

A controlled trial of a human papillomavirus type 16 vaccine

Koutsky LA, Ault KA, Wheeler CM i wsp.
N Engl J Med 2002; 347: 1645-51

U około 20% dorosłych ludzi dochodzi do zakażenia ludzkim wirusem brodawczaka typu 16 (HPV-16). Większość zakażeń ma łagodny przebieg, ale w niektórych przypadkach może dochodzić do rozwoju raka narządów płciowych lub okolicy odbytu. Szczepionka ograniczająca częstość występowania zakażeń HPV-16 mogłaby przynieść znaczące korzyści dla zdrowia publicznego.

Metody. Przeprowadzono podwójnie ślepe randomizowane badanie, do którego włączono 2392 kobiety w wieku od 16 do 23 lat. Kobietom podawano placebo lub szczepionkę zawierającą cząsteczki o budowie zbliżonej do HPV-16 (40 µg/dawkę) w dniu 0, a następnie po 2 i 6 miesiącach. Próbkę z narządów płciowych do badania na obecność DNA wirusa HPV-16 pobierano przed włączeniem do badania, miesiąc po trzecim szczepieniu, a następnie co sześć miesięcy. Zgodnie z protokołem u kobiet wykonywano kolposkopię. Tkanki uzyskane drogą biopsji były badane w kierunku występowania śródnaślónkowego nowotworu szyjki macicy (*cervical intraepithelial neoplasia* CIN) oraz, z zastosowaniem łańcuchowej reakcji polimerazy (PCR), na obecność DNA wirusa HPV-16. Głównym kryterium oceny było stwierdzenie przewlekłego zakażenia HPV-16, definiowanego jako obecność wirusowego DNA, w próbkach pobieranych w trakcie 2 lub więcej wizyt. W analizie uwzględniono kobiety, u których nie stwierdzono obecności DNA HPV-16 oraz przeciwciał przeciwko HPV-16 w chwili włączenia do badania oraz miesiąc po podaniu ostatniej iniekcji placebo/szczepionki.

Wyniki. Mediana czasu obserwacji od podania ostatniej iniekcji wynosiła 17,4 miesiący. Częstość występowania przewlekłych zakażeń HPV-16 na 100 kobieto-lat wynosiła 3,8 w grupie otrzymującej placebo i 0 wśród kobiet szczepionych (100% skuteczność, 95% przedział ufności, 90-100; $p < 0,001$). Stwierdzono 9 przypadków CIN, wszystkie wystąpiły u kobiet otrzymujących placebo.

Wnioski. Podawanie szczepionki przeciwko HPV-16 zmniejsza częstość występowania zakażenia HPV-16 oraz związanej z nim CIN. Immunizacja kobiet nie zakażonych HPV-16 może prowadzić do obniżenia liczby zachorowań na raka szyjki macicy.

Cisplatin and etoposide regimen is superior to cyclophosphamide, epirubicin, and vincristine regimen in small-cell lung cancer: results from a randomized phase III trial with 5 years' follow-up

Sundstrom S, Bremnes RM, Kaasa S i wsp.
J Clin Oncol 2002; 20: 4665-72

Celem badania było określenie, czy etopozyd z cisplatyną (EP) jest skuteczniejszy od cyklofosfamidu w połączeniu z epirubicyną i winkrystyną (CEV) w leczeniu chorych na drobnokomórkowego raka płuca.

Metody. W ramach badania leczono 436 chorych; po 218 chorych przydzielono losowo do leczenia schematami EP i CEV. Stratyfikację przeprowadzono z uwzględnieniem stadium zaawansowania choroby (choroba ograniczona – *limited disease*, LD – 214 chorych; choroba rozszkana – *extensive disease*, ED – 222 chorych). W grupie leczonej schematem EP chorzy otrzymywali pięć cykli leczenia, składającego się z etopozydu 100 mg/m² i cisplatyny 75 mg/m² dożylnie w pierwszym dniu, a następnie etopozydu 200 mg/m², podawanego doustnie od drugiego do czwartego dnia chemioterapii. W grupie leczonej schematem CEV podawano pięć cykli epirubicyny (50 mg/m²), cyklofosfamidu (1000 mg/m²) oraz winkrystyny (2 mg); wszystkie leki podawano dożylnie w pierwszym dniu każdego cyklu. Dodatkowo, chorzy z ograniczoną postacią choroby otrzymywali napromienianie na obszar śródpiersia, jednocześnie z trzecim cyklem chemioterapii, a chorzy, u których stwierdzono całkowitą remisję, otrzymywali także elektryczne napromienianie na obszar mózgowia.

