

A gene expression signature as a predictor of survival in breast cancer

van de Vijer M, He YD, van't Veer L i wsp.
N Engl J Med 2002; 347: 1999-2009.

Zastosowanie wiarygodniejszych czynników rokowniczych pozwoliłoby na lepszy dobór chorych na raka piersi do leczenia systemowego, uzupełniając zabieg operacyjny. **Metody.** Przy użyciu analizy mikromacierzy DNA oceniono opracowany wcześniej profil 70 genów u 295 chorych na raka piersi i podzielono je na dwie grupy na podstawie korzystnego lub niekorzystnego rokowniczo wzoru ekspresji DNA. Wszystkie chore miały mniej niż 53 lata i były w I lub II stopniu zaawansowania klinicznego, u 144 stwierdzono przerzuty do regionalnych węzłów chłonnych, a u 151 przerzuty nie występowały. Moc predykcyjną wzoru ekspresji DNA oceniano przy użyciu analizy jedno- i wieloczynnikowej.

Wyniki. U 180 spośród 295 przebadanych kobiet stwierdzono niekorzystny wzór rokowniczy, zaś u 110 – korzystny. Średni odsetek 10-letnich przeżyć ($\pm$ jedno odchylenie standardowe) wynosił w obu grupach odpowiednio $54,6 \pm 4,4\%$ oraz $94,5 \pm 2,6\%$. Dziesięcioletnie prawdopodobieństwo niewystąpienia przerzutów odległych wynosiło $50,6 \pm 4,5\%$ w grupie o niekorzystnym profilu rokowniczym i $85,2 \pm 4,3\%$ w grupie o korzystnym profilu. Przybliżony współczynnik ryzyka wystąpienia przerzutów odległych wynosił 5,1 dla grupy o niekorzystnym rokowaniu, w porównaniu z grupą o korzystnym rokowaniu (95% przedział ufności 2,9-9,0; $p < 0,001$). Współczynnik ten pozostał znamieny również po uwzględnieniu obecności przerzutów do pachowych węzłów chłonnych. W analizie wieloczynnikowej Coxa profil ekspresji był silnym niezależnym czynnikiem rokowniczym.

Wnioski. Będący przedmiotem badania wzór ekspresji DNA jest u młodych chorych na raka piersi silniejszym czynnikiem rokowniczym niż typowe systemy, oparte na kryteriach klinicznych i histopatologicznych.

Atypical lobular hyperplasia as a unilateral predictor of breast cancer risk: a retrospective cohort study

Page DL, Schuyler PA, Dupony WD i wsp.
Lancet 2003; 361: 125-9.

Kliniczne decyzje, dotyczące atypowej zrazikowej hiperplazji, są oparte na przekonaniu, że ryzyko powstania inwazyjnego raka piersi na jej podłożu jest jednakowe w obu piersiach. Celem pracy była ocena ryzyka rozwinięcia się inwazyjnego raka piersi u kobiet z atypową zrazikową hiperplazją w piersi, w której stwierdzono zmiany oraz w drugiej piersi.

Metody. Przeprowadzono retrospektywne badanie 252 kobiet z rozpoznaniem atypowej hiperplazji zrazikowej, ustalonym na podstawie 261 chirurgicznych biopsji, przeprowadzonych w latach 1950-85 (badanie to stanowiło część *Nashville Breast Studies*). Analizowano rozwój inwazyjnego raka piersi w zależności od strony, w której występowały poprzedzające go zmiany łagodne.

Wyniki. Tylko u 50 (20%) spośród 252 kobiet, u których w biopsji stwierdzono atypową hiperplazję zrazikową, rozwinął się inwazyjny rak piersi. Względne ryzyko wystąpienia raka piersi u kobiet z atypową zrazikową hiperplazją wyniosło 3,1 (95% przedział ufności, 2,3-4,3, $p < 0,0001$). W grupie tej u 34 kobiet (68%) rak rozwinął się w piersi, w której stwierdzono atypową zrazikową hiperplazję, a u 12 (24%) w drugiej piersi. Współczynnik występowania raka w piersi ipsilateralnej i kontrlateralnej dla atypowej zrazikowej hiperplazji, bez innych atypowych zmian, wyniósł 17/5. Dla 6 kobiet, u których występowała atypowa hiperplazja zrazikowa oraz przewodowa, współczynnik ten wyniósł 1/1.

