

## A double-blind, placebo-controlled, randomized trial of oral sodium clodronate for metastatic prostate cancer (MRC PR05 Trial)

Dearnaley DP, Sydes MR, Mason MD i wsp.  
*J Natl Canc Inst* 2003; 95:1300-1311

Kości są najczęstszą lokalizacją przerzutów raka stercza. Bisfosfoniany zmniejszają nadmierny obrót kostny, zachowując strukturę i prawidłowe uwapnienie kości u chorych na wiele innych nowotworów. Przeprowadzono randomizowane, podwójnie ślepe badanie kliniczne z placebo, celem oceny, czy zastosowanie kłodronianu (bisfosfonianu pierwszej generacji) wydłuża czas do progresji w obrębie szkieletu u chorych na raka gruczołu krokowego z przerzutami do kości.

**Metody.** Od czerwca 1994 r. do lipca 1998 r. 311 mężczyzn, którzy rozpoczęli lub byli w trakcie skutecznej hormonoterapii „pierwszego rzutu”, przydzielano losowo do doustnego leczenia kłodronianem (2080 mg/dzień) lub do placebo przez okres maksymalnie trzech lat. Głównym celem badania była ocena czasu do objawów progresji w obrębie kośćca. Dodatkowo oceniano całkowity czas przeżycia, objawy niepożądane towarzyszące leczeniu oraz zmiany stanu ogólnego, ocenianego wg klasyfikacji WHO. Czas do niepowodzenia leczenia analizowano przy użyciu testu chi-kwadrat, log-rank oraz krzywych Kaplana-Meiera. Wszystkie stosowane testy statystyczne były dwustronne.

**Wyniki.** Wyjściowe parametry dotyczące stanu chorych były podobne w obu grupach. Po okresie obserwacji o medianie 59 miesięcy, czas do progresji w obrębie kośćca (współczynnik ryzyka=0,79; 95% przedział ufności od 0,61 do 1,02;  $p=0,66$ ) i całkowity czas przeżycia (współczynnik ryzyka=0,80; 95% przedział ufności od 0,62 do 1,03;  $p=0,082$ ) w grupie leczonej kłodronianem były nieznamiennie dłuższe w porównaniu do grupy kontrolnej. Chorzy w ramieniu badanym mieli mniejsze ryzyko pogorszenia stanu ogólnego, ocenianego wg skali WHO (współczynnik ryzyka=0,71; 95% przedział ufności od 0,56 do 0,92;  $p=0,008$ ). Jednocześnie w grupie leczonej kłodronianem częściej występowały dolegliwości ze strony przewodu pokarmowego i podwyższony poziom dehydrogenazy mleczanowej oraz wymagane były częstsze modyfikacje dawki badanego leku (współczynnik ryzyka=1,71; 95% przedział ufności od 1,21 do 2,41;  $p=0,002$ ). Wyniki analizy podgrup sugerują zależność skuteczności kłodronianu od czasu rozpoczęcia jego stosowania, po rozpoznaniu przerzutów do kości.

**Wnioski.** Wyniki badania wskazują na zasadność prowadzenia badań nad bisfosfonianami nowszej generacji

w grupie chorych na raka stercza z przerzutami do kości.

## A randomized trial of letrozole in postmenopausal women after five years of tamoxifen therapy for early-stage breast cancer

Goss PE, Ingle JN, Martino S i wsp.  
*N Engl J Med* 2003; 349: 1793-1802

Podawanie przez pięć lat tamoksyfenu chorym po zabiegu operacyjnym z powodu hormonozależnego raka piersi wydłuża czas przeżycia i czas do nawrotu choroby. Stosowanie, po zakończeniu leczenia tamoksyfenem, inhibitora aromatazy – letrozolu, który hamuje wytwarzanie estrogenu, mogłoby spowodować dalszą poprawę wyników leczenia.

**Metody.** Przeprowadzono podwójnie ślepe badanie kliniczne, z placebo w grupie kontrolnej, którego celem była ocena skuteczności stosowania letrozolu przez pięć lat, po zakończeniu pięcioletniej terapii tamoksyfenem. Przedmiotem oceny był czas do nawrotu choroby.

