

Journal Club

Canadian National Breast Screening Study-2: 13- years results of a randomized trial in women aged 50-59 years

Miller AB, To T, Baines CJ, Wall C

J Natl Cancer Inst 2000; 92: 1490-1499

Udowodniono, że zastosowanie mammografii jako badania przesiewowego w kierunku raka piersi w grupie kobiet powyżej 50. roku życia prowadzi do zmniejszenia umieralności spowodowanej tym nowotworem. Jednak wciąż nie wiadomo, w jakim stopniu wykonywanie mammografii obniża umieralność w grupie chorych, u których przeprowadza się również badanie palpacyjne piersi. Przeprowadzono badanie porównujące pod względem umieralności grupę chorych poddawanych raz w roku mammografii i badaniu fizykalnemu z grupą chorych badanych wyłącznie fizykalnie. Wszystkie kobiety biorące udział w badaniu nauczono techniki samobadania piersi.

Metody. Od stycznia 1980 r. do marca 1985 39405 kobiet w wieku od 50 do 59 lat przydzielono losowo do jednej z badanych grup. Losy osób biorących udział w badaniu śledzono przy pomocy Kanadyjskiego Narodowego Rejestru Nowotworów i Narodowego Rejestru Zgonów do 31 grudnia 1993 roku. Kobiety, które zachorowały na raka piersi były kontrolowane do 30 czerwca 1996 roku.

Wynik. W obu grupach rozkład cech demograficznych i ryzyka wystąpienia raka piersi był podobny. W pierwszym corocznym badaniu 21% guzów wykrytych wyłącznie mammograficznie miało średnicę powyżej 20 milimetrów (w grupie badanej mammograficznie i palpacyjnie), w porównaniu z 46% stwierdzonymi palpacyjnie w tej samej grupie, oraz 56% w grupie chorych badanych wyłącznie fizykalnie. W badaniach wykonanych po 2-5 latach odsetki te wynosiły odpowiednio: 10%, 42% i 50%. W wyniku badań przesiewowych wykryto 267 inwazyjnych raków piersi wśród kobiet badanych mammograficznie i palpacyjnie w porównaniu ze 148 nowotworami wykrytymi w grupie badanej wyłącznie fizykalnie. Do 31 grudnia 1993 roku w grupie pierwszej stwierdzono 622 inwazyjne nowotwory piersi i 71 raków *in situ*, a w grupie drugiej – odpowiednio 610 i 16. Po 13 latach obserwacji w obu grupach odnotowano odpowiednio 107 i 105 zgonów z powodu raka piersi oraz iloraz skumulowanego prawdopodobieństwa zgonu 1,02 (95% przedział ufności: 0,78-1,33). **Wnioski.** W grupie chorych pomiędzy 50. a 59. rokiem życia wykonywanie mammografii raz w roku w uzupełnieniu badania przedmiotowego nie ma wpływu na umieralność z powodu raka piersi.

Long-term results of a randomized trial comparing breast-conserving therapy with mastectomy: European Organization for Research and Treatment of Cancer 10801 trial

Van Dongen JA, Voogd AC, Fentiman IS i wsp.

J Natl Cancer Inst 2000; 92:1143-50

Wstęp. Leczenie oszczędzające (BCT) jest uznane za tak samo skuteczne, jak amputacja piersi, w przypadku guzów o średnicy 2 cm lub mniejszych. Dla chorych z guzami o średnicy ponad 2 cm, odległe wyniki tego leczenia nie są dobrze poznane. W okresie od maja 1980 r. do maja 1986 r., Europejska Organizacja do Badań nad Leczeniem Raka (EORTC) przeprowadziła randomizowane, wielośrodkowe badanie kliniczne, porównujące skuteczność leczenia oszczędzającego z amputacją piersi u chorych na raka piersi o średnicy do 5 cm. W obecnej analizie porównano obie metody leczenia pod względem czasu przeżycia całkowitego, przeżycia do wystąpienia rozsiewu oraz przeżycia do wystąpienia nawrotu miejscowo-regionalnego.

