

Journal Club

Adjuvant docetaxel for node-positive breast cancer

Martin M, Pieńkowski T, Mackey J i wsp.

N Engl J Med 2005; 352: 2302-2313.

U chorych na raka piersi z przerzutami do okolicznych węzłów chłonnych porównano skuteczność stosowanego w uzupełnieniu operacji schematu chemioterapii zawierającego docetaksel, doksorubicynę i cyklofosfamid (TAC) ze schematem zawierającym fluorouracyl, doksorubicynę i cyklofosfamid (FAC).

Metody. 1.491 chorych na raka piersi z przerzutami do pachowych węzłów chłonnych, przydzielono losowo do chemioterapii pooperacyjnej składającej się z 6 cykli TAC lub FAC. Głównym celem badania była ocena czasu przeżycia wolnego od choroby nowotworowej.

Wyniki. Po okresie obserwacji o medianie 55 miesięcy, udział pięcioletnich przeżyć wolnych od choroby dla chorych leczonych schematem TAC lub FAC wyniósł odpowiednio 75% i 68%. Względne ryzyko wznowy w grupie leczonej schematem TAC było niższe o 28% ($p=0,001$). Udziały pięcioletnich przeżyć całkowitych wyniosły odpowiednio 87% i 81%. Leczenie schematem TAC wiązało się z 30% zmniejszeniem ryzyka zgonu ($p=0,008$). Neutropenia 3. i 4. stopnia wystąpiła u 65,5% chorych leczonych schematem TAC oraz u 49,3% chorych leczonych schematem FAC ($p<0,001$), a gorączka neutropeniczna odpowiednio u 24,7% i 2,5% chorych ($p<0,001$). Zakażenia w 3. i 4. stopniu nasilenia wystąpiły u 3,9% otrzymujących schemat TAC oraz u 2,2% chorych leczonych schematem FAC ($p=0,05$). Nie było zgonów spowodowanych zakażeniami, a po dwie chore w każdej z grup zmarły podczas leczenia z innych przyczyn. Zastoinowa niewydolność serca i ostra białaczka szpikowa wystąpiła u mniej niż 2% chorych leczonych każdym ze schematów. Wskaźniki jakości życia obniżały się podczas trwania leczenia, lecz powracały do wartości wyjściowych po jego zakończeniu.

Wnioski. Zastosowanie schematu TAC w uzupełniającym leczeniu chorych na raka piersi znamienne wydłuża całkowity czas przeżycia oraz czas wolny od choroby w porównaniu do schematu FAC.

Colonoscopic screening of average-risk women for colorectal neoplasia

Schoenfeld P, Cash B, Flood A i wsp.

N Engl J Med 2005; 352: 2061-2068.

W badaniu *Veteran Affairs Cooperative Study 380* wykazano, że u mężczyzn niektóre zaawansowane zmiany nowotworowe jelita grubego i odbytnicy (takie jak gruczolaki o średnicy powyżej 1 cm, gruczolaki brodawkowate lub z ogniskami wysokiego stopnia dysplazji oraz raki) mogą być pominięte podczas sigmoidoskopii, lecz wykryte za pomocą kolonoskopii. W równoległym badaniu postanowiono określić wartość kolonoskopii jako badania przesiewowego u kobiet.

Metody. Kobietom kierowanym celem wykonania badań przesiewowych, bez objawów choroby, przedstawiano możliwość wykonania kolonoskopii w celu określenia położenia oraz częstości występowania zmian nowotworowych dolnego odcinka przewodu pokarmowego. Wartość sigmoidoskopii określano poprzez obliczenie odsetka chorych, u których zmiany nowotworowe zostałyby wykryte, gdyby poddano je wyłącznie temu badaniu. Za zmiany wykrywalne za pomocą sigmoidoskopii przyjmowano te, które były położone w dystalnym odcinku jelita grubego oraz w odcinku proksymalnym, jeśli współwystępowały z nimi małe gruczolaki odcinka dystalnego, których obecność prowadziłaby do wykonania kolonoskopii. Wyniki badania porównywano z wynikami *Veteran Affairs Cooperative study 380* dla dobranych pod względem wieku kobiet i mężczyzn, bez obciążającego wywiadu rodzinnego oraz z ujemnymi wynikami testów na krew utajoną w stolcu.

