

Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: meta-analysis of individual patient data for 10,801 women in 17 randomised trials

Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG),
Darby S, McGale P, Correa C i wsp.
Lancet 2011; 378: 1707–1716

Zastosowanie radioterapii po chirurgicznym leczeniu oszczędzającym zmniejsza liczbę nawrotów oraz zgonów z powodu raka piersi, ale zysk ten może być różny w poszczególnych grupach chorych. Opisano zależność korzyści z zastosowania radioterapii od czynników rokowniczych i klinicznej charakterystyki chorych oraz związek między bezwzględnym obniżeniem ryzyka zgonu z powodu raka piersi w ciągu 15 lat a bezwzględnym obniżeniem ryzyka nawrotu w ciągu 10 lat.

Metody. Przeprowadzono metaanalizę indywidualnych danych 10 801 kobiet, które uczestniczyły w 17 badaniach klinicznych z randomizacją, porównujących wyniki leczenia z udziałem lub bez udziału radioterapii po oszczędzającym zabiegu operacyjnym. U 8337 w badaniu histopatologicznym stwierdzono nieobecność (pN0) lub obecność przerzutów (pN+) w pachowych węzłach chłonnych.

Wyniki. Ogólnie zastosowanie radioterapii obniżyło 10-letnie ryzyko jakiegokolwiek (tj. miejscowo-regionalnego lub odległego) pierwszego nawrotu z 35,0% do 19,3% (bezwzględne obniżenie 15,7%, 95-procentowy przedział ufności (CI, *confidence interval*) 13,7–17,7, $2p < 0,00001$) oraz zmniejszyło 15-letnie ryzyko zgonu z powodu raka piersi z 25,2% do 21,4% (bezwzględne obniżenie 3,8%, 1,6–6,0, $2p = 0,00005$). U kobiet z cechą pN0 ($n = 7287$) radioterapia obniżyła ryzyko nawrotu odpowiednio z 31,0% do 15,6% (bezwzględne obniżenie ryzyka o 15,4%, 13,2–17,6, $2p < 0,00001$), a ryzyko zgonu z 20,5% do 17,2% (bezwzględne obniżenie ryzyka o 3,3%, 0,8–5,8, $2p = 0,005$). U kobiet z cechą pN0 bezwzględne obniżenie liczby nawrotów różniło się w zależności od wieku, stopnia zróżnicowania, stanu receptora estrogenowego, stosowania tamoksyfenu i rozległości zabiegu operacyjnego. Cechy te wykorzystano do określenia dużego ($\geq 20\%$), średniego (10–19%) lub niskiego ($< 10\%$) bezwzględnego obniżenia ryzyka 10-letniego nawrotu. Bezwzględne obniżenie 15-letniego ryzyka zgonu z powodu raka piersi w tych 3 kategoriach wyniosło odpowiednio 7,8% (95% CI 3,1–12,5), 1,1% (–2,0 do 4,2) i 0,1%

(–7,5 do 7,7; trend w bezwzględnym obniżeniu umieralności $2p = 0,03$). W mniejszej grupie kobiet z cechą pN+ ($n = 1050$) radioterapia spowodowała zmniejszenie 10-letniego ryzyka nawrotu z 63,7% do 42,5% (bezwzględne obniżenie o 21,2%, 95% CI 14,5–27,9%, $2p < 0,00001$) oraz 15-letniego ryzyka zgonu z powodu raka piersi z 51,3% do 42,8% (bezwzględne obniżenie o 8,5%, 1,8–15,2%, $2p = 0,01$). Ogólnie uniknięcie jednego zgonu z powodu raka piersi w ciągu 15 lat można uzyskać poprzez uniknięcie 4 nawrotów w ciągu 10 lat, przy podobnym obniżeniu umieralności we wszystkich 3 kategoriach predykcyjnych w grupach pN0 oraz pN+.

Wnioski. Zastosowanie uzupełniającej radioterapii na okolicę piersi po oszczędzającym zabiegu operacyjnym obniża ryzyko nawrotu o połowę, a ryzyko zgonu z powodu raka piersi o 1/6. Ten względny zysk różni się nieznacznie pomiędzy poszczególnymi grupami chorych. Bezwzględny zysk z zastosowania radioterapii różni się znacząco w zależności od klinicznej charakterystyki chorych i może być określony w chwili podejmowania decyzji o sposobie leczenia.