Wyniki. Rozkład takich cech jak wiek, płeć oraz czynniki rokownicze: ubytek masy ciała i stan sprawności był podobny w obu grupach. Odsetki dwu i pięcioletnich przeżyć w grupie leczonej schematem EP (odpowiednio 14% i 5%, $p=0,0004$) były znamienne wyższe w porównaniu z wynikami uzyskanymi w grupie leczonej schematem CEV (odpowiednio 6% i 2%). Wśród chorych z ograniczoną postacią choroby mediana czasu przeżycia wynosiła 14,5 miesiący w grupie leczonej EP i 9,7 miesiący w grupie leczonej CEV, a odsetki dwu i pięcioletnich przeżyć – odpowiednio 25% i 10% w grupie leczonej EP oraz 8% i 3% w grupie leczonej CEV, ($p=0,0001$). Wśród chorych na rozszkaną postać choroby nie stwierdzono różnic w wynikach leczenia pomiędzy obiema grupami. Jakość życia chorych była podobna w obu grupach.

Wnioski. Wykazano wyższą skuteczność schematu EP w porównaniu do CEV u chorych na ograniczoną postać drobnokomórkowego raka płuca. U chorych na rozszkaną

postać skuteczność obu schematów jest podobna, z podobnymi odsetkami długoletnich przeżyć i podobną jakością życia.

Extended transthoracic resection compared with limited transhiatal resection for adenocarcinoma of the esophagus

Hulscher JBF, van Sandick JW, de Boer AGEM i wsp. *N Engl J Med* 2002; 347: 1662-9

Istnieją kontrowersje dotyczące najlepszego chirurgicznego sposobu leczenia raka przełyku.

Metody. 220 chorych na gruczolakoraka środkowej lub dolnej części przełyku lub na gruczolakoraka wpustu, obejmującego dolną część przełyku, losowo przydzielono do leczenia chirurgicznego, polegającego na wycięciu przełyku z dojścia przezrozworowego, lub z dostępu przez klatkę piersiową z usunięciem węzłów chłonnych. Głównym kryterium oceny był całkowity czas przeżycia oraz czas przeżycia wolny od objawów choroby. Dodatkowo oceniano wczesną śmiertelność, jakość życia oraz koszt leczenia.

Wyniki. U 106 chorych wykonano zabieg z dojścia przezrozworowego, a u 114 chorych – z dojścia przez klatkę piersiową. Cechy demograficzne oraz cechy guza były podobne w obu grupach. Powikłania okołoperacyjne były częstsze w grupie chorych operowanych z dojścia przez klatkę piersiową, ale nie było znaczącej różnicy w śmiertelności podczas hospitalizacji ($p=0,450$). Mediana czasu obserwacji wyniosła 4,7 roku. W tym czasie zmarło 142 chorych; 74 (70%) po zabiegu z dojścia przezrozworowego oraz 68 (60%) po zabiegu z dojścia przez klatkę piersiową ($p=0,12$). Aczkolwiek różnica w czasie przeżycia nie była statystycznie istotna, istniała tendencja do dłuższego pięcioletniego przeżycia po rozległym zabiegu: czas przeżycia wolny od objawów choroby wynosił 27% dla chorych operowanych z dojścia przezrozworowego w porównaniu do 39% dla chorych operowanych z dojścia przez klatkę piersiową (95% przedział ufności, -1 do 24% (ujemna wartość wskazuje na dłuższy czas przeżycia po zabiegu z dojścia przezrozworowego)), podczas gdy udział przeżyć wynosi 29% w porównaniu do 39% (95% przedział ufności, -3 do 23%).