Wnioski. Ryzyko rozwoju inwazyjnego raka piersi u kobiet z atypową hiperplazją zrazikową jest trzykrotnie częstsze w piersi, w której stwierdzono te zmiany, w porównaniu do strony przeciwnej. Wyniki pracy wskazują, że atypową hiperplazję zrazikową należy traktować jako zmianę przednowotworową, stanowiącą czynnik ryzyka zarówno wzrostu guza, jak i systemowego ryzyka dla obu piersi.

Comparison of intermittent and continuous palliative chemotherapy for advanced colorectal cancer: a multicentre randomised trial

TS Maughan, RD James, Kerr DJ i wsp.
Lancet 2003; 361: 457-64

Czas trwania chemioterapii u chorych na zaawansowanego raka jelita grubego nie jest jednoznacznie określony i postępowanie w tym zakresie różni się pomiędzy lekarzami w Wielkiej Brytanii. Celem pracy było porównanie skuteczności chemioterapii ciągłej z przerywaną w tej grupie chorych.

Metody. Chorzy, u których, po 12 tygodniach leczenia 5FU z leukoworyną wg schematu deGramont i Lokich lub raltitrexedem, uzyskano pod wpływem leczenia odpowiedź lub stabilizację, byli losowo przydzielani do kontynuacji leczenia, aż do wystąpienia progresji lub do obserwacji i wznowienia tej samej chemioterapii w chwili wystąpienia progresji.

Wyniki. Do badania włączono 354 chorych leczonych w 42 ośrodkach w Wielkiej Brytanii (178 do chemioterapii ciągłej, 176 do chemioterapii przerywanej). W chwili włączenia do badania u 41% chorych stwierdzano częściową lub całkowitą odpowiedź na leczenie, a u 59% – stabilizację choroby. Zaledwie 66 chorych (37%) otrzymujących leczenie przerywane, rozpoczęło powtórny chemioterapię zgodnie z założeniami badania (mediana przerwy 130 dni od zakończenia leczenia pierwszego rzutu). Mediana czasu trwania leczenia po jego powtórny rozpoczęciu wyniosła 84 dni. Chorzy w grupie leczonej w sposób ciągły otrzymywali chemioterapię przez dodatkowy okres o medianie 92 dni. W obu ramionach badania podobna liczba chorych otrzymała chemioterapię drugiego rzutu. W grupie chorych leczonych w sposób przerywany, stwierdzano znamienne mniej działań niepożądanych i poważnych działań niepożądanych, w porównaniu z chorymi leczonymi w sposób ciągły. Nie stwierdzono znamiennej różnicy w czasie przeżycia pomiędzy obiema grupami (współczynnik ryzyka 0,87 na korzyść leczenia przerywanego, 95% przedział ufności 0,69-1,09; $p=0,23$).

Wnioski. Wyniki badania wskazują na brak korzyści z kontynuowania chemioterapii aż do wystąpienia progresji choroby. Wskazują one, że zakończenie chemioterapii po 12 tygodniach i ponowne jej rozpoczęcie w chwili progresji choroby, jest bezpiecznym postępowaniem u chorych na zaawansowanego raka jelita grubego, którzy odpowiedzieli na chemioterapię.

Cyclin E and survival in patients with breast cancer

Keyomarsi K, Tucker SL, Buchholz TA i wsp.
New Engl J Med 2002; 347: 1566-75.

Cyklina E, która jest regulatorem cyklu komórkowego, może mieć wpływ na funkcjonowanie komórek raka piersi. Badano, czy poziom cykliny E w komórkach nowotworu wpływa na czas przeżycia chorych na raka piersi. **Metody.** Za pomocą metody *Western blot* określono stężenie cykliny E, cykliny D1, cykliny D3 oraz onkogenu *HER-2/neu* w komórkach guzów 395 chorych na raka piersi. Mierzono zawartość cykliny niskocząsteczkowej o pełnej długości oraz całkowitej cykliny E. Określono również immunohistochemicznie występowanie cykliny E w 256 guzach. Poszukiwano związku tych wskaźników z czasem przeżycia związanym z chorobą nowotworową oraz całkowitym czasem przeżycia.