Metody. Spośród 868 chorych spełniających kryteria włączenia do badania i losowo przydzielonych do leczenia oszczędzającego lub zmodyfikowanej radykalnej mastektomii, u 80% średnica guza wynosiła 2,1-5 cm. Leczenie oszczędzające polegało na wycięciu guza z 1 cm marginesem zdrowej tkanki, dokładnego wycięcia węzłów chłonnych pachowych oraz napromienianiu na obszar piersi z dodatkiem na obszar łoża po usunięciu guza. Mediana okresu obserwacji wynosiła 13,4 lat. Wszystkie wartości p pochodzą z testów obustronnych.

Wyniki. Po 10 latach nie stwierdzono różnic pomiędzy grupami w czasie przeżycia całkowitego (66% w grupie chorych poddanych amputacji i 65% w grupie chorych leczonych za pomocą BCT; $p=0,11$) oraz w czasie wolnym od przerzutów odległych (66% w grupie chorych poddanych amputacji i 61% w grupie chorych leczonych za pomocą BCT; $p=0,24$). Odsetek nawrotów miejscowo-regionalnych (poprzedzających rozsiew lub występujących w momencie jego rozpoznania) po 10 latach różnił się znamienne (12% w grupie chorych poddanych mastektomii i 20% w grupie leczonych za pomocą BCT, $p=0,01$). **Wnioski.** Przeżycie chorych na raka piersi, spośród których większość była w II stopniu zaawansowania klinicznego, nie różni się w grupie chorych poddanych mastektomii w porównaniu z grupą leczoną sposobem oszczędzającym.

Accuracy of the extent of axillary nodal positivity related to primary tumor size, number of involved nodes, and number of nodes examined

Iyer RV, Hanlon A, Fowble B i wsp.

Int J Radiat Oncol Biol Phys 2000; 47: 1177–1183

Ce l. Ocena najmniejszej liczby pachowych węzłów chłonnych niezbędnej do określenia, czy zawierają one przerzuty, była przedmiotem wielu badań. Jednak w niewielu badaniach określano liczbę węzłów chłonnych, konieczną do określenia rozległości zajęcia pachowego splotu chłonnego. Celem obecnego badania jest ocena, czy wśród chorych z 1–3 dodatkimi węzłami chłonnymi, liczba opisanych jako dodatnie węzłów chłonnych, odpowiada liczbie węzłów rzeczywiście zajętych. W pracy oceniono również prawdopodobieństwo wystąpienia przerzutów do 4 lub więcej pachowych węzłów chłonnych, w zależności od wielkości guza pierwotnego i liczby zbadanych węzłów chłonnych. **Materiały i metody.** W latach 1979–1998, u 1652 kobiet na raka piersi w I i II stopniu zaawansowania klinicznego wykonano wycięcie ponad 10 pachowych węzłów chłonnych jako część leczenia oszczędzającego. Średnia liczba i mediana znalezionych w trakcie zabiegu węzłów chłonnych wynosiła odpowiednio 19 i 17 (zasięg: 11–75). Mediana wieku w analizowanej grupie wynosiła 55 lat. Stopień zaawansowania T1 stwierdzono u 1155 chorych, a T2 – u 497 chorych. Spośród 459 chorych z zajęciem pachowych węzłów chłonnych, u 72% stwierdzono zajęcie 1–3 węzłów chłonnych, u 18% – zajęcie 4–9 węzłów chłonnych i u 10% – zajęcie 10 i więcej węzłów chłonnych. Przy użyciu modelu rozkładu hipergeometrycznego i zasady Bayes’a, stworzono model matematyczny, uwzględniający wielkość guza pierwotnego i liczbę zbadanych węzłów chłonnych. Model ten został wykorzystany do oceny dokładności określenia liczby dodatnich węzłów chłonnych i prawdopodobieństwa zajęcia 4 lub więcej węzłów w zależności od różnych kombinacji analizowanych czynników.

