kontrolnej (60% $n=29\ 294$). Program zmian w diecie zakładał obniżenie spożycia tłuszczów do 20% potrzeb energetycznych oraz zwiększenie spożycia warzyw i owoców do co najmniej 5 porcji dziennie, a nieprzetworzonych produktów ziarnistych do 6 porcji dziennie. W grupie kontrolnej kobiety stosowały dotychczasową dietę. Oceniano częstość występowania raka piersi.

Wyniki. Spożycie tłuszczu było znamienne niższe w grupie stosującej zmodyfikowaną dietę. Po roku od włączenia do badania w ramieniu doświadczalnym udział energii pochodzącej z tłuszczu był o 10,7% niższy niż w grupie kontrolnej; różnica ta utrzymywała się i po 6 latach wynosiła 8,1%. Spożycie warzyw i owoców w ramieniu eksperymentalnym było częstsze o przynajmniej jeden raz dziennie, natomiast różnica w spożyciu produktów ziarnistych była mniejsza i występowała przejściowo. W czasie obserwacji trwającej średnio 8,1 lat inwazyjny nowotwór piersi rozpoznano u 655 kobiet w grupie badanej (0,42% rocznie) oraz u 1 072 w grupie kontrolnej (0,45% rocznie; współczynnik ryzyka, 0,91; 95% przedział ufności, 0,83-1,01 dla porównania dwóch grup). Dodatkowe analizy danych sugerowały niższe ryzyko zachorowania wśród kobiet ściśle przestrzegających diety, większe obniżenie ryzyka wśród kobiet, które wyjściowo spożywały dużo tłuszczów oraz różny wpływ diety na ryzyko zachorowania na raka piersi w zależności od obecności w nim receptorów estrogenowych.

Wnioski. Wśród kobiet po menopauzie w czasie 8,1-letniej obserwacji nie stwierdzono znamiennej zmniejsze-

nia ryzyka zachorowania na raka piersi pod wpływem diety niskotłuszczowej. Nieznamiennie trendy sugerujące zmniejszenie ryzyka u osób stosujących dietę niskotłuszczową mogą jednak zostać potwierdzone w dłuższej zaplanowanej obserwacji.

Systematic review and meta-analysis of randomised, controlled trials of the timing of chest radiotherapy in patients with limited-stage, small-cell lung cancer

De Ruysscher D, Pijls-Johannesma M, Vansteenkiste J i wsp.

Ann Oncol 2006; 17: 543-552.

Przeprowadzono opartą na piśmiennictwie metaanalizę oceniającą wpływ momentu rozpoczęcia napromieniania klatki piersiowej na czas przeżycia chorych na ograniczoną postać drobnokomórkowego raka płuca [*limited-stage small-cell lung cancer* (LS-SCLC)].

Materiał i metody. Oceniono randomizowane kontrolowane badania kliniczne zgodne z *Cochrane Collaboration Guidelines*, porównano różny moment rozpoczęcia napromieniania na obszar klatki piersiowej u chorych na LS-SCLC. Za wczesne napromienianie klatki piersiowej uznano jego rozpoczęcie w ciągu 30 dni od rozpoczęcia chemioterapii.

Wyniki. Oceniono wyniki wszystkich 7 dostępnych badań. 2-letnie lub 5-letnie przeżycie nie różniło się znacząco pomiędzy grupami poddanymi wczesnemu lub późnemu napromienianiu klatki piersiowej. W badaniach, w których stosowano jednoczesną radiochemioterapię z użyciem cisplatyny, stwierdzono znacząco wyższy udział 5-letnich przeżyć, jeżeli radioterapię rozpoczynano w ciągu 30 dni od rozpoczęcia chemioterapii (2-letnie przeżycie: OR: 0,73, 95% przedział ufności 0,51–1,03, $p=0,07$; 5-letnie przeżycie: OR: 0,64, 95% przedział ufności 0,44–0,92, $p=0,02$). Różnice były jeszcze większe, gdy napromienianie trwało krócej niż 30 dni.

Wnioski. Wydaje się, że prawdopodobieństwo 5-letniego przeżycia chorych na LS-SCLC jest większe w przypadku wcześniejszego rozpoczęcia radioterapii, ze znaczącą różnicą, jeśli czas napromieniania jest krótszy niż 30 dni.

Oral melphalan and prednisone chemotherapy plus thalidomide compared with melphalan and prednisone alone in elderly patients with multiple myeloma: randomised controlled trial

Palumbo A, Bringhen S, Caravita T i wsp.