Wnioski. Przezrozworowe wycięcie przełyku wiązało się z mniejszą śmiertelnością, w porównaniu z zabiegiem wykonywanym po otwarciu klatki piersiowej, z rozległym wycięciem węzłów chłonnych. Aczkolwiek mediana całkowitego czasu przeżycia, czasu przeżycia wolnego do objawów choroby oraz czasu przeżycia z uwzględnieniem jakości życia nie różniły się znacząco dla obu grup, istniała tendencja do wydłużenia pięcioletniego przeżycia po operacji z dojścia przez klatkę piersiową.

Influence of psychological coping on survival and recurrence in people with cancer: systematic review

Petticrew M, Bell R, Hunter D

BMJ 2002; 325: 1066-76

Cel. Podsumowanie stanu wiedzy dotyczącego wpływu psychologicznych sposobów radzenia sobie (włączając w to takie postawy jak: „walczący duch”, beznadziejność, zaprzeczanie i unikanie) na czas przeżycia i liczbę wznów u chorych na nowotwory złośliwe.

Model badania. Systematyczny przegląd opublikowanych i nieopublikowanych prospektywnych badań obserwacyjnych.

Elementy oceny. Czas przeżycia i liczba wznów. **Wyniki.** Wpływ różnych sposobów psychologicznych radzenia sobie na czas życia u chorych na nowotwory były analizowane w 26 badaniach. 11 badań oceniało występowanie wznów. W większości badań oceniających nastawienie do walki (10 badań) i poczucie osamotnienia/beznadziejności (12 badań) nie stwierdzono związku pomiędzy takimi sposobami radzenia sobie, a czasem przeżyć i występowaniem wznów procesu nowotworowego. Dowody na rolę pozostałych sposobów radzenia sobie są również słabe. Wyniki pozytywne ograniczały się do małych, nieprawidłowych metodologicznie badań. Po wszechnie nie brano pod uwagę czynników mogących mieć potencjalnie wpływ na wynik obserwacji. Pozytywne wnioski były ograniczone do małych badań, co może sugerować zafałszowanie publikowanych wyników.

Wnioski. Istnieje mało spójnych dowodów na to, że różne psychologiczne sposoby radzenia sobie mają znaczący wpływ na czas przeżycia i ryzyko wystąpienia wznowy w chorobie nowotworowej. Chorzy na nowotwory nie powinni być nakłaniani do przyjęcia pewnego szczególnego sposobu radzenia sobie, celem poprawy czasu przeżycia lub zmniejszenia ryzyka wznowy.

The Canadian National Breast Screening-1: breast cancer mortality after 11 to 16 years of follow-up

Miller AB, To T, Baines CJ i wsp.

Ann Intern Med 2002; 137: 305-12

Skuteczność badań przesiewowych w kierunku wykrywania raka piersi u kobiet w wieku od 40 do 49 lat pozostaje nadal kontrowersyjna.

Cel. Ocena umieralności z powodu raka piersi u kobiet w wieku od 40 do 49 lat, które były objęte programem wykonywanych corocznie przesiewowych badań mammograficznych, fizykalnego badania piersi oraz wskazówek dotyczących samobadania piersi, w porównaniu do grupy kobiet, u których przeprowadzono jedno fizykalne badanie piersi oraz udzielano wskazówek dotyczących samobadania piersi.

Metody. Indywidualnie randomizowane kontrolowane badanie prowadzono w 15 kanadyjskich ośrodkach. Od stycznia 1980 r. do marca 1985 r. do badania włączono 50.430 ochotniczek w wieku od 40 do 49 lat, które nie były w ciąży, nie chorowały na raka piersi oraz nie miały wykonanej mammografii w ciągu ostatnich 12 miesięcy. Po fizykalnym badaniu piersi oraz udzieleniu wskazówek dotyczących samobadania piersi 25.214 kobiet przydzielono losowo do grupy, w której wykonywano coroczną mammografię, fizykalne badanie piersi oraz samobadanie piersi, a 25.216 – do grupy, która była objęta rutynową opieką lekarską.

Zweryfikowano częstość występowania raka piersi oraz umieralność do 31 grudnia 1993 r. oraz zgony z powodu raka piersi do 30 czerwca 1996 r.

