

## Journal Club

Począwszy od obecnego wydania *Journal Club*'u, chcielibyśmy przybliżyć czytelnikom zasoby sieci internet, szczególnie przydatne dla śledzenia nowości onkologicznych. W bieżącym numerze *Nowotworów* wybraliśmy dla Państwa dwumiesięcznik *Cancer Control*, wydawany przez H. Lee Moffitt Cancer Center w Tampie na Florydzie. Tekst artykułów publikowanych w *Cancer Control* znajdują Państwo w całości w sieci internet, artykuły znajdują się w formacie programu Acrobat Reader (który można zainstalować w komputerze ze strony domowej: [www.adobe.com](http://www.adobe.com)). Artykuły zamieszczone w ostatnich czterech numerach pisma poświęcone są wybranym aspektom leczenia nowotworów u ludzi w wieku podeszłym, rakowi trzustki, rakowi pęcherza moczowego oraz rakowi tarczycy.

Adres internetowy dwumiesięcznika *Cancer Control* to: <http://www.moffitt.usf.edu/pubs/ccj/index.htm>

O przedstawienie dwumiesięcznika *Cancer Control* czytelnikom *Nowotworów* poprosiliśmy jego głównego redaktora, Profesora Johna Hortona:

*The journal Cancer Control was started in 1994 and from the very beginning was organized to provide updated clinically orientated overviews of oncologic topics that would be of value and pertinence to practicing oncologists of every type. The print version of the journal is now in its 7th year, and the electronic version has been available in full text since Volume 2, No. 5 (1995).*

*The journal is indexed by Index Medicus/MEDLINE and EMBASE/Excerpta Medica. The print version, with a circulation of over 25,000, is received by all oncologists in the USA, and is mailed to oncologists in 70 other countries. The editorial content is accompanied by a CME feature and responses to this can be submitted by mail or electronically. Setting the journal apart from others is the inclusion of generous amounts of artwork, which enhances the overall appearance and appeal of the journal.*

*The journal is now considered to be an integral part of the important continuing clinical updating/education process for clinicians in oncology in the United States and elsewhere.*

*J. Horton, M.B., Ch.B., F.A.C.P.  
Professor of Medicine and Associate Dean, Education  
University of South Florida College of Medicine, USA*

## Relation between appropriateness of primary therapy for early-stage breast carcinoma and increased use of breast-conserving surgery

Nattinger AB, Hoffmann RG, Kneusel RT i wsp.  
*Lancet* 2000; 356: 1148-53

**Wstęp.** Leczenie oszczędzające jest postępowaniem bardziej złożonym od amputacji piersi ze względu na konieczność wykonania osobnego cięcia w celu usunięcia pachowych węzłów chłonnych oraz z powodu potrzeby pooperacyjnego napromieniania. Autorzy zakładają, że wprowadzenie leczenia oszczędzającego do praktyki klinicznej mogło spowodować powstanie rozbieżności pomiędzy postępowaniem zalecanym a realizowanym.

**Metody.** Wykorzystując dane amerykańskiego rejestru nowotworów Narodowego Instytutu Zdrowia (*SEER – Surveillance, Epidemiology and End Results tumour registry*), prześledzono losy 144.759 kobiet, które w latach 1983-1995 otrzymały leczenie chirurgiczne z powodu wczesnego raka piersi. W kolejnych okresach trzymiesięcznych określono odsetek chorych, które otrzymały leczenie zgodne z zaleceniami (przyjęto zalecenia konferencji Narodowego Instytutu Zdrowia z roku 1990 – całkowita amputacja piersi z wycięciem pachowych węzłów chłonnych lub leczenie oszczędzające z usunięciem pachowych węzłów chłonnych i uzupełniającą radioterapią).