Italian Multiple Myeloma Network

Lancet 2006; 367: 825-831.

Od 1960 roku doustny melfalan z prednizonem (MP) uważano za standard w leczeniu szpiczaka mnogiego u chorych w podeszłym wieku. W wieloośrodkowym randomizowanym badaniu porównano MP z tym samym schematem w połączeniu z talidomidem (MPT) u chorych w wieku od 60 do 85 lat.

Materiał i metody. Chorych na nowo rozpoznanego szpiczaka mnogiego przydzielano losowo do leczenia doustnym schematem MP (6 cykli, co 4 tygodnie) w połączeniu z talidomidem (100 mg codziennie do nawrotu lub progresji choroby; 129 chorych) lub do leczenia wyłącznie MP (126 chorych). Analizę przeprowadzono zgodnie z intencją leczenia.

Wyniki. Wśród chorych otrzymujących talidomid stwierdzono wyższy udział odpowiedzi na leczenie oraz wydłużenie czasu wolnego od zdarzeń w porównaniu do grupy kontrolnej. Udziały całkowitych i częściowych odpowiedzi wyniosły łącznie 76,0% w ramieniu MPT oraz 47,6% w ramieniu MP (bezwzględna różnica 28,3%; 95% przedział ufności 16,5% do 39,1%), a udziały prawie całkowitych i całkowitych odpowiedzi wyniosły odpowiednio 27,9% i 7,2%. Udziały 2-letnich przeżyć wolnych od zdarzeń wyniosły 54% w grupie leczonej MPT i 27% wśród otrzymujących MP (współczynnik ryzyka dla MPT 0,51, 95% przedział ufności od 0,35 do 0,75, $p=0,0006$), a udziały 3-letnich przeżyć – odpowiednio 80% i 64% (współczynnik ryzyka dla MPT 0,68, 95% przedział ufności od 0,38 do 1,22, $p=0,19$). Udział objawów niepożądanych w III i IV stopniu nasilenia wyniósł wśród leczonych MPT oraz MP odpowiednio 48% i 25% ($p=0,0002$). Wprowadzenie enoksaparyny jako profilaktyki choroby zakrzepowo-zatorowej zmniejszyło częstość jej występowania z 20% do 3% ($p=0,005$).

Wnioski. Doustny schemat MPT jest skutecznym leczeniem pierwszej linii u chorych na szpiczaka mnogiego w podeszłym wieku. Podawanie antykoagulantów zmniejsza częstość występowania powikłań zakrzepowych. Ocena całkowitego przeżycia będzie możliwa po dłuższym okresie obserwacji.

Low-fat dietary pattern and risk of colorectal cancer

The Women's Health Initiative Randomized Controlled Dietary Modification Trial

Beresford SAA, Johnson KC, Ritenbaugh C i wsp.
JAMA 2006; 295: 643-654.

Badania obserwacyjne oraz badania oceniające częstość nawracania polipów jelita grubego nie pozwalają ocenić wpływu diety niskotłuszczowej na ryzyko zachorowania na raka jelita grubego. Konieczne jest zatem przeprowadzenie badania oceniającego skuteczność tej formy pierwotnej profilaktyki.

Cel. Ocena wpływu diety niskotłuszczowej na ryzyko zachorowania na raka jelita grubego u kobiet po menopauzie.

Materiał i metody. W latach 1993-1998 w 40 ośrodkach medycznych w Stanach Zjednoczonych do badania z losowym doбором chorych (The Women's Health Initiative Dietary Modification Trial) włączono 48 835 kobiet po menopauzie, w wieku od 50 do 79 lat. Kobiety przydzielano losowo do ramienia otrzymującego dietę zmodyfikowaną ($n=19\,541$; 40%) lub do ramienia kontrolnego ($n=29\,294$; 60%). Prowadzono intensywny program z zastosowaniem terapii grupowej, technik samokontroli oraz innych indywidualizowanych strategii w celu budowania motywacji i wsparcia w ograniczaniu ilości tłuszczu w diecie, wzrostu spożycia warzyw i owoców oraz produktów zbożowych. Kobiety w grupie kontrolnej odżywiały się zgodnie ze swoimi wcześniejszymi przyzwyczajeniami. Oceniano częstość występowania raka jelita grubego.