Wyniki. Dla chorych z guzem T1 i zajęciem 1, 2 lub 3 węzłów chłonnych, najmniejsza liczba węzłów niezbędna do określenia stanu węzłów chłonnych z 90% dokładnością wynosiła odpowiednio 19, 20 i 20. Dla chorych z guzem T2 i zajęciem 1, 2 lub 3 węzłów chłonnych, wymagane jest zbadanie co najmniej 20 węzłów chłonnych. Prawdopodobieństwo zajęcia 4 lub więcej węzłów chłonnych wzrasta dla większych guzów i mniejszej liczby zbadanych węzłów chłonnych. Dla 10% lub mniejszego prawdopodobieństwa rzeczywistego zajęcia 4 lub więcej węzłów chłonnych, chora w stopniu zaawansowania T1 i 1, 2 lub 3 stwierdzonymi dodatkimi węzłami chłonnymi wymaga wycięcia odpowiednio 8, 15 i 20 węzłów. Dla guzów T2 i 1, 2 lub 3 stwierdzonych dodatkich węzłów chłonnych, odpowiednie liczby wyciętych węzłów chłonnych wynoszą 10, 16 i 20.

Wniosek. Dokładna ocena liczby zajętych węzłów chłonnych zależy od liczby stwierdzonych dodatnich wę-

złów, wielkości guza i liczby zbadanych węzłów chłonnych. Niedoszacowanie liczby rzeczywiście zajętych węzłów chłonnych może spowodować błędne określenie ryzyka nawrotu miejscowo-regionalnego, nawrotu odległego i zgonu oraz może wpłynąć niekorzystnie na podejmowane decyzje terapeutyczne. Przedstawiony model powinien pomóc lekarzom w ocenie dokładności liczby rzeczywiście zajętych węzłów chłonnych pachowych w grupie chorych ze stwierdzonym zajęciem 1–3 węzłów.

Combined treatment with buserelin and tamoxifen in premenopausal metastatic breast cancer: a randomized study

Klijn JGM, Beex LVAM, Mauriac L i wsp.

J Natl Cancer Inst 2000; 92: 903–11

Wstę p. Ablacja chirurgiczna lub farmakologiczna oraz leczenie antyestrogenowe tamoksyfenem są powszechnie stosowanymi metodami hormonoterapii raka piersi. Leczenie tamoksyfenem powoduje jednak wzrost poziomu estradiolu w surowicy, a długotrwały wpływ tego zjawiska na organizm pozostaje nieznany. Przedmiotem obecnego badania była ocena przeciwnowotworowego wpływu jednoczesnej blokady estrogenowej za pomocą agonisty hormonu uwalniającego LH – busereliny oraz blokady na poziomie receptora za pomocą tamoksyfenu.

Metody. W latach 1988–1995 przeprowadzono prospektywne, trójramienne, randomizowane badanie kliniczne, w którym 161 chorych na zaawansowanego raka piersi w wieku przedmenopauzalnym zostało losowo przydzielonych do leczenia busereliną, tamoksyfenem, lub za pomocą obu leków. Do badania nie kwalifikowano chorych z ujemnym receptorem estrogenowym i progesteronowym lub u których okres wolny od nawrotu choroby był mniejszy od 2 lat, a stan receptorów był nieznany. Mediana okresu obserwacji wynosiła 7,3 lat. W tym czasie 76% chorych zmarło, przyczyną wszystkich zgonów był rak piersi. Charakterystyka chorych i guzów była podobna w badanych grupach. Wszystkie wartości p pochodzą z testów obustronnych.

Wyniki. Jednoczesne leczenie busereliną i tamoksyfenem okazało się korzystniejsze w porównaniu z leczeniem wyłącznie busereliną lub wyłącznie tamoksyfenem pod względem odsetka obiektywnych odpowiedzi (odpowiednio: 48%, 34% i 28%, w grupie chorych, u których ocena odpowiedzi była możliwa; $p=0,11$ [test chi-kwadrat], mediany czasu wolnego od progresji (9,7 miesiący, 6,3 miesiący i 5,6 miesiący; $p=0,03$) i mediany czasu przeżycia całkowitego (3,7 lat, 2,5 roku, 2,7 lat; $p=0,01$). Aktualizowany odsetek przeżyć pięcioletnich w wymienionych grupach wynosił odpowiednio 34,2% (95% przedział ufności: 20,4%–48%), 14,9% (3,9%–25,9%) i 18,4% (7,0%–29,8%). Nie zaobserwowano różnic w przeciwnowotworowym działaniu tamoksyfenu i busereliny stosowanych w monoterapii. Podczas leczenia obydwoma prepa-