**Wyniki.** Odsetek kobiet leczonych zgodnie z zaleceniami uległ obniżeniu z 88% w latach 1983-1989 do 78% w końcu roku 1995. Spadek ten nie miał związku z wiekiem, rasą, stopniem zaawansowania i miejscem zamieszkania. Spośród wszystkich kobiet, odsetek leczonych za pomocą amputacji niezgodnie z zaleceniami pozostawał w analizowanym okresie na stałym poziomie 2,7%. Odsetek chorych leczonych nieprawidłowo sposobem oszczędzającym (pominięcie radioterapii, wycięcia pachowych węzłów chłonnych lub obydwu tych składowych leczenia) wzrósł z 10% w roku 1989 do 19% w końcu roku 1995.

**Interpretacja.** Pomimo właściwej opieki medycznej nad większością kobiet, w USA w latach 1990-1995 zaobserwowano obniżenie odsetka chorych na raka piersi we wczesnym stopniu zaawansowania, otrzymujących leczenie zgodnie z zaleceniami. Ponieważ wzrósł odsetek chorych leczonych sposobem oszczędzającym i równocześnie większa była możliwość nieprawidłowego leczenia tym sposobem, wśród ogółu chorych wzrósł odsetek chorych otrzymujących niewłaściwe leczenie.

## Topical butyrate for acute radiation proctitis: randomised, crossover trial

Vernia P, Fracasso PL, Casale V i wsp.

*Lancet* 2000; 356: 1232-35

**Wst ę p.** Jak dot ą d, nie istnieje skuteczne leczenie ostrego popromiennego zapalenia błony śluzowej odbytnicy (ang. *ARP* – *acute radiation proctitis*), będącego następstwem napromieniania nowotworów zlokalizowanych w miednicy małej. W pracy oceniono, czy wlewki z maślanu sodu w dawce 80 mmol/L (80 mL/24 godz.) mogą być skutecznym leczeniem ARP.

**Me t o d y.** 20 chorych, u których wystąpiły objawy ARP po teleradioterapii w dawkach 35-52 Gy z powodu nowotworu w obszarze miednicy zostało poddanych trzytygodniowemu leczeniu wlewkami z maślanem sodu i roztworem soli fizjologicznej (placebo) w ramach randomizowanego badania typu *crossover* z podwójnie ślepą próbą. Dane kliniczne, endoskopowe i histologiczne zostały ocenione w chwili włączenia chorego do badania, po 3 tygodniach i w chwili zakończenia badania.

W analizie statystycznej wykorzystano obustronny test dla zmiennych ciągłych powiązanych oraz model regresji logistycznej z możliwością wielokrotnych odpowiedzi dla zmiennych kategoryzowanych uporządkowanych.

**W y n i k i.** Zastosowanie maślanu sodu pozwoliło zmniejszyć nasilenie objawów ARP, w skali klinicznej z 8,2 [błąd standardowy SE=1,6] do 1,5 [0,7]. Podawanie placebo (sól fizjologiczna) nie miało wpływu na nasilenie ARP (odpowiednio 7,9 [1,8] do 8,1 [3,4]). Po zamianie leczenia (zgodnie z metodą *crossover*), u 8 spośród 9 chorych, uprzednio otrzymujących placebo, doszło do ustąpienia objawów, natomiast objawy APR wystąpiły ponownie u 3 chorych uprzednio otrzymujących lek aktywny. Korzystny wpływ maślanu sodu w porównaniu z placebo, określony za pomocą odpowiednich przedziałów ufności, ilorazów szans oraz współczynników istotności *p*, był znamienny w odniesieniu do prawie wszystkich analizowanych cech klinicznych, endoskopowych i histologicznych.

**Interpretacja.** W odróżnieniu od innych dotychczas stosowanych leków, maślan sodu okazał się być skutecznym środkiem w leczeniu ARP.

## A randomized trial of postoperative adjuvant therapy in patients with completely resected stage II or IIIa non-small-cell lung cancer

Keller SM, Adak S, Wagner H i wsp.