Wyniki. Mediana czasu obserwacji wynosiła 6,4 lat. Wysoki poziom drobnocząsteczkowego typu cykliny E, stwierdzany za pomocą metody *Western blot*, miał silny związek z czasem przeżycia związanym z chorobą nowotworową, niezależnie od występowania przerzutów do pachowych węzłów chłonnych ($p<0,001$). Spośród 114 chorych w pierwszym stopniu zaawansowania klinicznego żadna ze 102 chorych, u których stwierdzono niski poziom cykliny E, nie zmarła z powodu raka piersi w ciągu pięciu lat od rozpoznania, zaś wszystkie chore (12) z wysokim poziomem cykliny E zmarły w tym okresie na raka piersi w przeciągu tego okresu. W analizie wieloczynnikowej wysokie poziomy całkowitej oraz drobnocząsteczkowej cykliny E miały silny związek ze złym rokowaniem. Współczynnik ryzyka zgonu z powodu raka piersi dla chorych z wysokim poziomem całkowitej cykliny E, w porównaniu z chorymi o niskim poziomie, wyniósł 13,3. Jest on około osiem razy wyższy niż inne niezależne kliniczne lub patologiczne czynniki ryzyka.

Wnioski. Poziom całkowitej i drobnocząsteczkowej cykliny E, oznaczany metodą *Western blot*, ma silny związek z czasem przeżycia chorych na raka piersi.

Does delay in starting treatment affect the outcomes of radiotherapy? A systematic review

Huang J, Barbera L, Brouwers M i wsp.
J Clin Oncol 2003; 21: 555-563.

Celem badania było podsumowanie stanu wiedzy na temat związku pomiędzy czasem do rozpoczęcia radioterapii, a jej skutecznością.

Metody. Przeprowadzono systematyczny przegląd światowego piśmiennictwa, dotyczącego związku pomiędzy czasem do rozpoczęcia radioterapii, a prawdopodobieństwem miejscowego wyleczenia nowotworu, występowania przerzutów i/lub czasu przeżycia.

Wyniki. Minimalne kryteria poprawności metodologicznej spełniało 46 badań, do których włączono łącznie 15.762 chorych. Większość (42) stanowiły retrospektywne badania obserwacyjne. W 39 badaniach podano odsetki nawrotów miejscowych, w 21 – występowanie przerzutów odległych, a w 19 – czas przeżycia. Związek pomiędzy czasem do rozpoczęcia radioterapii a jej wynikiem badany był w różnych lokalizacjach nowotworu, najczęściej jednak w raku piersi (21 badań) oraz rakach rejonu głowy i szyi (12 badań). Zbiorcza analiza wykazała, że 5-letnie odsetki wznów miejscowych były znamienne wyższe u chorych na raka piersi, u których czas pomiędzy leczeniem operacyjnym, a rozpoczęciem radioterapii był dłuższy niż 8 tygodni (współczynnik ryzyka 1,62, 95% przedział ufności 1,21-2,16). Odsetek wznów miejscowych w nowotworach rejonu głowy i szyi był znamienne wyższy u chorych, u których odstęp pomiędzy leczeniem operacyjnym a rozpoczęciem radioterapii uzupełniającej był dłuższy niż 6 tygodni, w porównaniu z chorymi, u których napromienianie rozpoczęto wcześniej (współczynnik ryzyka 2,89; 95% przedział ufności 1,6-5,21). Znalezione mało dowodów wskazujących na wpływ opóźnienia radioterapii na występowanie przerzutów odległych i długotrwałe przeżycie w jakiegokolwiek sytuacji klinicznej.

Wnioski. Opóźnienie rozpoczęcia radioterapii jest znamienne związane z obniżeniem prawdopodobieństwa miejscowego wyleczenia u chorych na raka piersi i raki rejonu głowy i szyi. Radioterapia powinna być rozpoczęta możliwie szybko.