Wyniki. Mediana czasu obserwacji wyniosła 8,1 lat (odchylenie standardowe 1,7), w tym czasie rozpoznano 480 zachorowań na inwazyjnego raka jelita grubego. Po roku od włączenia do badania w grupie badanej udział energii pochodzącej z tłuszczu był o 10,7% niższy, niż w grupie kontrolnej. Różnica ta utrzymywała się przez kolejne lata i po 6 latach wynosiła 8,1%. Znamienne wzrosło spożycie warzyw, owoców i ziaren zbóż. Mimo tych różnic, w okresie obserwacji nie wykazano wpływu zmian w diecie na ryzyko zachorowania na raka jelita grubego. Nowotwór ten rozpoznano u 201 kobiet w grupie badanej (0,13% rocznie) oraz u 279 w grupie kontrolnej (0,12% rocznie; współczynnik ryzyka 1,08; 95% przedział ufności 0,90-1,29). Dodatkowa analiza danych wykazała wpływ wyjściowego spożycia aspiryny oraz złożonych preparatów estrogenowo-progesteronowych na ryzyko zachorowania ($p=0,01$). Częstość wykonywania badań diagnostycznych była podobna w obu grupach.

Wnioski. W przedstawionym badaniu w okresie obserwacji trwającej 8,1 lat, nie wykazano wpływu diety niskotłuszczowej na ryzyko zachorowania na raka jelita grubego u kobiet po menopauzie.

Thalidomide and hematopoietic-cell transplantation for multiple myeloma

Barlogie B, Tricot G, Anaissie E i wsp.
N Engl J Med 2006; 354: 1021-1030.

Zastosowanie wysokodawkowej chemioterapii z melfalanem może wydłużać czas przeżycia chorych na szpiczaka mnogiego. Oceniono, czy dodanie talidomidu, wykazującego aktywność w leczeniu zaawansowanego szpiczaka i opornego na leczenie, może wydłużyć czas przeżycia. **Metody.** Pomiędzy październikiem 1998 a lutym 2004, 668 chorych na nieleczzonego wcześniej szpiczaka mnogiego poddano dwóm cyklom intensywnej chemioterapii z melfalanem, a następnie autologicznemu przeszczepieniu macierzystych komórek krwi obwodowej. W drugim etapie 323 chorych przydzielono losowo do leczenia talidomidem do czasu wystąpienia progresji lub objawów niepożądanych, a 345 – do dalszej obserwacji. Podstawowym wskaźnikiem oceny był udział 5-letnich przeżyć bez zdarzeń, a dodatkowymi – udział całkowitych odpowiedzi oraz całkowity czas przeżycia.

Wyniki. Po medianie czasu obserwacji wynoszącej 42 miesiące, udział całkowitych odpowiedzi w grupie leczonej talidomidem i w grupie kontrolnej wyniósł odpowiednio 62% i 43% ($p<0,001$), a udział 5-letnich przeżyć wolnych od zdarzeń – odpowiednio 56% i 44% ($p=0,01$). Udział 5-letnich przeżyć wyniósł w obu grupach około 65% ($p=0,90$). Mediana czasu przeżycia po wznowie wyniosła 1,1 roku w grupie leczonej talidomidem oraz 2,7 lata w grupie kontrolnej ($p=0,001$). Ciężka obwodowa neuropatia oraz zakrzepica żył głębokich występowała częściej wśród chorych otrzymujących talidomid, w porównaniu do grupy kontrolnej.

Wnioski. Dołączenie talidomidu do wysokodawkowej chemioterapii zwiększyło częstość uzyskania całkowitych odpowiedzi oraz wydłużyło czas przeżycia bez zdarzeń i wiązało się z występowaniem dodatkowych objawów niepożądanych leczenia, natomiast nie miało wpływu na całkowity czas przeżycia chorych na szpiczaka mnogiego.

Estrogen-receptor status and outcomes of modern chemotherapy for patients with node-positive breast cancer

Berry DA, Cirincione C, Henderson IC i wsp.
JAMA 2006; 295: 1658-1667.

Ekspresja receptorów estrogenowych jest ważnym czynnikiem predykcyjnym leczenia hormonalnego chorych na raka piersi. Pozwala również przewidzieć skuteczność uzupełniającej chemioterapii.

Cel badania. Porównanie skuteczności uzupełniającej chemioterapii w zależności od ekspresji receptorów estrogenowych (ER).