*N Engl J Med* 2000; 343:1217-22

Celem badania było stwierdzenie, czy dodanie chemioterapii wielolekowej do radioterapii na obszar klatki piersiowej poprawia czas przeżycia i zwiększa szansę wyleczenia miejscowego w porównaniu z wyłączną radioterapią, u chorych

na niedrobnokomórkowego raka płuca w stopniu zaawansowania II lub IIIa po radykalnym zabiegu operacyjnym. **Metody.** Chorych po zabiegu operacyjnym (najczęściej wykonywano lobektomię i pneumonektomię) i określeniu stopnia zaawansowania byli losowo przydzielani do dwóch ramion badania. W ramieniu pierwszym chorzy otrzymywali cztery cykle chemioterapii składającej się z cisplatyny (60 mg/m<sup>2</sup> dożylnie w pierwszym dniu cyklu) oraz etopozydu (120mg/m<sup>2</sup> przez 3 dni) jednocześnie z radioterapią (50,4 Gy w 28 frakcjach), w ramieniu drugim chorzy byli wyłącznie napromieniani (50,4 Gy w 28 frakcjach).

**W y n i k i.** Do badania włączono 488 chorych; 242 otrzymało wyłącznie radioterapię, a 246 radioterapię z chemioterapią. Mediana czasu obserwacji wynosiła 44 miesiące. Umieralność związana z prowadzonym leczeniem wyniosła 1,2% w grupie napromienianej i 1,6% w grupie, która otrzymywała radioterapię z chemioterapią. Mediana czasu przeżycia wyniosła 39 miesięcy w grupie wyłącznie napromienianej i 38 miesięcy w grupie otrzymującej radioterapię z chemioterapią (*p*=0,56 w teście log-rank). Względne prawdopodobieństwo przeżycia chorych leczonych z udziałem chemioterapii i radioterapii w porównaniu z chorymi nie otrzymującymi chemioterapii wynosiło 0,93 (95% przedział ufności, 0,74 do 1,18). Wznowa miejscowa w obszarze napromienianym wystąpiła u 30 z 234 chorych (13%) otrzymujących radioterapię i u 28 z 236 chorych (12%) otrzymujących chemioradioterapię (*p*=0,84); w odniesieniu do 18 chorych nie udało się uzyskać informacji dotyczących wznowy.

**W n i o s k i.** Chemioterapia dodana do radioterapii na obszar klatki piersiowej, w porównaniu z wyłączną radioterapią, nie obniża ryzyka wystąpienia wznowy miejscowej, jak również nie przedłuża czasu przeżycia chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca w stopniu zaawansowania II i IIIa po radykalnym zabiegu operacyjnym.

## The effect of fecal occult-blood screening on the incidence of colorectal cancer

Mandel JS, Church TR, Bond JH i wsp.

*N Engl J Med* 2000; 343: 1603-7

Badanie krwi utajonej w kale, zarówno raz w roku, jak i raz na dwa lata, prowadzi do znamiennego obniżenia umieralności z powodu raka jelita grubego. Z drugiej strony wpływ badań przesiewowych na częstość występowania raka jelita grubego pozostaje nieznany, pomimo rozpoznawania i usuwania zmian przedrakowych u osób poddawanych badaniom przesiewowym.

**Me t o d y.** Przez 18 lat obserwowano uczestników badania *Minnesota Colon Cancer Control Study*. Pomiędzy rokiem 1975 i 1978 do badania włączono 46.551 osób, w większości pomiędzy 50. a 80. rokiem życia. Osoby uczestniczące w badaniu były losowo przydzielane do trzech grup,

w których odpowiednio prowadzono badania na krew utajoną raz w roku, raz na dwa lata lub stosowano standardową opiekę lekarską (grupa kontrolna). Osoby poddawane badaniom przesiewowym oddawały po dwie próbki pobrane z trzech kolejnych stolców na próbę guajakową. Osoby, u których stwierdzono wynik dodatni w co najmniej jednej próbce poddawane były badaniom diagnostycznym z kolonoskopią włącznie. Badania przesiewowe prowadzono w latach 1976-82, a następnie 1986-92. W czasie obserwacji odnotowywano wszystkie rozpoznawane przypadki raka jelita grubego oraz zgony. Prowadzona obserwacja była kompletna w ponad 90%.