Epidemiological classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer

Munoz N, Bosh FX, de Sanjose S i wsp.
N Engl J Med 2003; 348: 518-27.

Zakażenie ludzkim wirusem brodawczaka (ang. *human papilloma virus* – HPV) stanowi główną przyczynę raka szyjki macicy. Nie jest jednak dokładnie poznany związek poszczególnych typów HPV z ryzykiem zachorowania na ten nowotwór.

Metody. Zebrano dane z 11 badań przeprowadzonych w 9 krajach, do których włączono 1918 chorych z histopatologicznie potwierdzonym płaskonabłonkowym rakiem szyjki macicy oraz 1928 zdrowych kobiet, stanowiących grupę kontrolną. Zastosowano wspólny protokół i kwestionariusz badania. Informacja o czynnikach ryzyka była zbierana w bezpośrednich rozmowach. Pobierano komórki z szyjki macicy dla stwierdzenia obecności HPV i jego typowania za pomocą łańcuchowej reakcji polimerazy w centralnym laboratorium (przy użyciu starterów MY09/MY11 oraz GP5+/6+).

Wyniki. Obecność DNA HPV stwierdzono u 1739 spośród 1918 chorych na raka szyjki macicy (90,7%) oraz u 259 spośród 1928 zdrowych kobiet (13,4%). Przy użyciu startera GP5+/6+, DNA HPV stwierdzono u 96,6% chorych i u 15,6% zdrowych kobiet. Najczęściej występującymi typami HPV były (w malejącej częstości): 16, 18, 45,

31, 33, 52, 58 i 35. W grupie zdrowych kobiet, stanowiących kontrolę, najczęściej występowały zakażenia typami: 16, 18, 45, 31, 6, 58, 35 i 33. W badaniach z wykorzystaniem startera GP5+/6+ zbiorczy współczynnik ryzyka dla któregośkolwiek typu HPV wynosił 158,2 (95% przedział ufności 113,4-220,6). Różnica współczynnika ryzyka pomiędzy najczęściej i najrzadziej występującymi typami HPV wynosiła ponad 45. Piętnaście typów HPV sklasyfikowano jako związane z wysokim ryzykiem (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73 i 82), trzy z prawdopodobnie wysokim ryzykiem (26, 53 i 66), a dwanaście – z niskim ryzykiem (6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 70, 72, 81 oraz CP6108). Stwierdzono dużą zgodność pomiędzy klasyfikacją epidemiologiczną a grupowaniem filogenetycznym.

Wnioski. Poza typami HPV 16 i 18, typy 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73 i 82 powinny być uważane za rakotwórcze lub za typy wysokiego ryzyka, zaś typy 26, 53 i 66 za potencjalnie rakotwórcze.

International Collaborative Ovarian Neoplasm Trial 1 and Adjuvant ChemoTherapy in Ovarian Neoplasm Trial: two parallel randomized phase III trials of adjuvant chemotherapy in patients with early-stage ovarian carcinoma

ICON1, EORTC-ACTION Collaborators
J Natl Canc Inst 2003; 95: 105-12.

Uzupełniająca chemioterapia u chorych na wczesną postać raka jajnika była stosowana w celu wydłużenia czasu przeżycia, jednak wszystkie przeprowadzone dotychczas randomizowane badania kliniczne były zbyt małe, aby wiarygodnie ocenić skuteczność tego leczenia.

Metody. Wykonano zaplanowaną wcześniej łączną analizę dwóch, przeprowadzonych równolegle, randomizowanych badań klinicznych (ICON1 i ACTION), porównujących u chorych na wczesną postać raka jajnika uzupełniającą chemioterapię, zawierającą pochodne platyny, z obserwacją po zabiegu operacyjnym. Od listopada 1990 r. do stycznia 2000 r., 925 chorych na wczesną postać raka jajnika po zabiegu operacyjnym (477 w badaniu ICON1 oraz 448 w badaniu ACTION) przydzielono losowo do chemioterapii zawierającej pochodne platyny (n=465) lub do obserwacji (n=460). Całkowity czas przeżycia oraz czas do wznowy w zależności od zastosowanego leczenia oceniano przy użyciu metody Kaplana-Meiera. Przeprowadzono analizę podgrup pod względem wieku przed rozpoczęciem leczenia, stopnia zaawansowania nowotworu, jego typu histologicznego i stopnia zróżnicowania. Różnice we względnej skuteczności zastosowanego leczenia oceniano przy użyciu testu chi kwadrat dla interakcji oraz testu chi kwadrat dla trendu. Stosowano dwustronne testy statystyczne.