A phase 3 trial of bevacizumab in ovarian cancer

Perren TJ, Swart AM, Pfisterer J i wsp. *ICON7 Investigators*
N Engl J Med 2011; 365: 2484–2496

Angiogeneza odgrywa znaczącą rolę w biologii raka jajnika. Oceniono wpływ leczenia bewacyzumabem, inhibitorem naczyniowego śródbłonkowego czynnika wzrostu, na czas całkowitego przeżycia chorych na raka jajnika.

Metody. Chore na raka jajnika przydzielano losowo do leczenia karboplatiną (AUC 5 lub 6) i paklitaksemem (175 mg/m²) podawanymi co 3 tygodnie przez 6 cykli lub do tej samej chemioterapii w połączeniu z bewacyzumabem (7,5 mg/kg) stosowanym co 3 tygodnie przez 5 lub 6 cykli, a następnie przez 12 dodatkowych cykli lub do progresji. Wskaźnikami końcowej oceny były: czas do progresji analizowany początkowo zgodnie z protokołem, a następnie aktualizowany oraz czas całkowitego przeżycia poddany analizie w trakcie badania.

Wyniki. 1528 kobiet z 11 krajów przydzielono losowo do jednego z dwóch ramion leczenia. Mediana wieku wyniosła 57 lat; u 90% chorych stwierdzono raka nabłonkowego, u 69% — surowiczego, u 9% — wczesne stadium choroby i wysoki stopień złośliwości, u 30% — wysokie ryzyko progresji oraz u 70% — stadium zaawansowania IIIC lub IV. Po 36 miesiącach czas do progresji wyniósł 20,3 miesiąca w grupie kontrolnej

w porównaniu z 21,8 miesiąca w grupie otrzymującej chemioterapię połączoną z bewacyzumabem (współczynnik ryzyka progresji lub zgonu po dodaniu bewacyzumabu 0,81; 95% CI 0,70–0,94; $p = 0,004$ w teście *log-rank*). Wykryto nieproporcjonalne współczynniki ryzyka (np. wyniki leczenia były zmienne w czasie; $p < 0,001$), największą korzyść z zastosowanej terapii stwierdzano po 12 miesiącach, co pokrywało się z planowanym zakończeniem leczenia bewacyzumabem, i zmniejszanie się korzyści po 24 miesiącach. Zastosowanie bewacyzumabu wiązało się z większym ryzykiem działań niepożądanych (najczęściej nadciśnienie tętnicze w stopniu ≥ 2 ; 18% v. 2% dla wyłącznej chemioterapii). W zaktualizowanej analizie czas do progresji po 42 miesiącach wyniósł 22,4 miesiąca u chorych leczonych bez udziału bewacyzumabu w porównaniu z 24,1 miesiąca u osób poddanych terapii zawierającej bewacyzumab ($p = 0,04$ w teście *log-rank*); wśród chorych z wysokim ryzykiem progresji korzyść z dołączenia bewacyzumabu była większa, czas do progresji po 42 miesiącach wyniósł w grupie kontrolnej 14,5 miesiąca, natomiast w grupie leczonej z udziałem bewacyzumabu — 18,1 miesiąca, a czas całkowitego przeżycia wyniósł odpowiednio 28,8 oraz 36,6 miesiąca.

Wnioski. Zastosowanie bewacyzumabu wydłużało czas do progresji u chorych na raka jajnika. Wydłużenie tego czasu oraz czasu całkowitego przeżycia było większe u chorych z podwyższonym ryzykiem progresji.

Incorporation of bevacizumab in the primary treatment of ovarian cancer

Burger RA, Brady MF, Bookman MA i wsp. *Gynecologic Oncology Group*
N Engl J Med 2011; 365: 2473–2483

Naczyniowy śródbłonkowy czynnik wzrostu jest kluczowym promotorem angiogenezy i progresji w nabłonkowym raku jajnika. Bewacyzumab, humanizowane przeciwciało monoklonalne przeciw naczyniowemu śródbłonkowemu czynnikowi wzrostu, wykazał aktywność w monoterapii chorych z nawrotem raka jajnika. Celem badania była ocena skuteczności dołączenia bewacyzumabu do standardowej chemioterapii pierwszej linii.