**Wyniki.** W czasie 18-letniego okresu obserwacji rozpoznano 1359 nowych przypadków raka jelita grubego; 417 w grupie badanej raz w roku, 435 w grupie badanej raz na dwa lata oraz 507 w grupie kontrolnej. Skumulowane współczynniki ryzyka wystąpienia raka jelita grubego dla grup badanych raz w roku i raz na dwa lata w porównaniu z grupą kontrolną wyniosły odpowiednio 0,80 (95% przedział ufności, 0,70 do 0,90) oraz 0,83 (95% przedział ufności, 0,70 do 0,90). W obydwu tych grupach liczba dodatnich wyników badania na krew utajoną w kale miała pozytywną wartość predykcijną dla wystąpienia raka jelita grubego lub polipa o budowie gruczolaka o średnicy przekraczającej 1 cm.

**Wnioski.** Badania przesiewowe na krew utajoną w kale prowadzą do znamiennego zmniejszenia częstości występowania raka jelita grubego, zarówno u osób badanych raz w roku, jak i raz na dwa lata.

### **Phase III comparative study of high-dose cisplatin versus a combination of paclitaxel and cisplatin in patients with advanced non-small-cell lung cancer**

Gatzemeier U, von Pawel J, Gottfried M i wsp.  
*J Clin Oncol* 2000; 18: 3390-3399

Dla poprawy wyników leczenia chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca konieczne jest opracowanie i wprowadzenie nowych leków cytostatycznych. Środkiem o znacznej aktywności wydaje się być paklitaksel, zarówno w monoterapii, jak i w połączeniu z cisplatyną.

**Chorzy i metody.** 414 chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca w IIIB i IV stopniu zaawansowania przydzielono losowo do leczenia cisplatyną w wysokich dawkach (100 mg/m<sup>2</sup>, ramię kontrolne) lub paklitakselem (175 mg/m<sup>2</sup> w 3 godzinnym wlewie dożylnym) w połączeniu z cisplatyną (80 mg/m<sup>2</sup>) co 21 dni. Badanie prowadzono pomiędzy styczniem 1995 a kwietniem 1996 r.

**Wyniki.** Badanie wykazało 9% poprawę (95% przedział ufności, od 0% do 19%) całkowitej liczby odpowiedzi w grupie otrzymującej paklitaksel z cisplatyną w porównaniu do ramienia kontrolnego (odpowiednio 17% i 26%,

p=0,028). Mediana czasu do progresji wynosiła odpowiednio 2,7 i 4,1 miesiąca dla grupy kontrolnej i badanej (p=0,026). Badanie nie wykazało znamiennego wpływu na medianę czasu przeżycia (8,6 miesiąca dla grupy leczonej samą cisplatyną i 8,1 miesiąca w grupie leczonej paklitakselem z cisplatyną, p=0,862). Zaobserwowano większą ilość przypadków toksyczności szpikowej, neuropatii obwodowej oraz bólu stawowo-mięśniowego w grupie leczonej paklitakselem z cisplatyną w porównaniu do grupy leczonej za pomocą samej cisplatyny. W grupie kontrolnej stwierdzono większą liczbę przypadków ototoksyczności, wymiotów, nudności oraz toksyczności nerkowej. Jakość życia była zbliżona w obu grupach.

**Wnioski.** W przeprowadzonym dużym badaniu III fazy nie udało się wykazać poprawy całkowitego czasu przeżycia chorych na zaawansowanego raka płuca przy leczeniu paklitakselem z cisplatyną w porównaniu z samą cisplatyną w wysokich dawkach. Natomiast leczenie skojarzone pozwala uzyskać wyższy odsetek odpowiedzi klinicznych, czego wynikiem było wydłużenie czasu do progresji, przy zbliżonej jakości życia.