ratami lub leczenia wyłącznie busereliną stwierdzono jednakowo niskie poziomy estradiolu w surowicy; natomiast w grupie chorych leczonych tamoksyfenem poziom estradiolu w surowicy był 3–4 krotnie wyższy w porównaniu z poziomem przed rozpoczęciem leczenia.

Wniosek. Skojarzone leczenie za pomocą busereliny i tamoksyfenu było skuteczniejsze i wpłynęło na wydłużenie czasu przeżycia chorych w porównaniu z terapią jedyną z wymienionych preparatów.

EUROSCAN, a randomized trial of vitamin A and N-acetylcysteine in patients with head and neck cancer or lung cancer

Van Zandwijk N, Dalesio O, Pastorino U i wsp.
J Natl Cancer Inst 2000; 92:977–86

Wstęp. Dane przedkliniczne sugerują korzystny wpływ retinoidów i przeciwutleniaczy w zapobieganiu lub opóźnianiu występowania nowotworów górnych lub dolnych dróg oddechowych. Korzyść ta nie została jednak udokumentowana w badaniach klinicznych. Celem oceny chemoprewencyjnego wpływu witaminy A (palmitynianu retinolu) i N-acetylocysteiny, przeprowadzono randomizowane badanie interwencyjne u chorych na raka głowy i szyi lub raka płuca, spośród których u większości badanych stwierdzono w wywiadzie nałóg palenia tytoniu.

Metody. W okresie od czerwca 1988 r. do lipca 1994 r., 2592 chorych (60% na raka głowy i szyi, 40% na raka płuca) zostało losowo przydzielonych do jednej z grup: 1) otrzymującej: palmitynian retinolu (300 000 jednostek międzynarodowych dziennie przez pierwszy rok, następnie 150 000 jednostek przez drugi rok), 2) N-acetylocysteiny (600 mg dziennie przez 2 lata), 3) obydwie leki, 4) nie poddanej leczeniu. Wszystkie testy statystyczne przeprowadzono obustronnie.

Wyniki. Spośród wszystkich chorych, 93,5% paliło tytoń (25% chorych paliło nadal po rozpoznaniu nowotworu złośliwego). Po 49 miesiącach (mediana okresu obserwacji), u 916 chorych doszło do analizowanego zdarzenia (nawrót, drugi nowotwór lub zgon). Nie zaobserwowano różnic w czasie przeżycia całkowitego i czasie wolnym od zdarzenia w grupach chorych otrzymujących lub nie otrzymujących palmitynian retinolu. Podobnie, nie zaobserwowano różnic w czasie przeżycia całkowitego i czasie wolnym od zdarzenia w grupach chorych otrzymujących lub nie otrzymujących N-acetylocysteiny. Zachorowalność na drugi nowotwór była nieznacznie niższa w grupie chorych nie otrzymujących leczenia.

Wniosek. U chorych na nowotwory głowy i szyi lub na raka płuca, spośród których większość stanowili byli palacze tytoniu, stosowanie palmitynianu retinolu i/lub N-acetylocysteiny nie wpłynęło korzystnie na całkowity czas przeżycia, czas przeżycia wolnego od zdarzenia lub zachorowalność na drugi nowotwór.

Lung cancer mortality in the Mayo Lung Project: impact of extended follow-up

Marcus PM, Bergstrahl EJ, Fagerstrom RM i wsp.
J Natl Cancer Inst 2000; 92: 1308-16

W latach 1971–1983 9211 palących mężczyzn uczestniczyło w randomizowanym kontrolowanym badaniu klinicznym (The Mayo Lung Project), dotyczącym badań przesiewowych w kierunku raka płuca. W ramieniu doświadczalnym wykonywano zdjęcie radiologiczne klatki piersiowej i badanie cytologiczne płwociny co 4 miesiące, natomiast w ramieniu kontrolnym zalecano zdjęcie radiologiczne klatki piersiowej i badanie cytologiczne płwociny raz w roku. W chwili zakończenia badania nie obserwowano zmniejszenia umieralności. Czas obserwacji przedłużono do 1996 roku.