Metody. W podwójnie ślepych badaniu klinicznym III fazy z placebo w grupie kontrolnej chore na nowo rozpoznanego nabłonkowego raka jajnika w III (po niedoszczętnym zabiegu operacyjnym) lub w IV stopniu klinicznego zaawansowania po cytoredukcyjnym zabiegu chirurgicznym przydzielano losowo do 1 z 3 ramion leczenia. Wszystkie 3 ramiona obejmowały 6 cykli chemioterapii (paklitaksel 175 mg/m² w połączeniu z karboplatiną AUC 6) w połączeniu z badanym lekiem stosowanym od 2. do 22. cyklu; każdy cykl trwał 3 tygodnie. W ramieniu kontrolnym do chemioterapii dodawano placebo od 2. do 22. cyklu; w ra-

mieniu z bewacyzumabem (15 mg/kg) dodawano go od 2. do 6. cyklu chemioterapii, a następnie w cyklach od 7. do 22. stosowano placebo; w ramieniu z bewacyzumabem stosowanym przez cały okres leczenia podawano go od 2. do 22. cyklu. Pierwotnym punktem końcowej oceny był czas do progresji.

Wyniki. Do badania włączono 1873 kobiety. Mediana czasu do progresji wyniosła 10,3 miesiąca w grupie kontrolnej, 11,2 w grupie z bewacyzumabem stosowanym na początku leczenia oraz 14,1 w grupie z bewacyzumabem podawanym przez cały okres leczenia. Współczynnik ryzyka progresji lub zgonu wyniósł 0,908 (95% CI 0,795–1,040; $p = 0,16$) w grupie z bewacyzumabem stosowanym na początku leczenia oraz 0,717 (95% CI 0,625–0,824; $p < 0,001$) w grupie z bewacyzumabem podawanym przez cały okres leczenia (w porównaniu ze standardowym leczeniem). W chwili analizy 76,3% chorych żyło, nie było znamiennych różnic w czasie całkowitego przeżycia pomiędzy grupami. Częstość występowania nadciśnienia tętniczego wymagającego leczenia była wyższa w grupie z udziałem bewacyzumabu stosowanego na początku leczenia (16,5%) oraz w grupie z bewacyzumabem podawanym przez cały okres leczenia (22,9%) w porównaniu z grupą kontrolną (7,2%). Perforacje przewodu pokarmowego wymagające leczenia wystąpiły odpowiednio u 1,2%, 2,8% oraz 2,6% chorych.

Wnioski. Zastosowanie bewacyzumabu w trakcie oraz do 10 miesięcy po chemioterapii z udziałem karboplatyny i paklitakselu wydłuża medianę czasu do progresji o około 4 miesiące u chorych na zaawansowanego nabłonkowego raka jajnika.

Association of androgen deprivation therapy with cardiovascular death in patients with prostate cancer: a meta-analysis of randomized trials

Nguyen PL, Je Y, Schutz FA i wsp.
JAMA 2011; 306: 2359–2366

Kontrowersje na temat wzrostu liczby zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych w wyniku leczenia antyandrogenami chorych na raka gruczołu krokowego (PCSM, *prostate cancer-specific mortality*) były przedmiotem oświadczeń wydawanych przez liczne stowarzyszenia medyczne oraz ostrzeżenia sformułowanego przez amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków (FDA, *Food and Drug Administration*). Celem niniejszej pracy było przeprowadzenie systematycznego przeglądu i metaanalizy badań klinicznych z randomizacją w celu określenia wpływu leczenia antyandrogenowego na umieralność z przyczyn sercowo-naczyniowych, umieralność z powodu PCSM oraz na całkowitą liczbę zgonów u chorych na PCSM z niekorzystnymi czynnikami ryzyka, bez cech rozsiewu choroby.

Przeszukano bazy danych medycznych: MEDLINE, EMBASE oraz *Cochrane Central Register of Controlled Trials* w celu odnalezienia kontrolowanych badań klinicznych z randomizacją opublikowanych w języku angielskim między 1 stycznia 1966 r. a 11 kwietnia 2011 r.

Wybór badań. Poszukiwano badań, w których chorych na PCSM bez przerzutów odległych w ramieniu badanym leczono antyandrogenami, a w ramieniu kontrolnym ich nie podawano. Wymagane były szczegółowe informacje na temat zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych oraz mediana czasu obserwacji wynosząca ponad rok.

Pozyskiwanie danych. Danych przeszukiwało 2 niezależnych badaczy. Sumaryczną częstość występowania, względne ryzyko (RR, *relative risk*) oraz przedziały ufności obliczano z zastosowaniem modeli uwzględniających efekty stałe i randomowe.