### **Preliminary results of a randomized radiotherapy dose-escalation study comparing 70 Gy with 78 Gy for prostate cancer**

Pollack A, Zagars GK, Smith LG i wsp.  
*J Clin Oncol* 2000; 18: 3904-3911

**Cel.** Określenie w badaniu trzeciej fazy wpływu dawki radioterapii na wyniki leczenia raka gruczołu krokowego oraz dodatni wynik biopsji.

**Chorzy i metody:** W latach 1993-1998 grupa 305 chorych na raka gruczołu krokowego w stopniu zaawansowania od T1 do T3 została losowo przydzielona do leczenia zewnętrzną wiązką promieniowania w dawkach 70 lub 78 Gy. Spośród tej grupy u 301 chorych możliwe było dokonanie oceny. Przeprowadzono stratyfikację pod względem poziomu swoistego antygenu gruczołu krokowego (PSA). Dawkę określono w izocentrum, dawka frakcyjna wynosiła 2 Gy. U wszystkich chorych wykonano planowo badanie w oparciu o tomografię komputerową celem określenia położenia gruczołu krokowego. Przez niepowodzenie leczenia rozumiano narastanie poziomu PSA podczas trzech kolejnych wizyt kontrolnych lub rozpoczęcie leczenia kolejnego rzutu. Mediana czasu obserwacji wynosiła 40 miesięcy.

**Wyniki.** 150 chorych przydzielono losowo do leczenia dawką 70 Gy, a 151 chorych dawką 78 Gy. Po 5 latach odsetki chorych żyjących bez cech wznowy klinicznej i biochemicznej wynosiły w grupach otrzymujących 70 i 78 Gy odpowiednio 69% i 79%; różnica na granicy znamienności (log-rank p=0,058). Analiza wieloczynnikowa według modelu Cox'a wykazała, że losowy dobór chorych w badaniu był niezależnym czynnikiem rokowniczym dla FFF, obok poziomu PSA przed rozpoczęciem leczenia, stopnia zróżnicowania wg skali Gleasona oraz stopnia

zaawansowania klinicznego. Największą korzyść z podwyższenia dawki uzyskano u chorych z wyjściowym poziomem PSA przed leczeniem powyżej 10 ng/ml; 5-letni czas wolny od niepowodzenia leczenia wynosił w tej grupie odpowiednio 48% i 75% ( $p=0,011$ ) dla dawek 70 Gy i 78 Gy. Nie wykazano różnic pomiędzy obydwoma sposobami leczenia (ok. 80% 5-letnich FFF), gdy wartość PSA przed rozpoczęciem leczenia wynosiła mniej niż 10 ng/ml.

**Wnioski.** Niewielkie zwiększenie dawki o 8 Gy przy zastosowaniu radioterapii konformalnej spowodowało znaczące przedłużenie czasu wolnego od niepowodzenia leczenia u chorych na raka gruczołu krokowego z wyjściowym poziomem PSA powyżej 10 ng/ml. Obserwacja ta potwierdza znaczenie możliwości przetrwania choroby nowotworowej u chorych z pośrednim i wysokim stopniem ryzyka przy zastosowaniu dawek promieniowania równych lub niższych od 70 Gy.

## Health outcomes after prostatectomy or radiotherapy for prostate cancer: results from the prostate cancer outcomes study.