Chorzy, metody i plan badania. Poddano analizie wyniki leczenia chorych w ramach badań prowadzonych przez Cancer and Leukemia Group B oraz US Breast Cancer Intergroup. Porównywano skuteczność leczenia w zależności od stanu ekspresji ER przy użyciu współczynnika ryzyka w czasie oraz modeli wieloczynnikowych. Do analizy włączono badania randomizowane porównujące: (1) trzy schematy zawierające cyklofosfamid, dokсорubicynę oraz fluorouracyl (prowadzone od stycznia 1985 do kwietnia 1991); (2) trzy dawki dokсорubicyny z cyklofosfamidem, z lub bez sekwencyjnego paklitakselu (maj 1994 – kwiecień 1997); (3) sekwencyjne leczenie dokсорubicyną, paklitaksem i cyklofosfamidem z jednoczesnym podawaniem dokсорubicyny i cyklofosfamidu połączonych z dalszym leczeniem z udziałem paklitakselu; jednocześnie porównywano stosowanie cykli dwu- i trzytygodniowych (sierpień 1997 – marzec 1999). Do badań włączono łącznie 6 644 chore z przerzutami do pachowych węzłów chłonnych. Głównymi wskaźnikami oceny były całkowity czas przeżycia oraz czas do nawrotu.

Wyniki. U chorych bez ekspresji ER chemioterapia zmniejszała względne ryzyko wznowy o odpowiednio 21%, 25% i 23% w kolejnych trzech badaniach oraz o 55%, porównując najniższą dawkę z pierwszego badania ze schematem dwutygodniowym trzeciego badania. Wśród chorych z ekspresją ER leczonych tamoksyfenem, współczynnik względnego ryzyka nawrotu wynosił odpowiednio 9%, 12% i 8% w poszczególnych badaniach i 26% ogółem. Zmniejszenie ryzyka zgonu związane z ulepszeniem schematów chemioterapii dla chorych bez i z ekspresją ER wynosiło odpowiednio 55% i 23%. Wszystkie porównania grup chorych z ekspresją ER wykazywały znaczącą różnicę w przeciwieństwie do jakiegokolwiek z porównań dla grup bez ER. Bezwzględny zysk z zastosowania chemioterapii był większy u chorych bez ekspresji ER niż u chorych z ekspresją ER: udział 5-letnich przeżyć bez nawrotu był o 22,8% większy w grupie bez ekspresji RE w porównaniu do 7% w grupie z ekspresją RE, co odpowiadało poprawie całkowitego czasu przeżycia o odpowiednio 16,7% i 4,0%.

Wnioski. U chorych z przerzutami do pachowych węzłów chłonnych, bez ekspresji ER, zastosowanie dwutygodniowego schematu zawierającego dokсорubicynę, cyklofosfamid i paklitaksel zmniejsza udział nawrotów i zgonów o ponad 50% w porównaniu do schematu zawierającego niskie dawki cyklofosfamidu, dokсорubicyny i fluorouracylu zastosowanego w pierwszym badaniu.

Multicenter validation of a gene expression-based prognostic signature in lymph node-negative primary breast cancer

Foekens JA, Atkins D, Zhang Y i wsp.

J Clin Oncol 2006; 24: 1665-1671.

W poprzednim badaniu jednośrodkowym wyodrębniono 76-genowy wzór ekspresji charakteryzujący chore na raka piersi bez przerzutów do pachowych węzłów chłonnych. Celem obecnego badania była weryfikacja wartości tego wzoru w pochodzącej z kilku ośrodków niezależnej grupie chorych na raka piersi bez przerzutów do pachowych węzłów chłonnych.

Chorzy i metody. Przy użyciu mikromacierzy DNA oceniono ekspresję 76 genów w RNA pochodzącym z zamrożonych fragmentów guzów od 180 chorych na raka piersi bez przerzutów do pachowych węzłów chłonnych, które nie otrzymywały leczenia uzupełniającego.