Wyniki. Liczby zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych wśród 4141 chorych otrzymujących i nieotrzymujących leczenia antyandrogenowego w 8 randomizowanych badaniach klinicznych nie różniły się znamienne (odpowiednio 255/2200 v. 252/1941 zgonów; 11,0%; 95% CI 8,3–14,5% v. 11,2%; 95% CI 8,3–15,0%; RR 0,93; 95% CI 0,79–1,10; $p = 0,41$). Zarówno 3-letnie (11,5%; 95% CI 8,1–16,0% v. 11,5%; 95% CI 7,5–17,3%; RR 0,91; 95% CI 0,75–1,10; $p = 0,34$), jak i trwające 6 miesięcy lub krócej (10,5%; 95% CI 6,3–17,0% v. 10,3%; 95% CI 8,2–13,0%; RR 1,00; 95% CI 0,73–1,37; $p = 0,99$) leczenie antyandrogenowe nie wiązało się ze zwiększeniem liczby zgonów sercowo-naczyniowych. Wśród 4805 chorych z 11 badań, w których były dostępne dane dotyczące wszystkich zgonów, leczenie antyandrogenowe wpłynęło na mniejszą liczbę zgonów związanych z PCSM (443/2527 v. 552/2278 zdarzenia; 13,5%; 95% CI 8,8–20,3% v. 22,1%; 95% CI 15,1–31,1%; RR 0,69; 95% CI 0,56–0,84; $p < 0,001$) oraz mniejszą całkowitą umieralność (1140/2527 v. 1213/2278 zgonów; 37,7%; 95% CI 27,3–49,4% v. 44,4%; 95% CI 32,5–57,0%; RR 0,86; 95% CI 0,80–0,93; $p < 0,001$).

Wnioski. W zbiorczej analizie danych chorych na PCSM z niekorzystnymi czynnikami ryzyka, leczonych w badaniach klinicznych z randomizacją, nie stwierdzono wzrostu umieralności z przyczyn sercowo-naczyniowych wśród chorych leczonych antyandrogenami. Leczenie to wiązało się ze zmniejszonym ryzykiem zgonu z powodu PCSM oraz zmniejszeniem całkowitej umieralności.

Everolimus plus octreotide long-acting repeatable for the treatment of advanced neuroendocrine tumours associated with carcinoid syndrome (RADIANT-2): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study

Pavel ME, Hainsworth JD, Baudin E i wsp.

RADIANT-2 Study Group

Lancet 2011; 378: 2005–2012

Ewerolimus, doustny inhibitor mTOR (*mammalian target of rapamycin*), wykazuje aktywność przeciwnowotworową u chorych na zaawansowane neuroendokrynne nowotwory trzustki. Przeprowadzono badanie oceniające leczenie ewerolimusem w połączeniu z oktreotydem LAR (*long-acting repeatable*) u chorych na dobrze i średnio zróżnicowane neuroendokrynne nowotwory trzustki (rakowiaki).

Metody. Przeprowadzono kontrolowane badanie III fazy z zastosowaniem metody podwójnie ślepej próby, porównujące ewerolimus podawany doustnie w dawce 10 mg dziennie z placebo; w obu ramionach stosowano oktreotyd LAR (30 mg domięśniowo co 28 dni). Do randomizacji wykorzystano interaktywny system głosowy. Do badania włączano chorych powyżej 18. roku życia na dobrze i średnio zróżnicowane zaawansowane neuroendokrynne nowotwory trzustki (nieresekcyjne miejscowo zaawansowane lub rozsiane) z opisywaną w badaniach obrazowych progresją choroby w ciągu poprzedzających 12 miesięcy. Pierwotnym punktem oceny był czas do progresji nowotworu. Znamienność, uwzględniającą 2 planowe analizy przeprowadzone w trakcie badania, ustalono na $p \leq 0,0246$.

Wyniki. Do badania włączono 429 chorych, z których 357 zakończyło udział w badaniu, a 1 chorego stracono z obserwacji. Mediana czasu do progresji wyniosła 16,4 miesiąca (95% CI 13,7–21,2) wśród leczonych ewerolimusem w połączeniu z oktreotydem LAR oraz 11,3 miesiąca (8,4–14,6) u otrzymującym placebo z oktreotydem LAR (współczynnik ryzyka 0,77, 95% CI 0,59–1,00; jednostronny test *log-rank* $p = 0,026$). Działania niepożądane (ewerolimus w połączeniu z oktreotydem LAR v. placebo w połączeniu z oktreotydem LAR) były głównie 1. lub 2. stopnia; najczęściej występowały: zapalenie jamy ustnej (62% v. 14%), wysypka (37% v. 12%), zmęczenie (31% v. 23%) oraz biegunka (27% v. 16%).