Wyniki. Kolonoskopię wykonano u 1.463 kobiet, spośród których 230 (15,7%) podało w wywiadzie występowanie w rodzinie nowotworów jelita grubego lub odbytnicy. Za pomocą kolonoskopii wykryto zmiany nowotworowe u 72 kobiet (4,9%). Na podstawie wyłącznie badania sigmoidoskopowego zmiany nowotworowe zostałyby wykryte u 25 kobiet (1,7%), zaś pominięte – u 47 (3,2%). Tylko u 35,2% kobiet wykryto by zmiany nowotworowe, gdyby wykonano wyłącznie sigmoidoskopię w porównaniu do 66,3% mężczyzn z badania *Veteran Affairs Cooperative study 380* ($p<0,001$).

Wnioski. Kolonoskopia może być metodą z wyboru w badaniach przesiewowych nowotworów jelita grubego i odbytnicy.

Platinum-based versus non-platinum-based chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer: a meta-analysis of the published literature

D'Addario G, Pintilie M, Leighl NB i wsp.
J Clin Oncol 2005; 23: 2926-2936.

Celem metaanalizy było porównanie aktywności, skuteczności i objawów niepożądanych pierwszej linii paliatywnego leczenia chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca przy użyciu schematów zawierających lub nie zawierających pochodne platyny.

Metody. Dokonano przeglądu baz *Medline*, *Embase*, *Cancerlit* oraz tematycznych streszczeń doniesień zjazdowych i spisów piśmiennictwa w celu wyłonienia przeprowadzonych randomizowanych badań klinicznych II i III fazy, porównujących zastosowanie schematu zawierającego pochodne platyny z tym samym schematem bez pochodnych platyny lub z innych lekiem w ich miejsce. Oceniano udział odpowiedzi na leczenie, roczne przeżycie oraz występowanie objawów niepożądanych. Porównano podgrupy badań, w których stosowano leki trzeciej generacji.

Wyniki. Znalezione 37 nadających się do oceny badań, w których leczono łącznie 7.633 chorych. Leczenie schematami zawierającymi pochodne platyny wiązało się ze zwiększeniem udziału odpowiedzi o 62% (współczynnik 1,62; 95% przedział ufności, 1,46 do 1,8; $p < 0,0001$). Udział rocznych przeżyć był wyższy o 5% wśród chorych leczonych schematami zawierającymi pochodne platyny (34% w porównaniu do 29%; współczynnik ryzyka 1,21; 95% przedział ufności, 1,09 do 1,35; $p = 0,0003$). Nie stwierdzono znaczącego wydłużenia rocznego przeżycia chorych leczonych z udziałem pochodnych platyny w porównaniu do leczonych schematami zawierającymi leki trzeciej generacji (współczynnik ryzyka 1,11; 95% przedział ufności, 0,96 do 1,28; $p = 0,17$). Leczenie schematami zawierającymi pochodne platyny powodowało więcej objawów niepożądanych ze strony układu krwiotwórczego, nerek, nudności i wymiotów, ale nie zwiększyło neurotoksyczności, udziału gorączek neutropenicznych oraz zgonów spowodowanych leczeniem.

Wnioski. Udział odpowiedzi na leczenie jest istotnie wyższy dla schematów zawierających pochodne platyny. Prawdopodobieństwo rocznego przeżycia nie było istotnie wyższe wśród chorych leczonych schematami zawierającymi pochodne platyny w porównaniu do leczonych schematami zawierającymi leki trzeciej generacji. Leczenie pochodnymi platyny powoduje więcej objawów niepożądanych.

Prospective, randomized comparison of high-dose chemotherapy with stem-cell support versus intermediate-dose chemotherapy after surgery and adjuvant chemotherapy in women with high-risk primary breast cancer: a report of CALGB 9082, SWOG 9114, and NCIC MA-13

Peters WP, Rosner GL, Vredenburg JJ i wsp.
J Clin Oncol 2005; 23: 2191-2200.

Cel. Rokowanie u chorych na raka piersi z przerzutami do wielu pachowych węzłów chłonnych jest nadal złe. Badania kliniczne przeprowadzone przez pojedyncze ośrodki sugerują, że wysokodawkowa chemioterapia z przeszczepieniem macierzystych komórek szpiku może być obiecującą metodą leczenia.