Wyniki. Po okresie obserwacji o medianie 4 lat 245 chorych zmarło lub wystąpiła u nich wznowa (ICON1: 133, ACTION: 112). 5 lat przeżyło 82% chorych w ramieniu z chemioterapią oraz 74% w ramieniu, w którym zastosowano wyłącznie obserwację (różnica 8%, 95% przedział ufności 2-12%; współczynnik ryzyka 0,67, 95% przedział ufności, 0,50-0,90, $p=0,008$). 5-letni czas przeżycia wolnego od wznowy był również dłuższy w grupie chorych poddanych chemioterapii, w porównaniu do obserwacji (odpowiednio 76% i 65%, różnica 11%, 95% przedział ufności, 5-16%; współczynnik ryzyka 0,64, 95% przedział ufności, 0,50-0,82, $p=0,001$). Analiza w podgrupach nie wykazała wyraźnie odmiennego wpływu chemioterapii na czas przeżycia w żadnej z badanych kategorii danych.

Wnioski. Zastosowanie uzupełniającej chemioterapii, zawierającej pochodne platyny, wydłuża całkowity czas przeżycia oraz czas wolny od wznowy u chorych na wczesną postać raka jajnika (określoną na podstawie kryteriów włączenia do badań ICON1 i ACTION).

Intrahepatic arterial versus intravenous fluorouracil and folinic acid for colorectal cancer liver metastases: a multicentre randomised trial

Kerr DJ, AcArdle CS, Ledermann J i wsp.
Lancet 2003; 361: 368-73.

Wątroba jest najczęstszym miejscem przerzutów raka jelita grubego, stanowiącego drugą przyczynę zgonów z powodu nowotworu w Europie. Przeprowadzono randomizowane badanie kliniczne, porównujące, u chorych na gruczolakoraka jelita grubego z przerzutami ograniczonymi do wątroby, dotętniczą chemioterapię wątrobową (IHA – *intrahepatic arterial*) z zastosowaniem fluorouracylu i kwasu folinowego z dożylną chemioterapią wg schematu de Gramonta.

Metody. 290 chorych z 16 ośrodków przydzielono losowo do dożylnej chemioterapii (kwas folinowy 200 mg/m², fluorouracyl 400 mg/m² w krótkotrwałym, a następnie w 22-godzinym wlewie 600 mg/m² w dniu 1 i 2, powtarzane co 14 dni) lub do IHA w dawce powodującej porównywalną toksyczność (kwas folinowy 200 mg/m², fluorouracyl 400 mg/m² podawany w ciągu 15 minut, a następnie w 22-godzinym wlewie 1600 mg/m² w dniu 1 i 2, powtarzane co 14 dni). Podstawowym wskaźnikiem oceny porównawczej był czas przeżycia. Analizę przeprowadzono zgodnie z intencją leczenia.

Wyniki. 50 chorych (37%) przydzielonych do leczenia IHA nie rozpoczęło leczenia, a u kolejnych 39 (29%) leczenie przerwano przed podaniem 6 cykli, ze względu na problemy związane z cewnikiem. Mediana podanych cykli chemioterapii wyniosła dwa (0-6) u chorych leczonych IHA oraz 8,5 (6-12) u chorych otrzymujących leki dożylnie. 45 chorych (51%) przydzielonych do leczenia IHA,

u których nie rozpoczęto IHA lub nie podano 6 cykli, otrzymało leczenie dożylnie. W obu grupach toksyczność w stopniu 3 i 4 występowała rzadko. Mediana czasu przeżycia wyniosła 14,7 miesięcy dla grupy leczonej IHA oraz 14,8 miesięcy dla chorych otrzymujących dożylną chemioterapię (współczynnik ryzyka 1,04; 95% przedział ufności 0,80-1,33; test log-rank $p=0,79$). Nie stwierdzono również statystycznie istotnej różnicy w czasie do progresji choroby.