Wnioski. Ewerolimus w połączeniu z oktreotydem LAR, w porównaniu z placebo w połączeniu z oktreotydem LAR, wydłuża czas do progresji chorych na zaawansowane neuroendokrynne nowotwory trzustki związane z zespołem rakowiaka.

Incidence of adenocarcinoma among patients with Barrett's esophagus

Hvid-Jensen F, Pedersen L, Drewes AM i wsp.

N Engl J Med 2011; 365: 1375–1383

Potrzebne są dokładne populacyjne dane dotyczące częstości występowania gruczolakoraka przełyku oraz dysplazji dużego stopnia w grupie chorych z rozpoznaniem przełyku Barretta.

Metody. W latach 1992–2009 przeprowadzono w Danii, na podstawie danych z Danish Pathology Registry i Danish Cancer Registry, badanie kohortowe w populacji chorych z przełykiem Barretta. Określono częstość występowania (liczbę przypadków przypadających na 1000 osobolat) gruczolakoraka przełyku oraz dysplazji wysokiego stopnia. W celu oceny względnego ryzyka wystandaryzowano wskaźniki częstości występowania na podstawie wskaźników występowania nowotworów w ogólnej populacji duńskiej w okresie trwania badania.

Wyniki. Do badania włączono 11 028 chorych z rozpoznaniem przełyku Barretta. Średni czas obserwacji wyniósł 5,2 roku. W pierwszym roku w przeprowadzonej serii wskaźnikowych endoskopii rozpoznano 131 nowych przypadków gruczolakoraka. W kolejnych latach wykryto 66 nowych raków gruczolowych. Oszacowany na tej podstawie wskaźnik częstości występowania gruczolakoraka przełyku wyniósł 1,2 przypadku/1000 osobolat (95% CI 0,9–1,5). W porównaniu z ryzykiem w ogólnej populacji względne ryzyko zachorowania na gruczolakoraka w grupie chorych z przełykiem Barretta wyniosło 11,3 (95% CI 8,8–14,4). Roczne ryzyko gruczolakoraka przełyku wyniosło 0,12% (95% CI 0,09–0,15). Wykrycie we wskaźnikowej endoskopii dysplazji małego stopnia wiązało się ze wskaźnikiem częstości występowania gruczolakoraka przełyku równym 5,1 przypadku na 1000 osobolat. Częstość występowania gruczolakoraka przełyku w grupie chorych bez potwierdzonej dysplazji wyniosła 1,0 na 1000 osobolat. Ryzyko oszacowane dla chorych z dysplazją wysokiego stopnia było nieco wyższe.

Wnioski. Przełyk Barretta jest silnym czynnikiem ryzyka zachorowania na gruczolakoraka przełyku, ale całkowite roczne ryzyko na poziomie 0,12% jest znacznie niższe niż założone, szacowane na 0,5%, stanowiące podstawę aktualnych wytycznych nadzoru diagnostycznego. Dane z niniejszego badania kwestionują zasadność przeprowadzania kontrolnych badań w populacji chorych z rozpoznaniem przełyku Barretta bez towarzyszącej dysplazji.

Gemcitabine alone versus gemcitabine plus radiotherapy in patients with locally advanced pancreatic cancer: an Eastern Cooperative Oncology Group trial

Loehrer PJ Sr, Feng Y, Cardenes H i wsp.

J Clin Oncol 2011; 29: 4105–4112

Celem badania było określenie roli radioterapii zastosowanej w skojarzeniu z gemcytabiną (GEM) w porównaniu z leczeniem wyłącznie gemcytabiną chorych na miejscowo zaawansowanego nieresekcyjnego raka trzustki.

Metody. Chorych na miejscowo zaawansowanego nieresekcyjnego raka trzustki przydzielono losowo do grupy leczonej wyłącznie gemcytabiną (w dawce 1000 mg/m²/tydzień, tygodnie 1.–6., 1 tydzień przerwy, następnie 3 tygodnie, 1 tydzień przerwy) lub grupy otrzymującej gemcytabinę (600 mg/m²/tydzień, tydzień 1.–5., następnie po 4 tygodniach 1000 mg/m²/tydzień, 3 tygodnie, 1 tydzień przerwy) skojarzoną z radioterapią (rozpoczętą w 1. dniu cyklu, dawka frakcyjna 1,8 Gy/fr do dawki całkowitej 50,4 Gy). Przeprowadzono badanie jakości życia przy użyciu kwestionariusza *Functional Assessment of Cancer Therapy-Hepatobiliary*.

