

# Korzyści kliniczne w postaci wydłużenia czasu całkowitego przeżycia oraz czasu wolnego od progresji zaawansowanego raka jelita grubego: metaanaliza

Survival and disease-progression benefits with treatment regimens for advanced colorectal cancer: a meta-analysis

Vassilis Golfopoulos, Georgia Salanti, Nicholas Pavlidis, John P A Ioannidis

Lancet Oncol 2007; 8,10:898-911

## Streszczenie

**Założenia** W wielu badaniach randomizowanych porównywano leczenie systemowe u chorych na zaawansowanego raka jelita grubego. Chociaż wyraźnie zaobserwowano korzyści dla chorych, to wielkość tych korzyści nie jest ustalona. Celem tego badania było oszacowanie wielkości czasu całkowitego przeżycia i czasu do progresji po zastosowaniu chemioterapii z różnymi cytostatykami u chorych na zaawansowanego raka jelita grubego. **Metody** Autorzy przejrzyli artykuły dotyczące badań randomizowanych porównujących różne metody leczenia systemowego u chorych na zaawansowanego raka jelita grubego. Sposoby leczenia były podzielone na kategorie uwzględniające chemioterapię z użyciem 5-fluorouracylu, irinotekanu, oksaliplatyny, bewacizumabu oraz cetuksimabu. Badacze w swojej analizie wykorzystali metodologię metaanalizy oceniającej wiele schematów leczenia. Celem tego postępowania było bezpośrednie porównanie zastosowanych schematów leczenia, tj. porównanie określonych schematów chemioterapii w badaniach randomizowanych lub pośrednie porównanie uzyskanych wyników badań z różnych przeprowadzonych badań kontrolowanych. Pierwszoplanowym celem przeprowadzonej analizy było ustalenie śmiertelności, a celem drugoplanowym ustalenie odsetka progresji zaawansowanego raka. Symulacje metodą Monte Carlo pozwoliły na ustalenie, który schemat leczenia okazał się najlepszy pod względem ocenianych parametrów jego skuteczności. Autorzy przeanalizowali wszystkie uwzględnione badania, a także dokonali oceny każdego z nich osobno w kontekście zastosowanej chemioterapii pierwszej linii i dalszych. **Wyniki** W latach 1967-2007 (N=56677) opublikowano 242 badania, w których oceniono 137 schematów leczenia. 37 badań oceniono w metaanalizie obejmującej wiele schematów leczenia zgodnie z wcześniej określonymi kategoriami, w tym w 47 przypadkach porównano dane dotyczące śmierci (N=13 875), a w 48 badaniach oceniono dane obejmujące progresję raka (N=15 158). W porównaniu ze standardowym schematem chemioterapii opartym na 5-fluorouracylu i leu-koworynie, największe zmniejszenie ryzyka zgonu odnotowano po dodaniu irinotekanu do bewacizumabu (współczynnik ryzyka HR 0,72 [0,57-0,90]; leczenie samym bewacizumabem (HR 0,78 [0,60-1,03]); leczenie samą oksaliplatyną (HR 0,87 [0,78-0,98]). Korzyści w zakresie ograniczenia progresji były szczególnie wyrażone po zastosowaniu oksaliplatyny skojarzonej z bewacizumabem (HR 0,46 [0,34—0,61]); leczenie samym bewacizumabem (HR 0,56 [0,41-0,76]); leczenie samą oksaliplatyną (HR 0,64 [0,56-0,73]); leczenie zestawem irinotekanu plus cetuksimab (HR 0,62 [0,42-0,92]; natomiast leczenie samym irinotekaniem (HR 0,73 [0,65-0,82]). Uzyskane wyniki były porównywalne zarówno w przypadku stosowania chemioterapii w pierwszej linii, jak i w dalszych liniach leczenia. Chociaż dane dotyczące leczenia dalszych linii były bardziej rozproszone. Zakładając, że punktem odniesienia będą wyniki uzyskane po leczeniu 5-fluorouracylem i leu-koworyną z uwzględnieniem pierwszego roku życia, bezwzględna korzyść przeżycia jest szacowana na dodatkowe 8 miesięcy życia po leczeniu irinotekaniem razem z bewacizumabem; 4,7 miesięcy po zastosowaniu oksaliplatyny razem z bewacizumabem lub irinotekanu stosowanego razem z oksaliplatyną, oraz od 1 do 1,8 miesięcy po leczeniu samym irinotekaniem lub samą oksaliplatyną.

**Interpretacja** Wyraźnie wzrastające korzyści zostały zaobserwowane przez autorów w stosunku do różnych schematów chemioterapii zastosowanych u chorych na zaawansowanego raka jelita grubego. Jednak większe korzyści kliniczne odnotowano w zakresie ograniczenia progresji raka niż śmiertelności. Potrzeba zgromadzić więcej danych dotyczących najnowszych leków stosowanych w zaawansowanym raku jelita grubego po to, aby można było wyraźniej wykazać korzyści z wprowadzenia nowych schematów leczenia systemowego.