Wyniki. Stwierdzono 105 raków piersi w grupie chorych, u których wykonywano mammografię oraz 108 raków piersi w grupie chorych, które poddawano standardowej kontroli. Skumulowany współczynnik ryzyka, po uwzględnieniu dodatkowych mammografii, wykonywanych poza badaniem, wyniósł 1,06 (95% przedział ufności, 0,80 do 1,40). W grupie kobiet, u których wykonywano mammografię do 31 grudnia 1993 r. stwierdzono 592 inwazyjne raki piersi oraz 71 nowotworów śródnałonkowych, natomiast w grupie poddawanej rutynowej kontroli odpowiednio 552 oraz 29.

Wnioski. Po 11 do 16 latach obserwacji, po wykonaniu 4 do 5 badań przesiewowych w postaci mammografii, fizykalnego badania piersi oraz samobadania piersi nie stwierdzono obniżenia umieralności z powodu raka piersi w porównaniu do rutynowej opieki lekarskiej, obejmującej jednokrotne fizykalne badanie piersi oraz udzielenie wskazówek dotyczących samobadania piersi. Wyniki badania wskazują, że zmniejszenie umieralności z powodu raka piersi o co najmniej 20% w wyniku badań przesiewowych jest mało prawdopodobne.

Prospective, randomized, double blind, placebo-controlled trial of marimastat after response to first-line chemotherapy in patients with small-cell lung cancer: a trial of the National Cancer Institute of Canada-Clinical Trials Group and the European Organization for Research and Treatment of Cancer

Shepherd FA, Giaccone G, Seymour L i wsp.
J Clin Oncol 2002; 20: 4434-9

Cel. Zwiększona ekspresja metaloproteinaz wiąże się ze złym rokowaniem u chorych na drobnokomórkowego raka płuca. Celem badania była ocena, czy leczenie uzupełniające przy użyciu inhibitora metaloproteinaz (ma-

rimastatu) może przedłużyć czas przeżycia chorych na drobnokomórkowego raka płuca, u których uzyskano odpowiedź na leczenie chemiczne.

Materiał i metody. Do badania włączano chorych, u których uzyskano częściową lub całkowitą remisję po chemioterapii. Chorych dzielono na podgrupy zależnie od zastosowanego napromieniania (wczesne, późne lub brak), stopnia zaawansowania choroby (postać ograniczona lub rozległa), uzyskanej odpowiedzi na leczenie (całkowita lub częściowa) oraz zgłaszającej grupy (NCCI, C-CTG, EORTC), a następnie losowo przydzielano do leczenia marimastatem w dawce 10 mg lub placebo doustnie, dwa razy na dobę, przez dwa lata.

Wyniki. Do badania włączono 532 chorych, z których 266 otrzymało marimastat, a 266 placebo. 279 chorych (52%) miało ograniczoną postać choroby, a 253 (48%) – postać rozległą. Po leczeniu indukcyjnym całkowitą remisję uzyskano u 176 chorych (33%), a częściową u 341 chorych (64%); 15 chorych (3%) poddano zabiegowi chirurgicznemu. Mediana czasu do progresji choroby wyniosła 4,3 miesiące dla chorych leczonych marimastatem oraz 4,4 miesiące dla chorych leczonych placebo ($P=0,81$). Mediana czasu przeżycia dla chorych leczonych marimastatem i placebo wynosiła odpowiednio 9,3 i 9,7 miesięcy ($P=0,90$). Toksyczność leczenia u chorych leczonych marimastatem obejmowała wyłącznie objawy ze strony układu mięśniowo-szkieletowego (18% objawów w stopniu 3 i 4). Modyfikacja dawki ze względu na toksyczność mięśniowo-szkieletową była konieczna u 90 chorych (33%) leczonych marimastatem, a u 87 chorych przerwano leczenie ze względu na jego toksyczność. U chorych leczonych marimastatem stwierdzono znacząco obniżoną jakość życia przez 3 do 6 miesięcy.

Wnioski. Leczenie marimastatem po indukcyjnej chemioterapii chorych na drobnokomórkowego raka płuca nie miało wpływu na poprawę czasu przeżycia i miało negatywny wpływ na jego jakość.