**Wyniki.** Do badania włączono 5187 kobiet (mediana czasu obserwacji wyniosła 2,4 lata). Do chwili przeprowadzenia pierwszej analizy danych, w trakcie trwania badania, stwierdzono 207 wznów miejscowych i pierwotnych nowotworów drugiej piersi – 75 w grupie otrzymującej letrozol i 132 w grupie otrzymującej placebo. Oszacowane prawdopodobieństwo przeżycia czterech lat bez nawrotu choroby wyniosło w obu grupach odpowiednio 93% i 87% ( $p\leq 0,001$  dla porównania czasu bez nawrotu choroby). W grupie otrzymującej placebo zmarły 42 chore, a w grupie otrzymującej letrozol – 31 ( $p=0,25$  dla porównania całkowitego czasu przeżycia). Uderzenia gorąca, zapalenia stawów, bóle stawów i mięśni o niewielkim nasileniu występowały częściej wśród chorych otrzymujących letrozol, natomiast krwawienie z pochwy występowało w tej grupie rzadziej. Osteoporozę, rozpoznaną po włączeniu do badania, stwierdzono u 5,8% chorych leczonych letrozolem i u 4,5% otrzymujących placebo ( $p=0,07$ ); odsetki złamań kości były podobne. Po pierwszej analizie danych, przeprowadzonej w trakcie trwania badania, niezależny komitet monitorujący zalecił jego zakończenie i natychmiastowe powiadomienie o wynikach uczestniczących w badaniu chorych.

**Wnioski.** W porównaniu do placebo letrozol, podawany po zakończeniu standardowego leczenia tamoksyfenem, znamiennie poprawia odsetek przeżyć bez nawrotu choroby.

## Characteristics of Hodgkin's lymphoma after infectious mononucleosis

Hjalgrim H, Askling J, Rostgaard K i wsp.  
*N Engl J Med* 2003; 349: 1324-1332

Mononukleozę zakaźną, spowodowaną zakażeniem wirusem Epstein-Barr, związana jest ze wzrostem ryzyka zachorowania na ziarnicę złośliwą wśród młodych dorosłych. Nadal nie wiadomo, czy związek ten ma charakter przyczynowy.

**Metody.** Porównano częstość występowania ziarnicy złośliwej w dwóch, wyłonionych z duńskiej populacji, grupach chorych, u których przeprowadzono badania w kierunku mononukleozy zakaźnej: 17.045 chorych, u których potwierdzono serologicznie ostre zakażenie wirusem Epstein-Barr oraz 24.614 chorych bez takiego potwierdzenia. Chorych, u których wykonano badania serologiczne, połączono z grupą 21.510 szwedzkich chorych na mononukleozę zakaźną (łącznie 38.555 chorych). Preparaty histologiczne pochodzące od chorych z tej grupy, którzy w okresie obserwacji zachorowali na ziarnicę złośliwą, poddano serologicznemu badaniu na obecność wirusa EBV. Wykorzystując uzyskane informacje, skonstruowano model służący do oceny względnego ryzyka zachorowania na ziarnicę EBV-dodatnią i EBV-ujemną, w różnych okresach po rozpoznaniu mononukleozy zakaźnej oraz oceniono medianę czasu inkubacji dla związku z mononukleozą EBV-dodatniej postaci ziarnicy.

**Wyniki.** Wyłącznie serologicznie potwierdzona mononukleozę zakaźną była z utrzymującym się podwyższonym ryzykiem zachorowania na ziarnicę. Obecność wirusa EBV stwierdzono w 16 spośród 29 guzów pobranych od chorych, którzy przebyli mononukleozę. Nie stwierdzono wzrostu ryzyka zachorowania na ziarnicę EBV-ujemną, po zachorowaniu na mononukleozę. Natomiast ryzyko zachorowania na EBV-dodatnią postać ziarnicy było znacznie wyższe (względne ryzyko, 4,0; 95% przedział ufności, 3,4-4,5). Oszacowana mediana czasu od zachorowania na mononukleozę do wystąpienia EBV-dodatniej ziarnicy wyniosła 4,1 lat (95% przedział ufności, 1,8-8,3).

**Wnioski.** Prawdopodobnie istnieje związek przyczynowy pomiędzy zachorowaniem na mononukleozę zakaźną, związaną z zakażeniem wirusem EBV, a występowaniem EBV-dodatniej ziarnicy złośliwej u młodych dorosłych.