Wyniki. W niniejszej niezależnej weryfikacji 76-genowy wzór ekspresji okazał się silnym czynnikiem określającym ryzyko rozsiewu choroby nowotworowej w ciągu pięciu lat (współczynnik ryzyka 7,41; 95% przedział ufności od 2,63 do 20,9), nawet po uwzględnieniu znanych czynników rokowniczych w analizie wieloczynnikowej (współczynnik ryzyka 11,36; 95% przedział ufności od 2,67 do 48,4). Udział 5- i 10-letnich czasów przeżycia do rozsiewu nowotworu wyniósł odpowiednio 96% (95% przedział ufności od 89% do 99%) i 94% (95% przedział ufności od 83% do 98%) w grupie o korzystnym profilu ekspresji oraz odpowiednio 74% (95% przedział ufności od 64% do 81%) i 65% (95% przedział ufności od 53% do 74%) w grupie o niekorzystnym profilu. Czułość określenia 5-letniego czasu przeżycia bez przerzutów odległych wyniosła 90%, a swoistość – 50%. Pozytywna i negatywna wartość predykcyjna wyniosły odpowiednio 38% (95% przedział ufności od 29% do 47%) i 94% (95% przedział ufności od 86% do 97%). Badany wzór ekspresji okazał się silnym czynnikiem rokowniczym w podgrupach chorych z ekspresją receptorów estrogenowych, przed i po menopauzie oraz u chorych z guzem ≤ 2 cm. Podgrupa chorych bez ekspresji receptora estrogenowego była zbyt mała dla przeprowadzenia osobnej analizy.

Wnioski. Dane z obecnego badania stanowią silne metodologiczne i kliniczne potwierdzenie wartości rokowniczej wcześniej wyłonionego 76-genowego wzoru ekspresji u chorych na raka piersi bez przerzutów do okolicznych węzłów chłonnych.

Randomized multicenter trial of sentinel node biopsy versus standard axillary treatment in operable breast cancer: the ALMANAC trial

Mansel RE, Fallowfield L, Kissin M i wsp.
J Natl Cancer Inst 2006; 98: 599-609.

Biopsja węzła wartowniczego jest w wielu krajach rutynową metodą oceny pachowych węzłów chłonnych u chorych na operacyjnego raka piersi, mimo że dane z badań randomizowanych na temat wpływu tej metody na powikłania i umieralność są ograniczone. Przeprowadzono wielo- ośrodkowe, randomizowane badanie kliniczne porównujące jakość życia chorych na raka piersi bez klinicznych cech przerzutów do pachowych węzłów chłonnych poddanych biopsji węzła wartowniczego lub klasycznej limfadenektomii pachowej.

Metody. Najważniejszym wskaźnikiem oceny były powikłania ze strony ramienia i barku oraz jakość życia. Od listopada 1999 do października 2003 r. 1 031 chorych przydzielono losowo do biopsji węzła wartowniczego lub do klasycznej limfadenektomii pachowej. W zależności od standardu obowiązującego w danym ośrodku, u chorych z przerzutami do węzła wartowniczego przeprowadzano następnie odroczoną limfadenektomię pachową lub napromienianie na obszar pachy. Przeprowadzono analizę zgodnie z intencją leczenia po 1, 3, 6 i 12 miesiącach od zabiegu operacyjnego. Wszystkie zastosowane testy statystyczne były dwustronne.

Wyniki. Oceniane po 12 miesiącach względne ryzyko wystąpienia obrzęku limfatycznego i zaburzeń czucia w grupie poddanej biopsji węzła wartowniczego w porównaniu z grupą poddaną limfadenektomii pachowej wyniosło odpowiednio 0,37 (95% przedział ufności 0,23 do 0,60; bezwzględne odsetki 5% i 13%) i 0,37 (95% przedział ufności 0,27 do 0,50; bezwzględne odsetki 11% i 31%). Drenaż rany, czas hospitalizacji oraz czas od zabiegu do podjęcia codziennych czynności był znacząco krótszy w grupie poddanej biopsji węzła wartowniczego (dla wszystkich $p < 0,001$). Krótszy był również czas trwania zabiegu ($p = 0,055$). Ogółem oceniana przez chore jakość życia oraz czynność ramienia były znacząco lepsze w grupie poddanej biopsji węzła wartowniczego ($p \leq 0,003$). Korzyści tej nie towarzyszyło większe nasilenie obaw w grupie chorych poddanych biopsji węzła wartowniczego ($p > 0,05$).

Wnioski. Biopsja węzła wartowniczego wiąże się z mniejszym ryzykiem powikłań ze strony ramienia oraz z poprawą jakości życia chorych w porównaniu z klasyczną pachową limfadenektomią i powinna być postępowaniem z wyboru u chorych na wczesnego raka piersi bez klinicznych cech przerzutów do węzłów chłonnych.

Opracowanie

Dr n. med. Anna Kowalczyk

Dr n. med. Ewa Szutowicz-Zielińska

Dr n. med. Rafał Dziadziuszko

Dr n. med. Krzysztof Konopa