Potosky AL, Legler J, Albertsen PC  
*J Natl Cancer Inst* 2000; 92: 1582-92

W leczeniu chorych na klinicznie zlokalizowanego raka gruczołu krokowego stosuje się głównie dwie metody: zabieg operacyjny lub napromienianie wiązką zewnętrzną. Ponieważ czas przeżycia u tych chorych jest długi, niezależnie od zastosowanej terapii, decyzje o rodzaju leczenia (zabieg operacyjny lub radioterapia) powinny być podejmowane z uwzględnieniem innych niż czas przeżycia kryteriów. W przeprowadzonym badaniu porównano wpływ leczenia chirurgicznego i radioterapii na funkcjonowanie układu moczowego i odbytnicy, jakość życia płciowego oraz jakość życia związaną z ogólnym stanem zdrowia. Obserwacje prowadzono dwa lata po zakończeniu leczenia.

**Metody.** Badaniem objęto zróżnicowaną grupę 1591 chorych w wieku od 55 do 74 lat, u których rozpoznano klinicznie zlokalizowany nowotwór gruczołu krokowego. U 1156 spośród tych chorych wykonano zabieg operacyjny, a 435 poddano radioterapii. Dla zrównoważenia wpływu pewnych wyjściowych cech klinicznych, które różniły się w obu grupach, w analizie porównawczej zastosowano współczynnik tendencji. Wszystkie zastosowane testy statystyczne były obustronne.

**Wyniki.** Dwa lata po zakończonym leczeniu u chorych leczonych chirurgicznie, częściej niż w grupie napromienianej, stwierdzano nietrzymanie moczu (9,6% w porównaniu z 3,5%;  $p<0,001$ ) oraz impotencję (79,6% w porównaniu z 61,5%;  $p<0,001$ ). W obu grupach obserwowano bardzo znaczne, statystycznie znamienne, obniżenie sprawności seksualnej. Natomiast mężczyźni napromieniani zgłaszali większe niż chorzy operowani zaburzenia czyn-

nościowe ze strony jelita grubego. Różnice te stwierdzano również po uwzględnieniu współczynnika tendencji. Jakość życia związana z ogólnym stanem zdrowia była taka sama w obu grupach chorych.

**Wnioski.** U chorych na zlokalizowanego raka gruczołu krokowego, obserwowanych przez dwa lata, stwierdzono istotne, zależne od rodzaju zastosowanego leczenia, różnice w funkcjonowaniu układu moczowego i odbytnicy oraz jakości życia płciowego. W odróżnieniu od poprzednich publikacji opisywane różnice wynikają z zastosowanej terapii i dotyczą zróżnicowanej grupy chorych leczonych w różnych ośrodkach. Wyniki tego badania dostarczają istotnych i reprezentatywnych danych dotyczących odległych skutków ubocznych leczenia i mogą być pomocne chorym i lekarzom w podejmowaniu decyzji dotyczących wyboru metody leczenia.

## Effect of surgical training programme on outcome of rectal cancer in the County of Stockholm

Lehander Martling A, Holm T, Rutqvist LE i wsp.  
*Lancet* 2000; 356: 93-96

**Wstęp.** Korzystny wynik przedoperacyjnej radioterapii, wyrażony wyższym odsetkiem wyleczeń miejscowych, u chorych na raka odbytnicy został udokumentowany w dwóch badaniach klinicznych – Sztokholm I i Sztokholm II. W obecnym badaniu oceniono możliwości dalszej poprawy wyników leczenia poprzez upowszechnienie zabiegu całkowitego usunięcia *mesorectum* (TME – ang. *total mesorectal excision*) wśród chirurgów regionu Sztokholmu w Szwecji.

**Metody.** W 1994 r. rozpoczęto zajęcia warsztatowe omawiające TME, polegające na 11 omówieniach z wykorzystaniem materiału telewizyjnego oraz 2 sesjach histopatologicznych. Badaniem objęto wszystkich chorych, u których wykonano operację brzuszna z powodu raka odbytnicy w latach 1995-1996 (projekt TME,  $n=447$ ). Dwuletnie wyniki leczenia w tej grupie zostały porównane z wynikami badań Sztokholm I ( $n=790$ ) i Sztokholm II ( $n=542$ ), przy traktowaniu tych grup jako kontroli historycznej.