Randomized trial of breast self-examination in Shanghai: final results

Thomas DB, Gao DL, Ray RM i wsp.
J Natl Cancer Inst 2002; 94: 2002

Kobiety przeprowadzające samobadanie piersi mogą wykryć raka o mniejszej średnicy i we wcześniejszym stadium w porównaniu do kobiet, które nie przeprowadzają tego badania. Równocześnie wpływ samobadania piersi na obniżenie umieralności z powodu raka nie został dotąd udowodniony. Badanie przeprowadzono, aby stwierdzić, czy intensywny program szkolenia w zakresie samobadania piersi zmniejszy liczbę zgonów z powodu raka piersi.

Metody. Od października 1989 r. do października 1991 r. 266.064 kobiety pracujące w 519 fabrykach w Szanghaju przydzielono losowo do grupy, w której przeprowadzono szkolenie dotyczące samobadania piersi (132.979) oraz do grupy kontrolnej (133.085). Szkolenie

dotyczące samobadania piersi przeprowadzono na początku programu, a następnie dodatkowo po roku i po trzech latach. Przez pięć lat, co sześć miesięcy kobiety wykonywały samobadanie piersi w obecności lekarza. Uczestniczkom badania regularnie przypominano o miesięcznym samobadaniu piersi. Kobiety obserwowano do grudnia 2000 roku. Skumulowane współczynniki ryzyka zgonu z powodu raka piersi oceniano przy użyciu modelu Coxa. Użyto dwustronnych testów statystycznych.

Wyniki. Stwierdzono 135 zgonów z powodu raka piersi (0,10%) w grupie kobiet, które regularnie badały sobie piersi oraz 131 zgonów (0,10%) w grupie kontrolnej. Skumulowana umieralność z powodu raka piersi w ciągu 10-11 lat była podobna (skumulowany współczynnik ryzyka zgonu dla kobiet wykonujących samobadanie piersi w porównaniu do grupy kontrolnej wyniósł 1,04, 95% przedział ufności, od 0,82 do 1,33, $p=0,72$). Stwierdzono więcej zmian łagodnych w grupie kobiet, które wykonywały samobadanie piersi w porównaniu do grupy kontrolnej.

Wnioski. Intensywne szkolenie dotyczące samobadania piersi nie zmniejszyło umieralności z powodu raka piersi. Jest mało prawdopodobne, aby samobadanie piersi bez wykonywania mammografii wpłynęło na obniżenie umieralności z powodu raka piersi. Kobiety, które chcą regularnie wykonywać samobadanie piersi, powinny być informowane, że skuteczność tego badania nie została udowodniona oraz, że może to zwiększyć prawdopodobieństwo wykonania biopsji z powodu zmian łagodnych.

Phase III randomised trial comparing paclitaxel/carboplatin with paclitaxel/cisplatin in patients with advanced non-small-cell lung cancer: a cooperative multinational trial

Rossel R, Gatzemeier U, Betticher DC i wsp.
Ann Oncol 2002; 13: 1539-49

Paklitaksel w skojarzeniu z cisplatiną i karboplatiną wykazuje znaczącą aktywność w leczeniu chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca. Przeprowadzono badanie trzeciej fazy, obejmujące chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca, którzy nie otrzymywali uprzednio chemioterapii. Celem badania była ocena i porównanie odsetka odpowiedzi na leczenie u chorych otrzymujących paklitaksel z karboplatiną, w porównaniu z chorymi leczonymi paklitakselem z cisplatiną. Paklitaksel podawano w dawce 200 mg/m² w trzygodzinnym wlewie dożylnym, a następnie podawano karboplatinę na poziomie dawki odpowiadającym AUC 6, lub cisplatinę w dawce 80 mg/m². Cykle powtarzano co 3 tygodnie. Porównywano również czas przeżycia, działania niepożądane chemioterapii oraz jakość życia.