Chorzy i metody. 785 chorych (w wieku od 22 do 66 lat) na raka piersi w stopniu zaawansowania IIA, IIB lub III, z przerzutami do ponad 9 pachowych węzłów chłonnych, po chirurgii oraz standardowej chemioterapii uzupełniającej przydzielono losowo do leczenia wysokimi dawkami cyklofosfamid, cisplatyny i karmustyny (HD-CPB) z przeszczepieniem komórek macierzystych szpiku lub do leczenia średnimi dawkami cyklofosfamid, cisplatyny i karmustyny (ID-CPB) z czynnikami wzrostu (G-CSF), ale bez przeszczepienia komórek macierzystych. U wszystkich chorych planowano uzupełniającą miejscowo-regionalną radioterapię, a u chorych z dodatnimi receptorami hormonalnymi – podawanie tamoksyfenu przez 5 lat. Głównym wskaźnikiem oceny był czas wolny od zdarzeń (*event-free survival* EFS).

Wyniki. Mediana czasu obserwacji wyniosła 7,3 lat. Czas wolny od zdarzeń nie różnił się znacząco między obiema grupami ($p = 0,24$). Prawdopodobieństwo przeżycia 5 lat bez zdarzeń wyniosło 61% (95% przedział ufności, 56% do 65%) w grupie leczonej HD-CPB oraz 58% (95% przedział ufności, 53% do 63%) w grupie leczonej ID-CPB.

33 chorych zmarło z powodu HD-CPB, natomiast w grupie ID-CPB nie było zgonów spowodowanych toksycznością leczenia. Udział 5-letnich przeżyć był identyczny w obu grupach (71%; $P = 0,75$).

Wnioski. HD-CPB z przeszczepieniem komórek macierzystych szpiku nie wydłuża czasu wolnego od zdarzeń i całkowitego czasu przeżycia u chorych na pierwotnego raka piersi z niekorzystnymi czynnikami rokowniczymi, w porównaniu do ID-CPB.

Radical prostatectomy *versus* watchful waiting in early prostate cancer

Bill-Axelsson A, Holmberg L, Ruutu M i wsp.
N Engl J Med 2005; 352: 1977-1984.

W roku 2002 przedstawiono wstępne wyniki badania klinicznego, porównującego leczenie operacyjne z wyłączną obserwacją chorych na raka gruczołu krokowego. Po kolejnych trzech latach obserwacji przedstawiamy przewidywane wyniki dziesięcioletnie tego badania.

Metody. Pomiędzy październikiem 1989 r. a lutym 1999 r. 695 chorych na wczesne postacie raka gruczołu krokowego (średnia wieku 64,7 lat) przydzielono losowo do radykalnego leczenia chirurgicznego (347 chorych) lub do ścisłej obserwacji (348 chorych). Po zakończeniu obserwacji w 2003 roku, oceniono przyczyny wszystkich zgonów. Głównym celem badania była ocena liczby zgonów spowodowanych rakiem gruczołu krokowego, dodatkowymi – ocena liczby zgonów z wszystkich przyczyn oraz liczby chorych z rozsiewem oraz progresją miejscową nowotworu.

Wyniki. Podczas okresu obserwacji o medianie 8,2 roku zmarło 83 mężczyzn leczonych operacyjnie oraz 106 z grupy poddanej wyłącznie obserwacji ($p=0,04$). U 30 spośród 347 chorych (8,6%) leczonych operacyjnie oraz u 50 spośród 348 (14,4%) poddanych obserwacji przyczyną zgonu był rak gruczołu krokowego. Różnica w całkowitym ryzyku zgonu spowodowanym rakiem gruczołu krokowego wzrosła z 2% po pięciu latach do 5,3% po dziesięciu latach (względny współczynnik ryzyka 0,56; 95% przedział ufności od 0,36 do 0,88; $p=0,01$; test Gray'a). Względne ryzyko wystąpienia przerzutów odległych wzrosło odpowiednio z 1,7% do 10,2% (współczynnik ryzyka w grupie leczonej operacyjnie 0,60; 95% przedział ufności od 0,42 do 0,86; $p=0,004$; test Gray'a), a względne ryzyko progresji – z 19,1% do 25,1% (współczynnik ryzyka 0,33; 95% przedział ufności od 0,25 do 0,44; $p<0,001$ test Gray'a). **Wnioski.** Radykalne leczenie operacyjne zmniejsza całkowitą umieralność, umieralność z powodu choroby nowotworowej oraz ryzyko przerzutów odległych i miejscowej progresji nowotworu, w porównaniu z wyłączną obserwacją. Całkowite zmniejszenie dziesięcioletniej umieralności jest niewielkie, lecz zmniejszenie ryzyka wystąpienia przerzutów oraz progresji miejscowej znaczące.