Metody. Aby zweryfikować nie ustalony wcześniej czas przeżycia 6523 uczestników badania, wykorzystano Narodowy Rejestr Zgonów (National Death Index – PLUS). Medianę czasu przeżycia dla grupy chorych, u których niedrobnokomórkowego raka płuca rozpoznano przed 1 lipca 1983 r. obliczono stosując metodę Kaplana-Meiera. Krzywe przeżycia porównano testem log-rank.

Wyniki. Mediana czasu obserwacji wyniosła 20,5 lat. Umieralność na raka płuca w ramieniu z intensywną obserwacją wyniosła 4,4 na 1000 osób na rok (95% przedział ufności 3,9 do 4,9), natomiast w ramieniu standardowym 3,9 (95% przedział ufności 3,5 do 4,4; dwustronne $p=0,09$). W grupie uczestników badania, u których nowotwór wykryto przed 1 lipca 1983 r., czas przeżycia był dłuższy w ramieniu badanym (dwustronne $p=0,0039$). Mediana czasu przeżycia chorych, operowanych z powodu raka płuca we wczesnych stopniach zaawansowania, wyniosła 16 lat dla chorych w ramieniu z intensywną obserwacją i 5 lat w ramieniu kontrolnym.

Wnioski. W grupie osób poddanych intensywnej obserwacji nie stwierdzono zmniejszenia umieralności z powodu niedrobnokomórkowego raka płuca. Podobna umieralność, ale dłuższy czas przeżycia osób intensywnie badanych wskazuje, że w grupie poddanej intensywnej obserwacji niektóre wykryte zmiany nie miały istotnego znaczenia klinicznego.

Irinotecan plus fluorouracil and leucovorin for metastatic colorectal cancer

Saltz LB, Cox JV, Blanke C i wsp.
N Engl J Med 2000; 343: 905-14

W leczeniu chorych na rozsiały raka jelita grubego chemioterapia z zastosowaniem fluorouracylu i leukoworyny jest postępowaniem standardowym. Stwierdzono, że leczenie irinotekaniem przedłuża czas przeżycia chorych, u których wystąpiła progresja choroby po zakończonym leczeniu fluorouracylem z leukoworyną. Przeprowadzono

wieloośrodkowe badanie, w którym chorych na uogólnionego raka jelita grubego przydzielano losowo do trzech rodzajów pierwszorazowej chemioterapii: irinotekanu z fluorouracylem i leukoworyną; fluorouracylu z leukoworyną lub monoterapii irinotekaniem.

Metody. Chorzy na podstawie losowego przydziału otrzymywali chemioterapię: 1) irinotekan (125 mg/m²), fluorouracyl (500 mg/m²), leukoworyna (20 mg/m²) raz w tygodniu przez 4 kolejne tygodnie z dwutygodniową przerwą; 2) fluorouracyl (425 mg/m²), leukoworyna (20 mg/m²) raz dziennie przez 5 dni co cztery tygodnie; 3) irinotekan (125 mg/m²) raz w tygodniu przez 4 kolejne tygodnie z dwutygodniową przerwą. Oceniano czas przeżycia wolnego od wznowy i całkowity czas przeżycia.