Metody. Chorych losowo przydzielano do jednego z dwóch schematów chemioterapii. Przeprowadzono stratyfikację pod względem ośrodka prowadzącego leczenie,

stanu sprawności, stopnia zaawansowania nowotworu oraz postaci histologicznej nowotworu. Analizę odsetka odpowiedzi na leczenie oraz analizę czasu przeżycia przeprowadzono z uwzględnieniem chorych, u których możliwa była ocena odpowiedzi. Analizę czasu przeżycia przeprowadzono również dla wszystkich chorych poddanych randomizacji.

Wyniki. Do badania włączono 618 chorych. Rozkład cech takich jak: płeć (83% mężczyzn), wiek (mediana 58 lat), stan sprawności (83% ECOG 0-1), stopień zaawansowania (68% IV, 32% IIIB) oraz budowa histologiczna (38% raków płaskonabłonkowych) był podobny w obu ramionach badania. U 306 chorych w ramieniu z paklitakselem i karboplatiną podano łącznie 1311 cykli chemioterapii (mediana 4, zakres 1-10), natomiast u 302 chorych, którzy otrzymali paklitaksel z cisplatiną podano łącznie 1321 cykli (mediana 4, zakres 1-10). Zaledwie w 76% cykli karboplatinę podano na zaplanowanym poziomie dawki AUC 6, natomiast cisplatinę podano w zaplanowanej dawce 80 mg/m² w 96% cykli. Odsetek odpowiedzi na leczenie wyniósł 25% (70 z 279) w grupie otrzymującej paklitaksel z karboplatiną, i 28% (80 z 284) wśród chorych leczonych paklitakselem z cisplatiną ($p=0,45$). Ocena odpowiedzi przeprowadzana była przez niezależny zespół radiologów. Analiza przeprowadzona u wszystkich chorych włączonych do badania wykazała, że mediana czasu przeżycia w ramieniu z paklitakselem i karboplatiną wyniosła 8,5 miesięcy, a w ramieniu z paklitakselem i cisplatiną – 9,8 miesięcy (współczynnik ryzyka 1,20, 90% przedział ufności 1,06 – 1,40; $p=0,019$). Odsetki dwuletnich przeżyć w obu grupach wyniosły odpowiednio 9% i 15%. Poza neutropenią i trombocytopenią, które występowały częściej wśród chorych otrzymujących paklitaksel i karboplatinę, oraz nudnościami, wymiotami i objawami uszkodzenia nerek, które występowały częściej w ramieniu z paklitakselem i cisplatiną, ciężkie powikłania występowały rzadko, a ich częstość była podobna w obu grupach. Jakość życia (oceniana na podstawie skali EORTC QLQ-30 i LC-13) była podobna w obu grupach.

Wnioski. Jest to pierwsze badanie, porównujące skuteczność cisplatinę i karboplatinę w leczeniu chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca. Pomimo że odsetki odpowiedzi na leczenie były podobne w obu grupach, znamienne dłuższy czas całkowitego przeżycia, uzyskany w grupie otrzymującej paklitaksel z cisplatiną, wskazuje, że schemat ten powinien być stosowany w pierwszym rzucie leczenia.

Randomized adjuvant trial of tamoxifen and goserelin versus cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil: evidence for the superiority treatment with endocrine blockade in premenopausal patients with hormone-responsive breast cancer – Austrian Breast and Colorectal Study Group Trial 5

Jakesz R, Hausmaninger H, Kubista E i wsp.
J Clin Oncol 2002; 24: 4621-7

Współczesne leczenie uzupełniające chorych na raka piersi w okresie przedmenopauzalnym obejmuje chemioterapię, kastrację oraz podawanie tamoksyfenu. Celem badania, przeprowadzonego przez Austrian Breast and Colorectal Study Group, było porównanie skuteczności złożonego leczenia hormonalnego ze standardową chemioterapią.

Chorzy i metody. Chore (N=1034), u których stwierdzono obecność receptorów steroidowych w guzie, przydzielono losowo do leczenia gosereliną przez trzy lata i tamoksyfenem przez pięć lat, lub do sześciu cykli chemioterapii zawierającej cyklofosfamid, metotreksat i 5-fluorouracyl (schemat CMF). Chore stratyfikowano według histopatologicznego stopnia zaawansowania, stopnia histologicznego zróżnicowania guza, liczby zajętych przez przerzuty węzłów chłonnych, rodzaju zabiegu chirurgicznego oraz stanu receptorów steroidowych. Jako czas wolny od wznowy przyjęto okres od randomizacji do pierwszego nawrotu choroby, wznowy miejscowej lub pojawienia się nowotworu w drugiej piersi. Za całkowity czas przeżycia przyjęto okres do zgonu chorej.