Randomized trial of short- *versus* long-course radiotherapy for palliation of painful bone metastases

Hartsell WF, Scott CB, Watkins Bruner D i wsp.
J Natl Cancer Inst 2005; 11: 798-804.

Napromienianie jest skutecznym leczeniem bolesnych przerzutów do kości. Oceniono, czy podanie 8 Gy w jednej frakcji jest równoważne standardowemu leczeniu dawką 30 Gy w 10 frakcjach (podanych w ciągu 2 tygodni)

pod względem zmniejszenia bólu i zużycia narkotycznych leków przeciwbólowych.

Metody. Prospektywne randomizowane badanie III fazy dotyczące paliatywnego napromieniania przeprowadzono wśród chorych na raka piersi lub stercza z przerzutami do kości (jedno do 3 ognisk) oraz ze średnim lub silnym bólem. Chorych przydzielano losowo do leczenia 8 Gy w jednej frakcji lub 30 Gy w 10 frakcjach. Zmniejszenie bólu po 3 miesiącach od randomizacji oceniano przy użyciu *Brief Pain Inventory*. W celu porównania odpowiedzi na leczenie zastosowano test Wilcoxa-Manna-Whitney'a dla każdej stratyfikowanej zmiennej. Wszystkie stosowane testy statystyczne były dwustronne. **Wyniki.** W grupie leczonej 8 Gy było 455 chorych, a w grupie leczonej 30 Gy – 443. Rozkład cech klinicznych był podobny w obu grupach. Ostre odczyny popromienne w stopniu 2.–4. występowały częściej w grupie leczonej dawką 30 Gy (17%) w porównaniu do chorych, którzy otrzymali dawkę 8 Gy (10%; różnica 7%, 95% przedział ufności = 3% do 12%; $p=0,002$). Późne odczyny występowały rzadko (4% w obu grupach). Udział wszystkich odpowiedzi na leczenie wyniósł 66%. Udział całkowitych i częściowych odpowiedzi na leczenie wyniósł odpowiednio 15% i 50% w grupie leczonej dawką 8 Gy, w porównaniu do 18% i 48% wśród leczonych dawką 30 Gy ($p=0,6$). Po 3 miesiącach 33% chorych nie wymagało dalszego podawania narkotycznych leków przeciwbólowych. Udział patologicznych złamań po zastosowanym leczeniu wyniósł 5% w grupie leczonej 8 Gy oraz 4% w grupie leczonej 30 Gy. Udział powtórnego leczenia był istotnie wyższy w grupie leczonej 8 Gy (18%) w porównaniu do chorych leczonych 30 Gy (9%; $p<0,001$).

Wnioski. Oba schematy leczenia były równoważne pod względem zmniejszenia bólu oraz stosowania narkotycznych leków przeciwbólowych po 3 miesiącach leczenia oraz były dobrze tolerowane i powodowały niewiele objawów niepożądanych. Zastosowanie dawki 8 Gy wiązało się częściej z koniecznością powtórnego napromieniania w porównaniu do dawki 30 Gy, ale powodowało mniej ostrych odczynów popromiennych.

Results of the Dutch National Study of the palliative effect of irradiation using two different treatment schemes for non-small-cell lung cancer

Kramer GWPM, Wanders SL, Noordijk EM i wsp.
J Clin Oncol 2005; 23: 2962-2970.

Przeprowadzono narodowe wielośrodkowe badanie randomizowane, porównujące skuteczność napromieniania chorych na nieoperacyjnego niedrobnokomórkowego raka płuca w stopniu zaawansowania IIIA/B (w 3. lub 4. stopniu sprawności wg *Eastern Cooperative Oncology Group* i/lub ze znaczącą utratą masy ciała) lub IV, przy użyciu dawki 2x8 Gy z leczeniem standardowym dawką 10x3 Gy.