## Erythropoetin to treat head and neck cancer patients with anemia undergoing radiotherapy: randomised, double-blind, placebo-controlled trial

Henke M, Laszig R, Rube C i wsp.  
*Lancet* 2003, 362: 1255-1260

**Tło.** Występowanie anemii wiąże się z pogorszeniem wyników leczenia przeciwnowotworowego, zwłaszcza u chorych otrzymujących radioterapię. Celem badania była ocena, czy wzrost stężenia hemoglobiny przy użyciu erytropoetyny  $\beta$  pozwoli na poprawę wyników radioterapii u chorych na nowotwory regionu głowy i szyi.

**Metody.** Przeprowadzono wielośrodkowe podwójnie ślepe badanie randomizowane z placebo w grupie kontrolnej, z udziałem 351 chorych na nowotwory jamy ustnej, krtani oraz gardła środkowego i dolnego. Graniczne wartości hemoglobiny wynosiły  $<20\text{g/l}$  dla kobiet i  $<30\text{g/l}$  dla mężczyzn. Chorych napromieniono dawką 60 Gy w przypadku całkowitej (R0) lub mikroskopowo niecałkowitej resekcji (R1) oraz dawką 70 Gy w przypadku makroskopowo niedoszczętnego zabiegu operacyjnego (R2) w miejscowo zaawansowanej chorobie nowotworowej (T3, T4 lub zajęciu węzłów chłonnych), lub gdy radioterapia stanowiła pierwotne leczenie. Wszystkich chorych przydzielano losowo do podskórnego podawania placebo ( $n=171$ ) lub erytropoetyny  $\beta$  300 IU/kg ( $n=180$ ), trzy razy w tygodniu od dnia 10-14 przed rozpoczęciem radioterapii i podczas całego okresu leczenia. Głównym wskaźnikiem skuteczności leczenia był czas przeżycia do wznowy miejscowej. Analizę prowadzono zgodnie z intencją leczenia.

**Wyniki.** W grupie otrzymującej erytropoetynę  $\beta$  poziom hemoglobiny wzrósł powyżej 140 g/l (u kobiet) i powyżej 150 g/l (u mężczyzn) u 148 chorych (82%), w porównaniu z 26 chorymi (15%) otrzymującymi placebo. Jednakże czas do wznowy miejscowej był krótszy u chorych otrzymujących erytropoetynę  $\beta$  (skorygowany współczynnik ryzyka 1,62 [95% przedział ufności od 1,22 do 2,14];  $p=0,0008$ ). Względne ryzyko progresji miejscowej wyniosło 1,69 (1,16-3,47;  $p=0,007$ ), a względne ryzyko całkowitego czasu przeżycia 1,39 (1,05-1,84;  $p=0,02$ ).

**Interpretacja.** Erytropoetyna  $\beta$  koryguje niedobory hemoglobiny, nie poprawia jednakże wyleczeń miejscowych i czasu przeżycia chorych. Możliwość miejscowego wyleczenia choroby nowotworowej może wręcz ulec pogorszeniu. Chorzy poddawani radykalnemu leczeniu przeciwnowotworowemu powinni otrzymywać erytropoetynę jedynie w ramach ściśle kontrolowanych badań klinicznych.

## Five compared with six fractions per week of conventional radiotherapy of squamous-cell carcinoma of head and neck: DAHANCA 6 & 7 randomised controlled trial

Overgaard J, Hansen HS, Specht L i wsp.  
*Lancet* 2003; 362: 933-940

Nowotwory regionu głowy i szyi można wyleczyć, stosując radioterapię. Nie jest jednak całkowicie poznany wpływ czasu napromieniania na miejscowe wyleczenie nowotworu. Postanowiono zbadać, czy skrócenie całkowitego czasu napromieniania, poprzez zastosowanie sześciu zamiast pięciu frakcji w tygodniu, poprawi wyniki leczenia raków płaskonabłonkowych.

**Metody.** Przeprowadzono wieloośrodkowe, kontrolowane, randomizowane badanie kliniczne. Pomiędzy styczniem 1992 r. a grudniem 1999 r. spośród 1485 chorych, otrzymujących wyłącznie radioterapię, 1476 chorych, spełniających warunki włączenia do badania, przydzielono losowo do napromieniania 5 (n=726) lub 6 (750) razy w tygodniu, przy zastosowaniu tej samej dawki całkowitej i frakcyjnej (66-68 Gy w 33-34 frakcjach, za wyjątkiem dobrze zróżnicowanych raków krtani, które napromieniano dawką całkowitą 62 Gy). Wszyscy chorzy, za wyjątkiem chorych na raka głosi, otrzymywali nimorazol jako radiouczulacz tkanek hypoksyjnych. Analizę przeprowadzono zgodnie z intencją leczenia.