Wyniki. Do badania włączono 74 chorych i przydzielono ich losowo do grupy leczonej gemcytabiną (ramię A; n = 37) lub gemcytabiną w skojarzeniu z radioterapią (ramię B; n = 34). U chorych leczonych w ramieniu B częściej występowały działania niepożądane w stopniu 4. i 5. (41% w porównaniu z 9%), ale wspólnie rozpatrywane działania niepożądane stopnia 3. i 4. występowały z podobną częstością (77% w A w porównaniu z 79% w B). Nie obserwowano znamienych różnic jakości życia ocenianej w tygodniu 6., 15.–16. oraz 36. Pierwotnym wskaźnikiem końcowej oceny był czas przeżycia, który wyniósł odpowiednio 9,2 miesiąca (95% CI, 7,9–11,4 miesiąca) i 11,1 miesiąca (95% CI, 7,6–15,5 miesiąca) dla ramienia A i B (jednostronna wartość p = 0,017 w stratyfikowanym teście *log-rank*).

Wnioski. W grupie chorych na miejscowo zaawansowanego nieresekcyjnego raka trzustki dodanie radioterapii do chemioterapii z zastosowaniem gemcytabiny wydłuża czas całkowitego przeżycia, przy akceptowalnej toksyczności.

Safety of early discharge for low-risk patients with febrile neutropenia: a multicenter randomized controlled trial

Talcott JA, Yeap BY, Clark JA i wsp.

J Clin Oncol 2011; 29: 3977–3983

Gorączka neutropeniczna jest częstym powikłaniem chemioterapii. Leczenie ambulatoryjne może obniżyć koszty i poprawić komfort życia chorego, ale stwarza ryzyko rozwoju nierozpoznanych powikłań.

Metody. Przy użyciu zwalidowanego algorytmu chorych w stabilnym stanie hospitalizowanych z powodu gorączki neutropenicznej (neutrocyty < 500/ μ l) włączającej chemioterapię przydzielono losowo do antybiotykoterapii w warunkach szpitalnych lub wczesnego wypisania ze szpitala oraz kontynuacji takiej samej antybiotykoterapii w warunkach ambulatoryjnych. Pierwotnym wskaźnikiem końcowej oceny było wystąpienie poważnych powikłań zdrowotnych, określonych jako niestabilność stanu ogólnego wymagająca pilnej interwencji lekarskiej.

Wyniki. Do momentu zakończenia badania z powodu małego naboru włączono do niego 117 chorych, u których wystąpiło 121 epizodów gorączki neutropenicznej. Wyłączono 5 przypadków niespełniających kryteriów oraz 3 z powodu niepełnej dokumentacji dotyczącej wyników badań. Grupy były zbliżone pod względem charakterystyki klinicznej, ale zróżnicowane socjodemograficznie z powodu zastosowania metody randomizacji blokowej. Mediana liczby neutrocytów wyniosła 100/ μ l. Hematopoetyczne czynniki wzrostu stosowano w 38% epizodów gorączki neutropenicznej. Średni czas trwania neutropenii wyniósł 4 dni (1–15 dni). Pięciu leczonych ambulatoryjnie chorych wymagało ponownej hospitalizacji. Wystąpiło 5 epizodów poważnych powikłań (8%) w ramieniu z hospitalizacją i 4 (9%) w ramieniu z leczeniem ambulatoryjnym (95% CI dla różnicy, –10% do 13%; $p = 0,56$). W żadnym z ramion nie zanotowano zgonu. Podawana przez chorych jakość życia była podobna w obu ramionach.

Wnioski. Nie znaleziono dowodów na występowanie niepożądanych następstw zdrowotnych w opiece ambulatoryjnej, mimo zaprojektowania protokołu zakładającego wykrycie dowodów pogorszenia stanu ogólnego chorych. Powyższe dane uzasadniają objęcie wybranych chorych z gorączką neutropeniczną z grupy niskiego ryzyka opieką ambulatoryjną z właściwym nadzorem diagnostycznym, mającym ujawnić ewentualne nieoczekiwane pogorszenie ich stanu ogólnego.

Phase II/III Study of R-CHOP-21 Versus R-CHOP-14 for Untreated Indolent B-Cell Non-Hodgkin's Lymphoma: JCOG 0203 Trial

Watanabe T, Tobinai K, Shibata T i wsp.