Chorzy i metody. Pomiędzy styczniem 1999 a czerwcem 2002 r., 297 chorych przydzielono losowo do napromieniania wiązką zewnętrzną w dawce 10x3 Gy lub 2x8 Gy. Głównym przedmiotem oceny była odpowiedź na leczenie wg samooceny chorego. Ocenie poddawano nasilenie 7 objawów ze strony układu oddechowego przy użyciu zmodyfikowanej skali *Rotterdam Symptom Checklist*. Liczbę chorych włączonych do badania określono na podstawie średniej różnicy powyżej 1 punktu po upływie 39 tygodnia. Oceniano również zmiany w nasileniu objawów choroby w trakcie obserwacji oraz objawy niepożądane i czas przeżycia.

Wyniki. Oba schematy leczenia były jednakowo skuteczne, średnie wyniki skali objawów oceniane po 39 tygodniach nie różniły się pomiędzy obiema grupami. Różnił się natomiast znacząco czas trwania odpowiedzi na leczenie ($p < 0,001$). Skutek paliatywny w grupie leczonej dawką 10x3 Gy był dłuższy, (do 22 tygodnia) z mniejszą liczbą objawów pogorszenia, w porównaniu do leczonych dawką 2x8 Gy. Czas przeżycia był znacząco dłuższy w grupie leczonej dawką 10x3 Gy w porównaniu do leczonych dawką 2x8 Gy ($p = 0,03$); udział rocznych przeżyć wyniósł odpowiednio 19,6% (95% przedział ufności 14,1% do 27,3%) i 10,9% (95% przedział ufności, 6,9% do 17,3%).

Wnioski. Schemat 10x3 Gy jest skuteczniejszy od schematu 2x8 Gy w paliatywnym leczeniu chorych na raka płuca, wydłuża czas przeżycia oraz okres zmniejszenia objawów choroby.

Short-term endpoints of conventional versus laparoscopic-assisted surgery in patients with colorectal cancer (MRC CLASICC trial): multicentre, randomised controlled trial

Guillou PJ, Quirke P, Thorpe H i wsp.

MRC CLASICC trial group.

Lancet 2005; 365:1718-1726.

Chirurgia laparoskopowa została wdrożona w wielu ośrodkach do leczenia raka jelita grubego pomimo braku przeprowadzonych na szeroką skalę randomizowanych badań klinicznych, potwierdzających jej skuteczność. W celu określenia przewidywanych wyników odległych porównano wskaźniki wstępnej oceny (*short-term endpoints*) wyników leczenia chorych na raka jelita grubego z użyciem konwencjonalnej chirurgii i zabiegu laparoskopowego.

Metody. Pomiędzy lipcem 1996 r. a lipcem 2002 r. przeprowadzono wieloośrodkowe randomizowane badanie kliniczne (*International Standard Randomised Controlled Trial Number ISRCTN74883561*), do którego włączono 794 chorych na raka jelita grubego z 27 ośrodków w Wielkiej Brytanii. Chorych przydzielano do leczenia laparoskopowego ($n = 526$) lub do otwartej chirurgii ($n = 268$). Wstępnymi punktami oceny były: udział dodatknych margi-

nesów radialnych i końcowych, udział guzów w stopniu zaawansowania C2 wg skali Dukes'a oraz śmiertelność okołooperacyjna. Analizę przeprowadzano zgodnie z intencją leczenia.

Wyniki. Sześciu chorych (2 z ramienia standardowego oraz 4 z grupy leczonej laparoskopowo) nie poddano zabiegowi operacyjnemu, a u 23 chorych brakowało danych dotyczących zabiegu operacyjnego (odpowiednio u 9 i 14 chorych). Standardowy i laparoskopowy zabieg przeprowadzono odpowiednio u 253 i 484 chorych. U 143 chorych (29%) konieczne było zastąpienie zabiegu laparoskopowego standardowym. Udział guzów w stopniu zaawansowania C2 nie różnił się pomiędzy obiema grupami (18 [7%] chorych leczonych standardowo w porównaniu do 34 [6%] leczonych z udziałem laparoskopii; różnica - 0,3%, 95% przedział ufności - 3,9 do 3,4%, $p = 0,89$). Nie stwierdzono także różnic w śmiertelności okołooperacyjnej (13 [5%] w porównaniu do 21 [4%]; - 0,9%, - 3,9 do 2,2%, $p = 0,57$). Oprócz chorych poddanych laparoskopowej przedniej resekcji odbytnicy, udział dodatknych marginesów był podobny dla obu grup. Udział powikłań po zabiegu był wyższy u chorych przydzielonych początkowo do laparoskopii, u których następnie wykonano zabieg standardowy.