Wnioski. Wyniki nie wykazały wydłużenia czasu przeżycia oraz czasu do progresji choroby u chorych leczonych IHA. Ta forma leczenia powinna być stosowana wyłącznie w badaniach klinicznych.

Intratumoral T cells, recurrence, and survival in epithelial ovarian cancer

Zhang L, Conejo-Garcia JR, Katsaros D i wsp.
N Engl J Med 2003; 348: 203-13

Znany jest fakt występowania nacieków z komórek T w raku jajnika, aczkolwiek nie określono wpływu tego zjawiska na rokowanie.

Metody. Aby ocenić wpływ obecności i rozmieszczenia nacieków z limfocytów T w guzie na wyniki leczenia, przeprowadzono analizę immunohistochemiczną 186 zamrożonych próbek guzów, pobranych od chorych na zaawansowanego raka jajnika. W niektórych próbkach przeprowadzono badania molekularne – łańcuchową reakcję polimerazy w czasie rzeczywistym (*real time PCR*).

Wyniki. Naciekający guz limfocyty T CD3+ wykryto w 102 spośród 186 guzów (54,8%), ich obecności nie stwierdzono w 72 guzach (38,7%), natomiast w pozostałych 12 guzach (6,5%) ocena była niemożliwa. Stwierdzono znamienne różnice w czasie przeżycia do progresji choroby oraz w całkowitym czasie przeżycia, w zależności od występowania nacieków limfocytów T w guzie ($p<0,001$ dla obu wskaźników). Odsetek 5-letnich przeżyć wyniósł 38% w grupie chorych, u których stwierdzano w guzie nacieki z limfocytów T i 4,5% wśród chorych, u których nie stwierdzono tych nacieków. Różnicę tę zaobserwowano również wśród 74 chorych, u których, po zabiegu cytoredukcyjnym i chemioterapii zawierającej związki platyny, uzyskano całkowitą remisję: odsetek 5-letnich przeżyć wyniósł 73,9% w grupie chorych z naciekami limfocytów T w guzie i 11,9% wśród chorych, u których nacieków tych nie stwierdzono. W analizie wieloczynnikowej obecność nacieków limfocytów T w guzie była niezależnym czynnikiem, związanym z dłuższym czasem do nawrotu choroby i dłuższym czasem przeżycia oraz ze wzmożoną ekspresją interferonu- γ , interleukiny-2 i chemokin o powinowactwie do limfocytów w guzie. Brak nacieków limfocytów T w guzie wiązał się z podwyższonym poziomem naczyniowego śródbłonkowego czynnika wzrostu (VEGF).

Wnioski. Obecność nacieków limfocytów T w guzie u chorych na zaawansowanego raka jajnika wiąże się z lepszym rokowaniem.

Overview of the main outcomes in breast-cancer prevention trials

Cuzick J, Powles T, Veronesi U i wsp.

Lancet 2003; 361: 296-300

W pracy dokonano aktualizacji i powtórnej oceny wcześniejszych wyników badań, oceniających rolę tamoksyfenu i raloksyfenu w zapobieganiu rakowi piersi.

Metody. Przeprowadzono analizę danych z pięciu badań klinicznych, porównujących działanie tamoksyfenu i raloksyfenu, w porównaniu z placebo w profilaktyce raka piersi. Dane dotyczące częstości występowania raka w drugiej piersi oraz występowania powikłań leczenia uzyskano z badań, w których chore otrzymywały w leczeniu uzupełniającym tamoksyfen lub były poddane obserwacji.