J Clin Oncol 2011; 29: 3990–3998

Skojarzenie rytuksymabu z cyklofosfamidem, doksorubicyną, winkrystyną oraz prednizonem (R-CHOP) stanowi jeden z najbardziej skutecznych schematów leczenia chłoniaka B-komórkowego o niskim stopniu złośliwości. Czynniki pobudzający tworzenie kolonii granulocytów (G-CSF, *granulocyte colony-stimulating factor*), który nasila zależną od przeciwciał cytotoksyczność rytuksymabu, stosuje się w celu skrócenia odstępów między kolejnymi cyklami CHOP. Pier-

wotnym wskaźnikiem końcowej oceny zaprojektowanego badania III fazy było wydłużenie czasu do progresji (PFS, *progression-free survival*) w grupie chorych leczonych schematem R-CHOP.

Metody. Nieleczonych uprzednio chorych na chłoniaka B-komórkowego o niskim stopniu złośliwości w III–IV stopniu zaawansowania klinicznego przydzielano losowo do 6 cykli R-CHOP podawanych co 3 tygodnie (R-CHOP-21) lub co 2 tygodnie (R-CHOP-14) z zastosowaniem G-CSF. Podtrzymujące leczenie rytuksymabem nie było dozwolone.

Wyniki. Do badania włączono 300 chorych. Po medianie czasu obserwacji wynoszącej 5,2 roku nie zaobserwowano znamiennej różnicy w PFS pomiędzy ramionami badania dla 299 spełniających kryteria włączenia chorych; mediana PFS wyniosła 3,7 roku (R-CHOP-21) w porównaniu z 4,7 roku (R-CHOP-14), a udziały 3-letnich i 6-letnich PFS odpowiednio 57% w porównaniu z 58% oraz 41% w porównaniu z 43% (współczynnik ryzyka 0,92; 95% CI 0,68–1,25; jednostronna wartość $p = 0,30$). Mediany czasu całkowitego przeżycia (OS, *overall survival*) nie osiągnięto w żadnym z ramion, nie zaobserwowano też znamiennej różnicy [6-letnie OS: 87% (R-CHOP-21) w porównaniu z 88% (R-CHOP-14); współczynnik ryzyka 1,15; 95% CI 0,57–2,30; jednostronna wartość $p = 0,65$]. Neutropenia w 4. stopniu i zakażenia w 3. stopniu nasilenia występowały częściej w grupie R-CHOP-21, ale zrealizowanie schematu leczniczego było możliwe w obu ramionach.

Wnioski. Strategia *dose-dense* zastosowana w schemacie R-CHOP nie wydłużyła PFS w grupie chorych na dotychczas nieleczonego chłoniaka B-komórkowego o niskim stopniu złośliwości. Właściwym kierunkiem wydaje się dalsze poszukiwanie optymalnych schematów leczenia pierwszej linii oraz badania dotyczące leczenia podtrzymującego.

Lymphocyte-depleted classical Hodgkin's lymphoma: a comprehensive analysis from the German Hodgkin study group

Klimm B, Franklin J, Stein H i wsp.

J Clin Oncol 2011; 29: 3768–3774

Porównano kliniczną charakterystykę i wyniki leczenia chorych na klasycznego chłoniaka Hodgkina ubogiego w limfocyty (LDCHL, *lymphocyte-depleted classical Hodgkin lymphoma*) z innymi histologicznymi podtypami.

Metody. Spośród 12 155 chorych na potwierdzonego histopatologicznie chłoniaka Hodgkina (HL, *Hodgkin lymphoma*) leczonych w ramach badań HD4-HD15 *German Hodgkin Study Group* 10 019 chorych poddano centralnej ocenie patologicznej. Podtyp LDCHL znaleziono i potwierdzono u 84 chorych (< 1%). Mediana czasu obserwacji wyniosła 67 miesięcy.