Wnioski. Wstępne wyniki wskazują, że skuteczność chirurgii laparoskopowej i otwartego zabiegu operacyjnego w leczeniu chorych na raka okrężnicy jest podobna i prawdopodobnie podobne będą wyniki odległe. Jednakże wstępne wyniki przednich resekcji odbytnicy z udziałem laparoskopii nie uzasadniają jej rutynowego wykonywania.

Significantly higher pathologic complete remission rate after neoadjuvant therapy with trastuzumab, paclitaxel, and epirubicin chemotherapy: results of a randomized trial in human epidermal growth factor receptor 2-positive operable breast cancer

Buzdar AU, Ibrahim NK, Francis D i wsp.

J Clin Oncol 2005; 23: 3676-3685.

Cel. Ocena, czy dodanie trastuzumabu do wstępnej chemioterapii zwiększa udział całkowitych remisji patologicznych (pCR) u chorych z ekspresją HER-2 (*human epidermal growth factor receptor-2*).

Chorzy i metody. 42 chore na operacyjnego raka piersi z ekspresją HER-2 przydzielono losowo do leczenia 4 cyklami paklitakselu, a następnie 4 cyklami fluorouracylu, epirubicyny i cyklofosfamid lub do takiej samej chemioterapii z jednoczesnym podawaniem trastuzumabu raz w tygodniu przez 24 tygodnie. Głównym celem badania było wykazanie 20% (przewidywany wzrost z 21% do 41%) zwiększenia udziału całkowitych remisji patologicz-

nych (pCR) w ocenie histopatologicznej po dodaniu trastuzumabu do chemioterapii. Planowano włączenie do badania 164 chorych.

Wyniki. Czynniki rokownicze w obu grupach były podobne. Gdy 34 chore zakończyły leczenie, na podstawie decyzji *Data Monitoring Committee* przerwano badanie ze względu na wykazaną przewagę leczenia z udziałem trastuzumabu. Udział pCR wyniósł odpowiednio 25% i 66,7% dla otrzymujących jedynie chemioterapię ($n=16$) oraz chemioterapię w połączeniu z trastuzumabem ($n=18$; $p=0,02$). Decyzję o przerwaniu badania podjęto na podstawie obliczeń, iż w przypadku włączenia do badania 164 chorych, istniałoby 95% prawdopodobieństwo, że uzyskane wyniki leczenia trastuzumabem z chemioterapią będą lepsze. Ostatecznie spośród 42 chorych włączonych do badania pCR uzyskano u 26% chorych leczonych wyłącznie cytostatykami oraz u 65,2% chorych leczonych dodatkowo trastuzumabem.

Wnioski. Pomimo małej liczebności badanej grupy, uzyskane wyniki wskazują, że dodanie trastuzumabu do chemioterapii znacząco podwyższa prawdopodobieństwo uzyskania pCR, natomiast nie wpływa na występowanie niewydolności krążenia.

Statins and the risk of colorectal cancer

Poynter JN, Gruber SB, Higgins PDR i wsp.
N Engl J Med 2005; 352: 2184-2192.

Statyny – inhibitory 3-hydroksy-3-metyloglutarylo-koenzymu A są skutecznymi środkami, obniżającymi stężenie cholesterolu w surowicy. Równocześnie mają one zdolność do hamowania wzrostu hodowli komórek nowotworowych, a pośrednia analiza kilku badań klinicznych wskazuje, że mogą zmniejszać ryzyko występowania nowotworów jelita grubego i odbytnicy.

Metody. Przeprowadzono populacyjne badanie typu *case-control* wśród chorych z obszaru północnego Izraela z rozpoznaniem w latach 1998-2004 rakiem jelita grubego lub odbytnicy oraz w grupie kontrolnej osób dobranych pod względem wieku, płci, rasy i innych schorzeń. Za pomocą schematycznego wywiadu określono przyjmowanie statyn przez osoby z obu grup oraz weryfikowano zgłaszania przyjmowania statyn poprzez sprawdzenie dokumentacji zleceń w przypadkach, gdy była ona dostępna.