Wyniki. Do badania włączono 683 chorych, 231 otrzymywało irinotekan, fluorouracyl i leukoworynę; 226 fluorouracyl i leukoworynę; 226 irinotekan. Analiza przeprowadzona zgodnie z zasadą *intention to treat* wykazała, że w grupie chorych leczonych irinotekaniem z fluorouracylem i leukoworyną czas przeżycia wolnego od progresji choroby był znamienne dłuższy niż w pozostałych dwóch grupach (mediana 7,0 vs 4,3 miesiąca; $p=0,004$). W grupie tej stwierdzono również wyższy odsetek odpowiedzi na leczenie (39% vs 21%; $p<0,001$) oraz wydłużenie całkowitego czasu przeżycia (14,8 vs 12,6 miesięcy; $p=0,04$). Wyniki monoterapii irinotekaniem były podobne do wyników leczenia fluorouracylem z leukoworyną. Biegunka o znacznym nasileniu (stopień 3) w trakcie leczenia schematem trzylekowym występowała częściej niż przy zastosowaniu fluorouracylu z leukoworyną. Częstość występowania zagrażającej życiu biegunki 4 stopnia była podobna w obydwu grupach (<8%). Zapalenie błony śluzowej jamy ustnej stopnia 3 i 4, neutropenia 4 stopnia i gorączka neutropeniczna występowały rzadziej u chorych leczonych irinotekaniem, fluorouracylem i leukoworyną. Dodanie irinotekanu do fluorouracylu i leukoworyny nie spowodowało obniżenia jakości życia chorych.

Wnioski. U chorych na uogólnionego raka jelita grubego chemioterapia z zastosowaniem irinotekanu z fluorouracylem i leukoworyną pozwala uzyskać wydłużenie czasu przeżycia wolnego od wznowy i całkowitego czasu przeżycia w porównaniu z powszechnie stosowanym leczeniem fluorouracylem z leukoworyną.

Palliative chemotherapy for advanced colorectal cancer: systematic review and metaanalysis

Colorectal Cancer Collaborative Group.
BMJ 2000; 321: 531-5

Celem badania była ocena korzyści i skutków ubocznych spowodowanych stosowaniem paliatywnej chemioterapii u chorych na miejscowo zaawansowanego i rozlanego raka jelita grubego oraz porównanie wyników leczenia w zależności od wieku.

Schemat badania. Metaanaliza oparta na indywidualnych danych o chorych, a w odniesieniu do badań, z któ-

rych uzyskanie indywidualnych danych nie było możliwe – na opublikowanych opracowaniach zbiorczych. Celem znalezienia wszystkich badań randomizowanych, porównujących paliatywną chemioterapię z leczeniem objawowym, przeprowadzono poszukiwania w dostępnych bazach danych, piśmiennictwie oraz skontaktowano się z autorami badań. Oceniano czas przeżycia, czas do progresji choroby, jakość życia i toksyczność leczenia.

Wyniki. Analizie poddano 13 badań klinicznych z losowym doborem chorych, w których łącznie wzięło udział 1365 chorych. Metaanaliza 7 badań, w których dostępne były indywidualne dane chorych (866) wykazała, że paliatywna chemioterapia powodowała obniżenie ryzyka zgonu o 35% (95% przedział ufności, 24% do 44%). W grupie chorych otrzymujących chemioterapię stwierdzono wzrost odsetka przeżyć o 16% po 6 i 12 miesiącach, a mediana czasu przeżycia była o 3,7 miesiąca dłuższa. Wiek chorych nie miał wpływu na skuteczność chemioterapii, ale grupa chorych starszych w analizowanych badaniach była nieliczna. Jakość danych dotyczących toksyczności leczenia i jakości życia w ocenianych badaniach była niezadowalająca.

Wnioski. Chemioterapia pozwala uzyskać wydłużenie czasu do progresji choroby oraz całkowitego czasu przeżycia u chorych na zaawansowanego raka jelita grubego. Korzystny wpływ chemioterapii w opisywanych badaniach może być niedoszacowany, ponieważ niektórzy chorzy w ramieniu kontrolnym także otrzymywali chemioterapię.

Preoperative radiotherapy for resectable rectal cancer. A meta-analysis

Camma C, Giunta M, Fiorica F i wsp.
JAMA 2000; 284: 1008-1015

Pomimo intensywnych badań nad znaczeniem uzupełniającej radioterapii w leczeniu operacyjnego raka odbytnicy, jej wpływ na czas przeżycia, niezależnie od zmniejszenia odsetka wznów miejscowych, pozostaje niejednoznaczny. Cel. Ocena skuteczności przedoperacyjnej radioterapii w zmniejszaniu całkowitej oraz związanej z nowotworem umieralności oraz w zapobieganiu wznowom miejscowym i przerzutom odległym.