Wyniki. W czasie obserwacji o medianie 60 miesięcy nawrót wystąpił u 17,2% chorych leczonych hormonalnie i u 20,8% otrzymujących chemioterapię, a wznowa miejscowa odpowiednio u 4,7% i 8,0%. Czas wolny od nawrotu był znacząco dłuższy w grupie leczonej hormonalnie (odpowiednio, $p=0,037$ i $p=0,015$), natomiast czas całkowitego przeżycia był w obu podgrupach podobny ($p=0,195$).

Wnioski. Wyniki sugerują, że skuteczność leczenia z zastosowaniem gosereliny i tamoksyfenu jest wyższa niż skuteczność chemioterapii wg schematu CMF w leczeniu uzupełniającym chorych na raka piersi w I i II stopniu zaawansowania.

Randomized study to evaluate the use of high-dose therapy as part of primary treatment for „aggressive” lymphoma

Kaiser U, Uebelacker I, Abel U i wsp.
J Clin Oncol 2002; 20: 4413-9

Jest to wieloośrodkowe, randomizowane badanie trzeciej fazy, przeprowadzone przez niemiecką grupę German High Grade Non Hodgkin's Lymphoma Study Group, oceniające skuteczność chemioterapii wysokodawkowej (*high-dose therapy*, HDT) jako element pierwotnego leczenia agresywnych chłoniaków nieziarniczych, obejmującego schemat CHOEP (cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, etopozyd i prednison), w połączeniu z radioterapią na obszar zajęty przez nowotwór (*involved-field*, IF). **Metody.** Od 1990 r. do 1997 r. do badania włączono 312 chorych na agresywne chłoniaki nieziarnicze, w wieku poniżej 60 lat i z podwyższonym poziomem LDH. Chorzy, u których po dwóch cyklach chemioterapii CHOEP stwierdzono choćby minimalną odpowiedź na leczenie, otrzymywali dalsze trzy cykle tej samej chemioterapii i napromienianie na obszar zajęty przez nowotwór (ramię A), lub otrzymywali jeden dodatkowy cykl CHOEP, a następnie poddawani byli wysokodawkowej chemioterapii BEAM (karmustyna, etopozyd, arabinozyd cytozyny, melfalan), w połączeniu z autologicznym przeszczepem komórek macierzystych, a na koniec otrzymywali napromienianie na obszar zajęty przez nowotwór (ramię B).

Wyniki. Spośród 158 chorych w ramieniu B, 103 (65%) otrzymało chemioterapię wysokodawkową. Odsetek całkowitych odpowiedzi po zakończeniu leczenia wynosił 62,9% w ramieniu A i 69,9% w ramieniu B. Przy medianie czasu obserwacji wynoszącej 45,5 miesięcy odsetek trzyletnich przeżyć dla wszystkich 312 chorych wyniósł 63% (63% w grupie A, 62% w grupie B; $p=0,68$). Odsetek przeżyć wolnych od zdarzeń wynosił 49% w grupie A, i 59% w grupie B ($p=0,22$). Wystąpienie nawrotu choroby u chorych w grupie B wiązało się ze znacząco krótszym czasem przeżycia niż wystąpienie nawrotu w grupie A ($p<0,05$). Nawroty po chemioterapii wysokodawkowej pojawiały się wcześniej (mediana czasu pomiędzy zakończeniem leczenia a nawrotem wynosiła 3 miesiące). U sześciu chorych w grupie A i u trzech w grupie B doszło do rozwoju drugiego nowotworu.

Wnioski. Wyniki tego badania nie dają podstaw do standardowego wczesnego stosowania chemioterapii wysokodawkowej z zastosowaniem karmustyny, etopozydu, arabinozydu cytozyny i melfalanu, po skróconej standardowej chemioterapii.

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