**Wyniki.** Powikłania związane z radykalnym leczeniem operacyjnym nie różniły się pomiędzy grupą Sztokholm I ( $n=686$ ), Sztokholm II ( $n=481$ ) i TME ( $n=381$ ) w zakresie 30-dniowej umieralności okołoperacyjnej (odpowiednio: 30 [4%], 6 [1%] i 12 [3%]), nieszczelności zespolenia (odpowiednio: 27 [10%], 18 [9%] i 23 [9%]) oraz wszystkich powikłań łącznie (odpowiednio 204 [30%], 169 [35%] i 134 [35%]). Podobne odsetki powikłań stwierdzono pomimo obniżenia odsetka chorych poddanych operacji brzuszno-kroczonej z 55-60% (grupa Sztokholm I i Sztokholm II) do 27% (grupa TME). W grupie TME odsetek nawrotów miejscowych oraz odsetek zgonów z powodu nowotworu był znacząco niższy niż w grupach Sztokholm I i Sztokholm II (odpowiednio dla nawrotów

miejscowych 21 [6%] vs 103 [15%] i 66 [14%],  $p < 0,001$  oraz dla zgonów z powodu nowotworu 35 [9%] vs 104 [15%] i 77 [16%],  $p < 0,002$ ).

**Wnioski.** Wyniki leczenia raka odbytnicy znacznie się poprawiły pod wpływem podjętego szkolenia. Odsetek operacji brzuszno-kroczowych obniżył się o ponad 50%, nastąpił także spadek umieralności z powodu tego nowotworu.

### Prospective study of fruit and vegetable consumption and incidence of colon and rectal cancer.

Michels KB, Giovannuci E, Joshipura KJ i wsp.  
*J Natl Cancer Inst* 2000; 92:1740-52

W wielu badaniach obserwacyjnych opisywano obniżenie ryzyka zachorowania na raka jelita grubego pod wpływem częstego spożywania warzyw i owoców.

**Metody.** W badaniu prospektywnym oceniono związek pomiędzy spożywaniem warzyw i owoców a częstością występowania nowotworów jelita grubego w dwóch grupach: Nurse's Health Study (88.745 kobiet) oraz Health Professionals' Follow-up Study (42.325 mężczyzn). Dietę w grupie kobiet oceniano i uaktualniano w latach 1980, 1984, 1986, 1990, a w grupie mężczyzn – w 1986 i 1990. Częstość występowania nowotworów jelita grubego i odbytnicy oceniano odpowiednio w czerwcu i styczniu 1996 r. Względne ryzyko obliczano z zastosowaniem modelu regresji logistycznej, uwzględniając czynniki wpływające na ostateczny wynik. Wszystkie zastosowane testy były obustronne.

**Wyniki.** W czasie obserwacji trwającej 1.743.645 osobolat rozpoznano 937 przypadków raka jelita grubego. Związek pomiędzy częstością występowania raka jelita grubego a zawartością warzyw i owoców w diecie był niewielki. W odniesieniu do wszystkich kobiet i mężczyzn biorących udział w badaniu spożywanie jednej dodatkowej porcji warzyw i owoców dziennie, skorygowane ryzyko względne wynosiło 1,02 (95% przedział ufności: 0,98 do 1,05). Spożywanie jednej dodatkowej porcji warzyw związane było z ryzykiem względnym 1,03 (95% przedział ufności: 0,97 do 1,09). Podobne wyniki uzyskano analizując osobno grupę kobiet i mężczyzn. Spożywanie dodatkowej porcji warzyw dziennie związane było ze skorygowanym ryzykiem wystąpienia raka jelita grubego, wynoszącym 0,96 (95% przedział ufności: 0,89 do 1,03) dla kobiet i 1,08 (95% przedział ufności: 1,00 do 1,16) dla mężczyzn. Ryzyko względne zachorowania na raka odbytnicy dla kobiet i mężczyzn, spożywających jedną dodatkową porcję warzyw i owoców dziennie, wyniosło 1,02 (95% przedział ufności: 0,95 do 1,09). Nie stwierdzono wpływu dodatkowego spożywania witamin oraz nałogu palenia papierosów na powyższe zależności.