Wyniki. W badaniach oceniających profilaktyczne działanie tamoksyfenu stwierdzono zmniejszenie częstości występowania raka piersi o 38% (95% przedział ufności 28-46; $p < 0,0001$). Nie wykazano żadnego wpływu leczenia w odniesieniu do raków piersi bez receptorów estrogenowych (współczynnik ryzyka 1,22 [0,89-1,67]; $p = 0,21$), natomiast częstość występowania nowotworów z obecnością receptorów estrogenowych, w badaniach oceniających profilaktyczną rolę tamoksyfenu, zmniejszyła się o 48% (36-58; $p < 0,0001$). Wiek badanych nie miał wpływu na obserwowany efekt. Częstość występowania raka trzonu macicy była wyższa we wszystkich badaniach oceniających rolę tamoksyfenu w profilaktyce raka piersi (ryzyko względne 2,4 [1,5-4,0]; $p = 0,0005$) oraz w badaniach, w których tamoksyfen podawano w ramach leczenia uzupełniającego (ryzyko względne 3,4 [1,8-6,4]; $p = 0,0002$). Działania tego nie zaobserwowano do tej pory wśród kobiet otrzymujących raloksyfen. Incydenty choroby zakrzepowo-zatorowej występowały częściej, zarówno wśród kobiet otrzymujących tamoksyfen (ryzyko względne w badaniach profilaktycznych 1,9 [1,4-2,6]; $p < 0,0001$), jak i raloksyfen. Ogółem nie stwierdzono wpływu na umieralność niezwiązaną z rakiem piersi. Wśród kobiet otrzymujących leki częściej występowały jedynie zgony z powodu zatorowości płucnej (6 vs 2).

Wnioski. Istnieją obecnie dowody, że tamoksyfen zmniejsza ryzyko zachorowania na raka piersi z obecnością receptorów estrogenowych. Istnieje potrzeba znalezienia sposobu zapobiegania nowotworom receptorowym oraz ograniczenia działań niepożądanych tamoksyfenu. Należy ocenić rolę nowych leków, takich jak raloksyfen i inhibitory aromatazy. Obecnie nie można jeszcze zalecić tamoksyfenu jako środka stosowanego w profilaktyce raka piersi (poza być może kobietami o bardzo wysokim ryzyku zachorowania na raka piersi i niskim ryzyku wystąpienia powikłań). Dalsza obserwacja kobiet, biorących udział w badaniach klinicznych, pozwoli być może wyłonić grupę zdrowych kobiet o wysokim ryzyku zachorowania na raka piersi, u których stosunek ryzyka wystąpienia powikłań do korzyści będzie wystarczająco korzystny.

Placebo effects in oncology

Chvetzoff G, Tannock I.

J Natl Cancer Ins, 2003; 95: 19-29

Uprzednio prowadzone badania sugerowały, że podawanie placebo może korzystnie wpływać na wiele zaburzeń i objawów związanych z chorobą nowotworową. Niestety, metodologia stosowana do uzyskiwania i interpretacji danych nie była idealna, ponieważ badania nie były podwójnie ślepe, a ich cele nie były odpowiednio sprecyzowane. Celem niniejszego badania było określenie prawdopodobieństwa uzyskania zmniejszenia dolegliwości, poprawy jakości życia oraz odpowiedzi na leczenie u chorych otrzymujących placebo w randomizowanych badaniach klinicznych. Postawiono hipotezę, że podawanie placebo pozwala uzyskać zmniejszenie dolegliwości oraz poprawę jakości życia, natomiast nie wpływa na odpowiedź guza na leczenie.

Metody. Przeprowadzono przegląd randomizowanych kontrolowanych badań klinicznych, w których chorzy w jednym z ramion otrzymywali placebo (37 badań) lub objęci byli opieką paliatywną (*best supportive care*, 10 badań).