Wyniki. U chorych na LDCHL, w porównaniu z pozostałymi podtypami, częściej rozpoznawano chorobę w zaawansowanym stadium (74% w porównaniu z 42%, $p < 0,001$) oraz z towarzyszącymi ogólnymi objawami B (76% w porównaniu z 41%; $p < 0,001$). Inne czynniki ryzyka również występowały częściej u chorych na LDCHL. Całkowitą remisję lub niepotwierdzoną całkowitą remisję uzyskano u 82% osób z LDCHL w porównaniu z 93% chorych na inne podtypy HL ($p < 0,001$), ponadto u chorych na LDCHL obserwowano częściej progresję choroby. Pięcioletnie przeżycie do progresji (PFS) oraz całkowite przeżycie (OS) były znamienne krótsze w grupie chorych na LDCHL w porównaniu z chorymi na inne podtypy HL (PFS 71% w porównaniu z 85%; $p < 0,001$; OS 83% w porównaniu z 92%, $p = 0,0018$). W podgrupie 39 chorych na LDCHL poddanych leczeniu schematem *dose-dense* lub zintensyfikowanym z zastosowaniem bleomycyny, etopozydu, doksorubicyny, cyklofosfamid, winkrystyny, prokarbazyny i prednizonu uzyskano podobne wyniki leczenia jak u chorych na inne podtypy HL ($n = 3,564$; $p = 0,61$).

Wnioski. Podtyp LD w porównaniu z innymi podtypami chłoniaka Hodgkina charakteryzuje się obecnością większej liczby klinicznych czynników ryzyka oraz znamienne gorszym rokowaniem. Chorzy na LDCHL powinni być leczeni z zastosowaniem nowoczesnych zintensyfikowanych schematów leczniczych.

Oxaliplatin as adjuvant therapy for colon cancer: updated results of NSABP C-07 trial, including survival and subset analyses

Yothers G, O'Connell MJ, Allegra CJ i wsp.

J Clin Oncol 2011; 29: 3768–3774

W badaniu *The National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project* (NSABP) C-07 wykazano, że dodanie oksaliplatyny do fluorouracylu i leukoworyny (FULV) wydłużyło czas wolny od choroby (DFS, *disease-free survival*) w grupie chorych na raka okrężnicy w II lub III stopniu klinicznego zaawansowania. Po raz pierwszy opublikowano dane z badania NSABP C-07 dotyczące czasu całkowitego przeżycia (OS). Uaktualniono dane dotyczące DFS oraz przeanalizowano oba punkty końcowe w podgrupach chorych.

Metody. W innych badaniach udowodniono, że zastosowanie oksaliplatyny w grupie chorych w wieku ≥ 70 lat, a także w II stopniu klinicznego zaawansowania nowotworu nie przyniosło korzyści. Przeanalizowano działania niepożądane jako odpowiadające odmiennym wynikom w tych podgrupach chorych.

Wyniki. 2409 spełniających kryteria chorych przydzielono losowo do chemioterapii według schematu FULV [FU 500 mg/m² podawany w dożylnym krótkotrwałym wlewie (*i.v.*) raz w tygodniu przez 6 tygodni; leukoworyna 500 mg/m² *i.v.* raz w tygodniu przez 6 tygodni w każdym z 3 8-tygodniowych cyklów] lub schematu FLOX (FULV w połączeniu z oksaliplatyną 85 mg/m² *i.v.* w dniu 1., 15. i 29. każdego cyklu). W ciągu 8 lat obserwacji OS był w obu grupach zbliżony (współczynnik ryzyka 0,88; 95% CI 0,75–1,02; $p = 0,08$). W grupie chorych leczonych schematem FLOX obserwowano wydłużenie DFS (współczynnik ryzyka 0,82; 95% CI 0,72–0,93; $p = 0,002$). Wpływ oksaliplatyny na OS nie zależał od stopnia klinicznego zaawansowania choroby ($p = 0,38$ dla OS, $p = 0,37$ dla DFS), ale różnił się w zależności od wieku chorego (chorzy < 70 r. w porównaniu z chorymi > 70 r., $p = 0,039$). Podobną tendencję obserwowano w odniesieniu do DFS ($p = 0,073$). Zastosowanie oksaliplatyny znamienne wydłużyło OS u chorych poniżej 70 r. (współczynnik ryzyka 0,80; 95% CI 0,68–0,95; $p = 0,013$), nie obserwowano jednak tej korzyści w populacji starszych chorych.

Wnioski. W niniejszym badaniu dodanie oksaliplatyny do FULV nie wydłużyło OS chorych na raka okrężnicy, ale potwierdzono wydłużenie DFS po zastosowaniu tego schematu. Ponadto w przeprowadzonej analizie podgrup wykazano wydłużenie OS po zastosowaniu oksaliplatyny w grupie chorych poniżej 70 r.

Opracowali:

Dr n. med. Anna Kowalczyk

Dr n. med. Ewa Szutowicz-Zielińska

Lek. Anna Wrona

Dr n. med. Krzysztof Konopa