**Wnioski.** Pomimo że częste spożywanie warzyw i owoców może chronić przed pewnymi chorobami przewlekłymi, nie zmniejsza ono ryzyka zachorowania na nowotwory jelita grubego.

### Tailored fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide compared with marrow-supported high dose chemotherapy as adjuvant treatment for high-risk breast cancer: a randomised trial

Bergh J, Wiklund T, Erikstein B i wsp.  
*Lancet* 2000; 356: 1384-91

**Wstęp.** Biodystrybucja cytostatyków wykazuje znaczącą zmienność osobniczą. W celu poprawy wyników leczenia wczesnego raka piersi o wysokim stopniu ryzyka, wprowadzony został indywidualizowany schemat chemioterapii, zawierający 5-fluorouracyl, epirubicynę i cyklofosfamid (FEC). Następnie przeprowadzono randomizowane badanie kliniczne, porównujące skuteczność indywidualizowanego schematu FEC z tradycyjną chemioterapią uzupełniającą, po której stosowano intensywną chemioterapię z przeszczepem szpiku kostnego.

**Metody:** Po leczeniu chirurgicznym, 525 kobiet w wieku poniżej 60 lat zostało losowo przydzielonych do leczenia wg dwu schematów chemioterapii. Indywidualizowany schemat FEC (dawki cytostatyków podwyższano do osiągnięcia tego samego poziomu toksyczności hematologicznej, stosowano czynnik stymulujący wzrost kolonii granulocytarnych, G-CSF) otrzymało 251 chorych, natomiast leczenie wg standardowego schematu FEC, a następnie intensywną chemioterapię (cyklofosfamid, thiotepa, karboplatyna [CTCb]) i przeszczep szpiku kostnego – 274 chore. W obydwu grupach stosowano również radioterapię pooperacyjną oraz tamoksyfen przez 5 lat. Pierwszoplanowym celem badania była ocena przeżycia wolnego od nawrotu choroby; analiza statystyczna została przeprowadzona zgodnie z zasadą "intencji leczenia" (ang. *intent to treat*).

**Wyniki.** Ocena wyników badania została przeprowadzona w momencie, gdy mediana okresu obserwacji wynosiła 34,3 miesiące. Zaobserwowano 81 nawrotów w grupie chorych otrzymujących indywidualizowany program FEC oraz 113 nawrotów w grupie chorych otrzymujących intensywną chemioterapię wg CTCb ( $p=0,04$ ). W grupie chorych poddanych indywidualizowanemu schematowi FEC zanotowano 60 zgonów, natomiast w grupie CTCb – 82 zgony ( $p=0,12$ , test log-rank). Objawy niepożądane stopnia 3 lub 4 stwierdzono częściej w grupie CTCb ( $p < 0,0001$ ). W grupie CTCb stwierdzono 2 zgony toksyczne (0,7%). W grupie chorych otrzymujących indywidualizowany schemat FEC u 6 chorych rozwinęła się ostra białaczka szpikowa i u 3 chorych – zespół mielodysplastyczny.

**Interpretacja.** U chorych na pierwotnie operacyjnego raka piersi z wysokimi czynnikami ryzyka zastosowanie uzupełniającego indywidualizowanego schematu FEC i czynnika stymulującego wzrost kolonii granulocytarnych (G-CSF) prowadzi do osiągnięcia znacząco dłuższego czasu wolnego od nawrotu i mniej-

szej liczby powikłań stopnia 3 i 4 w porównaniu do intensywnej chemioterapii CTCb z przeszczepem szpiku kostnego.

Opracowanie:  
**dr Ewa Szutowicz-Zielińska**  
**dr Krzysztof Konopa**  
**dr Rafał Dziadziuszko**