Źródła danych: Komputerowe przeszukiwania baz MEDLINE i CANCELIT (od 1970 do grudnia 1999), łącznie ze źródłami innymi niż angielskojęzyczne, uzupełnione o ręczne przeszukiwanie list piśmiennictwa. Zastosowano następujące medyczne terminy przeszukiwań: nowotwory odbytnicy, radioterapia, chirurgia, RCT, randomizowane oraz kliniczne badanie (ang.: *rectal cancer, radiotherapy, surgery, RCT, randomized, clinical trial*).

Wybór badań. Do analizy włączano kontrolowane badania kliniczne z losowym doborem chorych (RCT), porównujące przedoperacyjną radioterapię, połączoną z zabiegiem operacyjnym oraz leczenie wyłącznie chirurgiczne. W badaniu brali udział chorzy na histologicznie potwierdzonego gruczolakoraka odbytnicy bez cech

uogólnienia. Do analizy włączono 14 badań spełniających powyższe kryteria.

A n a l i z a d a n y c h. Dane na temat badanej populacji, sposobu postępowania oraz wyników zostały uzyskane z poszczególnych badań randomizowanych zgodnie z zasadą "intencji leczenia" przez trzech niezależnych badaczy oraz połączone za pomocą metody DerSimonian i Laird. **W y n i k i.** Radioterapia połączona z zabiegiem operacyjnym w porównaniu do samego zabiegu operacyjnego znacząco zmniejsza całkowitą umieralność 5-letnią (współczynnik ryzyka [ang. *odds ratio*] OR 0,84; 95% przedział ufności [CI], 0,72–0,98; P=0,03), umieralność związaną z nowotworami (OR, 0,71; 95% CI, 0,61–0,82; P<0,001), oraz odsetek wznów miejscowych (OR, 0,49; 95% CI, 0,38–0,62; P<0,001). Nie zaobserwowano zmniejszenia częstości występowania przerzutów odległych (OR, 0,93; 95% CI, 0,73–1,18; P=0,54).

W n i o s k i. U chorych na raka odbytnicy, kwalifikujących się do zabiegu chirurgicznego, przedoperacyjna radioterapia, w porównaniu do leczenia wyłącznie chirurgicznego, znamienne poprawia całkowity oraz wolny od nowotworu czas przeżycia. Poprawa ta jest stosunkowo niewielka, konieczne jest więc wyodrębnienie kryteriów określających chorych, mogących odnieść największą korzyść z leczenia uzupełniającego.

Surgery for colorectal cancer in elderly patients: a systematic review

Colorectal Cancer Collaborative Group

Lancet 2000; 356: 968-74

Skuteczność chirurgicznego leczenia nowotworów jelita grubego i odbytnicy zależy od bezpieczeństwa przeprowadzonego zabiegu. Ma on pozwolić większości chorych na powrót do normalnego życia oraz na wydłużenie spodziewanego czasu przeżycia. Ponieważ nowotwory jelita grubego i odbytnicy są jedną z głównych przyczyn zachorowalności i umieralności osób w starszym wieku, postanowiono zbadać, czy wyniki leczenia chirurgicznego w tej grupie różnią się od wyników w młodszych grupach wiekowych.

M e t o d y. Przeprowadzono szczegółowy przegląd opublikowanych i zbiorczych danych dostarczonych przez badaczy. Poszczególne badania określono poprzez przeszukiwanie opublikowanych i nieopublikowanych doniesień metodą tradycyjną i komputerową, przegląd cytowań oraz bezpośrednie kontakty z badaczami. W ramach poszczególnych badań określono skuteczność leczenia chorych w grupach wiekowych: 65-74 lata, 75-84 oraz powyżej 85. roku życia w porównaniu z grupą chorych poniżej 65. roku życia.