Wyniki. Do badania włączono 1.953 chorych na raka jelita grubego lub odbytnicy oraz 2.015 osób z grupy kontrolnej. Przyjmowanie statyn przez co najmniej pięć lat (w porównaniu do nie przyjmowania tych leków) wiązało się ze znaczącym zmniejszeniem ryzyka zachorowania na raka jelita grubego i odbytnicy (współczynnik ryzyka 0,50; 95% przedział ufności od 0,40 do 0,63). Zależność ta pozostawała znacząca również po uwzględnieniu przyjmowania aspiryny lub innych niesteroidowych leków przeciwzapalnych, stopnia aktywności fizycznej, współwystępowania hipercholesterolemii, rodzinnych nowotworów jeli-

ta grubego i odbytnicy, rasy oraz ilości spożywanych warzyw (współczynnik ryzyka 0,53; 95% przedział ufności od 0,38 do 0,74). Stosowanie fibratów nie wiązało się ze znaczącym zmniejszeniem ryzyka zachorowania na raka jelita grubego lub odbytnicy (współczynnik ryzyka 1,08; 95% przedział ufności od 0,59 do 2,01). Uzyskano potwierdzenie zgłaszanego przez uczestników badania stosowania statyn u 276 spośród 286 (96,5%) osób, których dokumentacja była dostępna.

Wnioski. Przyjmowanie statyn wiązało się ze znaczącym zmniejszeniem ryzyka zachorowania na raka jelita grubego lub odbytnicy o 47%, po uwzględnieniu innych znanych czynników ryzyka. Ponieważ bezwzględne zmniejszenie ryzyka jest najprawdopodobniej niewielkie, konieczne jest przeprowadzenie dalszych badań oceniających całkowitą korzyść z ich stosowania.

Vinorelbine plus cisplatin vs. observation in resected non-small-cell lung cancer

Winton T, Livingston R, Johnson D i wsp.
N Engl J Med 2005; 352: 2589-2597.

Cel. Ocena wpływu na całkowity czas przeżycia uzupełniającej chemioterapii z udziałem winorelbiny i cisplatyny u chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca po dostępnym leczeniu operacyjnym.

Metody. Chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca w stopniu zaawansowania IB i II przydzielono losowo, po radykalnym zabiegu operacyjnym do leczenia cisplatyną i winorelbina lub do obserwacji. Głównym celem badania była ocena całkowitego czasu przeżycia. Dodatkowo oceniano czas do wznowy nowotworu oraz objawy niepożądane i bezpieczeństwo leczenia.

Wyniki. Spośród 482 chorych poddanych randomizacji do chemioterapii przydzielono 242 chorych, zaś do obserwacji – 240. W stopniu IB było 45% chorych, zaś w stopniu II – 55%. Wszyscy chorzy byli w dobrym stanie ogólnym (stopień sprawności 0 lub 1 według skali *Eastern Cooperative Oncology Group*). Mediana wieku w obu grupach wyniosła 61 lat, 65% chorych stanowili mężczyźni, u 53% rozpoznano gruczolakoraka. U 88% chorych poddanych chemioterapii wystąpiła neutropenia (w tym gorączka neutropeniczna 3. stopnia u 7%), a 2 chorych zmarło z powodu toksyczności (0,8%). Chemioterapii towarzyszyły również inne objawy niepożądane: zmęczenie (81% chorych), nudności (80%), brak apetytu (55%), wymioty (48%), neuropatia (48%) oraz zaparcia (47%). Poważne działania niepożądane (stopień 3. lub wyższy) były względnie rzadkie (<10%). Zastosowanie leczenia uzupełniającego znacząco wydłużyło całkowity czas przeżycia (mediana odpowiednio 94 i 73 miesiące; współczynnik ryzyka zgonu 0,69; $p=0,04$) oraz czas do wznowy (odpowiednio: mediana nie osiągnięto i 46,7 miesiąca; współczynnik ryzyka wznowy 0,60; $p<0,001$) w porównaniu do wyłącznej obserwacji. Udziały pięcioletnich przeżyć wyniosły odpowiednio 69% i 54% ($p=0,03$).

Wnioski. Uzupełniające leczenie cisplatyną z winorelbina znacząco wydłuża całkowity czas przeżycia oraz czas do wznowy u chorych na wczesne postacie niedrobnokomórkowego raka płuca poddanych doszczętnej resekcji miększu płucnego, przy akceptowalnym profilu objawów niepożądanych.

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