Wyniki. W badaniach oceniających odsetek odpowiedzi na leczenie wśród chorych otrzymujących placebo, zmniejszenie bólu stwierdzono w dwóch spośród sześciu badań, a poprawę apetytu w jednym z siedmiu badań. Nie obserwowano wzrostu masy ciała (6 badań), poprawy jakości życia (w ocenie chorego, 10 badań), ani poprawy stanu sprawności w ocenie lekarza (9 badań). W poszczególnych badaniach, oceniających efekt placebo, zmniejszenie nasilenia bólu lub zmniejszenie zapotrzebowania na środki przeciwbólowe wykazano u 0-21% chorych, poprawę apetytu u 8-27%, wzrost masy ciała u 7-17% i poprawę stanu sprawności u 6-14%. Jakość życia chorych nie była oceniana w żadnym z badań. Odpowiedź guza na leczenie wg kryteriów WHO stwierdzono u 10 (2,7%) spośród 375 chorych (7 badań). Odpowiedź na leczenie, ocenianą za pomocą poziomu markera w surowicy krwi, stwierdzono u 1 (1,7%) spośród 60 chorych (2 badania). Prawdopodobieństwo uzyskania zmniejszenia dolegliwości u chorych otrzymujących najlepsze leczenie objawowe (*best supportive care*) było podobne, jak u chorych otrzymujących placebo, aczkolwiek nie stwierdzano ani jednego przypadku zmniejszenia bólu i tylko jeden przypadek spośród 191 chorych (5 badań) odpowiedzi guza na leczenie.

Wnioski. W randomizowanych, podwójnie ślepych, badaniach klinicznych, z zastosowaniem placebo w grupie kontrolnej, w których wyeliminowano czynniki mogące wpływać na zafałszowanie wyników, podawanie placebo pozwalało w niektórych przypadkach uzyskać zmniejszenie dolegliwości, takich jak ból czy brak apetytu, ale rzadko wywoływało odpowiedź guza na leczenie. Uzyskanie istotnego zmniejszenia dolegliwości i poprawy jakości życia za pomocą placebo jest mało prawdopodobne.

Randomized comparison of ABVD and MOPP/ABV hybrid for the treatment of advanced Hodgkin's disease: report of an intergroup trial

Diggan DB, Petroni GR, Johnson JL i wsp.

J Clin Oncol 2003; 21: 607-14

Cel. Skuteczność doksorubicyny, bleomycyny, winblastyny i dakarbazyny (ABVD) oraz mechloreتامiny, winkrystyny, prokarbazyny, prednizonu, doksorubicyny, bleomycyny i winblastyny (MOPP/ABV) w leczeniu ziarnicy złośliwej została potwierdzona w wielu badaniach. Celem niniejszego badania jest porównanie tych schematów w pierwszorazowym leczeniu ziarnicy złośliwej.

Materiał i metody. 856 dorosłych chorych na zaawansowaną postać ziarnicy złośliwej przydzielono losowo do leczenia schematem ABVD lub MOPP/ABV. Oceniano czas wolny od wznowy oraz całkowity czas przeżycia, występowanie wczesnych powikłań zagrażających życiu oraz poważnych powikłań późnych, takich jak kardiomiopatia, uszkodzenie płuc, zespoły mielodysplastyczne (MDS) oraz nowotwory wtórne.

Wyniki. Odsetek całkowitych remisji (76% i 80%, $p=0,16$), 5-letni czas przeżycia wolnego od wznowy (63% i 66%, $p=0,42$) oraz 5-letni całkowity czas przeżycia (82% i 81%, $p=0,82$) były podobne odpowiednio dla ABVD i MOPP/ABV. Klinicznie istotne wczesne objawy niepożądane ze strony płuc i układu krwiotwórczego były częstsze dla schematu MOPP/ABV (odpowiednio $p=0,060$ oraz $p=0,001$). Nie było różnic w toksyczności kardiologicznej. Odnotowano 24 zgony związane z leczeniem: zmarło 9 chorych leczonych wg schematu ABVD oraz 15 – leczonych wg schematu MOPP/ABV ($p=0,057$). Stwierdzono 18 wtórnych nowotworów po leczeniu wg schematu ABVD oraz 28 – po leczeniu MOPP/ABV ($p=0,13$). U 13 chorych rozwinął się zespół mielodysplastyczny lub ostra białaczka, z których 11 było leczonych MOPP/ABV, a dwóch najpierw otrzymało ABVD, a następnie schemat zawierający MOPP i napromienianie ($p=0,011$).

Wnioski. ABVD oraz hybryda MOPP/ABV są skuteczne w leczeniu ziarnicy złośliwej. Schematowi MOPP/ABV częściej towarzyszą wczesne powikłania, zespół mielodysplastyczny i białaczki. Schemat ABVD powinien być uważany za standard w leczeniu ziarnicy złośliwej.

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