O b s e r w a c j e. Na podstawie 28 niezależnych badań, do których włączono 34194 chorych, zaobserwowano częstsze występowanie chorób współistniejących u osób w podszłym wieku. Chorzy ci zgłaszają się w bardziej zaawansowanym stadium choroby, częściej poddawani są zabiegom operacyjnym w trybie nagłym oraz rzadziej – zabie-

gom radykalnym. Ryzyko pooperacyjnego zgonu i powikłań wzrasta stopniowo wraz z wiekiem. Całkowity czas przeżycia maleje wraz z wiekiem, ale zależności pomiędzy wiekiem a przeżyciem zależnym od nowotworu są mniej jednoznaczne.

W n i o s k i. Związek pomiędzy wiekiem a wynikami leczenia chirurgicznego nowotworów jelita grubego i odbytnicy jest złożony. Może on być zależny od różnic w wyjściowym stopniu zaawansowania, lokalizacji nowotworu, obecności chorób współistniejących oraz rodzaju zastosowanego leczenia. Wydaje się jednak, że wybrana grupa starszych chorych może odnieść znaczącą korzyść z tego typu leczenia, ponieważ znaczna ich część przeżyje powyżej dwóch lat, mimo swojego wieku.

Relation between tumour response to first line chemotherapy and survival in advanced colorectal cancer: meta-analysis

Buyse M, Thirion P, Carlson RW i wsp.

Lancet 2000; 356:373-78

Obserwuje się znaczny postęp w leczeniu zaawansowanego raka jelita grubego, jednak znacznej poprawie odsetka odpowiedzi na leczenie nie zawsze towarzyszy znamienne wydłużenie czasu przeżycia. W związku z tym powstają wątpliwości dotyczące przydatności oceny odpowiedzi na leczenie jako miary jego skuteczności.

M e t o d a. Przeprowadzono metaanalizę 25 randomizowanych badań klinicznych, opartą na indywidualnych danych 3791 chorych, otrzymujących chemioterapię pierwszego rzutu z zastosowaniem fluoropirymidyn w krótkiej iniekcji, w porównaniu z metodami doświadczalnymi (fluorouracyl z leukoworyną, fluorouracyl z metotreksatem, fluorouracyl we wlewie ciągłym, floksurydyna podana do tętnicy wątrobowej). Analizę przeprowadzono zgodnie z zasadą *intention to treat*.

W y n i k i. W porównaniu z grupą chorych leczonych fluoropirymidynami, podawanymi w krótkiej iniekcji, w grupie chorych otrzymujących schematy doświadczalne, zawierające fluoropirymidyny, stwierdzono znamienne wyższy odsetek odpowiedzi na leczenie (odpowiednio: 454 odpowiedzi wśród 2031 chorych oraz 209 wśród 1760; współczynnik ryzyka 0,48 [95% przedział ufności 0,40–0,57], p<0,0001) oraz dłuższy czas przeżycia (1808 zgonów w grupie 2031 chorych leczonych standardowo oraz 1580 w grupie 1760 leczonych eksperymentalnie; współczynnik ryzyka 0,9 [0,84–0,97], p=0,003). Wydłużenie czasu przeżycia można tłumaczyć wyższym odsetkiem odpowiedzi na leczenie. Stwierdzono jednak, że leczenie, które powoduje obniżenie ryzyka nie uzyskania odpowiedzi o 50%, wpływa na spodziewane obniżenie ryzyka zgonu zaledwie o 6%. Dodatkowo, w analizowanych 25 badaniach klinicznych tylko nieco mniej niż w połowie przypadków wydłużenie przeżycia można przypisać poprawie odsetka odpowiedzi na leczenie.

Wnioski. Przeprowadzona analiza potwierdza, że poprawa odsetka odpowiedzi na leczenie związana jest z wydłużeniem całkowitego czasu przeżycia chorych na zaawansowanego raka jelita grubego. W poszczególnych badaniach informacja dotycząca uzyskanej odpowiedzi na leczenie nie pozwala jednak na dokładną ocenę spodziewanego wydłużenia czasu przeżycia.

Opracowanie:
dr Ewa Szutowicz
dr Krzysztof Konopa
dr Rafał Dziadziuszko