**Wyniki.** Ponad 97% chorych otrzymało zaplanowaną dawkę całkowitą. Mediana całkowitego czasu leczenia wynosiła 39 dni dla 6 frakcji tygodniowo oraz 46 dni dla 5 frakcji tygodniowo. Całkowity odsetek pięcioletnich wyleczeń miejscowych wynosił odpowiednio 70 i 60% (p=0,0005). Korzystny efekt skrócenia całkowitego czasu leczenia dotyczył wyleczeń guza pierwotnego (odpowiednio 76 i 64% dla 6 i 5 frakcji tygodniowo, p=0,0001), ale nie był nie znamienne w odniesieniu do przerzutów do węzłów chłonnych szyi. Zastosowanie 6 zamiast 5 frakcji w tygodniu pozwoliło na zachowanie głosu u większej liczby chorych na raka krtani (odpowiednio 80 i 68%, p=0,007). Czas przeżycia, związany z chorobą nowotworową, był u chorych otrzymujących 6 frakcji znamienne dłuższy (odpowiednio 73 i 66% przeżyć pięcioletnich, p=0,01); całkowity czas przeżycia w obu grupach nie różnił się znamienne. Ostry odczyn popromienny był znamienne bardziej nasilony w grupie leczonej 6 razy w tygodniu, ale miał charakter przemijający.

**Interpretacja.** Skrócenie całkowitego czasu leczenia, poprzez zastosowanie większej liczby frakcji w tygodniu, poprawia wyniki leczenia chorych na nowotwory regionu głowy i szyi. Schemat radioterapii z zastosowaniem 6 frakcji w tygodniu stał się standardowym sposobem frakcjonowania w Danii.

## High-dose therapy improves progression-free survival and survival in relapsed follicular non-Hodgkin's lymphoma: results from the randomized European CUP trial

Schouten HC, Kvaloy S, Porcellini A i wsp.  
*J Clin Oncol* 2003; 21: 3918-3927

**Cel.** W badaniu klinicznym, z losowym doбором chorych, oceniano wpływ chemioterapii wysokodawkowej, z przeszczepieniem komórek macierzystych szpiku, na czas do progresji choroby i całkowity czas przeżycia u chorych na nawrotowe postaci grudkowych chłoniaków niezrziarnicznych. Dodatkowym celem badania było określenie wpływu oczyszczania przeszczepianych komórek macierzystych szpiku na czas do progresji choroby i całkowity czas przeżycia.

**Chorzy i metody.** Wszyscy chorzy otrzymywali trzy cykle chemioterapii. Następnie chorych, u których stwierdzono odpowiedź na leczenie i u których nie występowało masywne zajęcie szpiku kostnego, przydzielano losowo do dalszych trzech cykli chemioterapii (ramię C), chemioterapii wysokodawkowej z przeszczepieniem komórek macierzystych szpiku bez ich oczyszczania (U) oraz chemioterapii wysokodawkowej z przeszczepieniem komórek macierzystych szpiku po ich uprzednim oczyszczeniu (P).

**Wyniki.** Pomiędzy sierpniem 1993 r. a kwietniem 1997 r. do badania włączono 140 chorych z 36 ośrodków z wielu krajów, spośród których 89 poddano losowemu przydziałowi. Odstąpienie od randomizacji było spowodowane odmową ze strony chorych, wczesną progresją choroby lub zgonem podczas chemioterapii indukcyjnej. Po okresie obserwacji o medianie 69 miesięcy test log-rank dla czasu do progresji choroby i całkowitego czasu przeżycia wynosił odpowiednio p=0,0037 oraz p=0,079. Dla czasu do progresji choroby współczynniki ryzyka (wraz z 95% przedziałami ufności) wynosiły dla ramion U vs C, P vs C oraz P vs U odpowiednio 0,33 (0,16-0,70), 0,38 (0,19-0,79) oraz 1,02 (0,51-2,05). Współczynnik ryzyka dla ramienia C vs U+P wynosił 0,30 (0,15-0,61). Współczynniki ryzyka dla całkowitego czasu przeżycia wynosiły odpowiednio 0,43 (0,18-1,06), 0,43 (0,18-1,02) oraz 0,72 (0,32-1,63), zaś dla ramienia C vs U+P 0,40 (0,18-0,89). Przewidywane w modelu Kaplana-Meiera odsetki dwuletnich przeżyć dla ramion C, U i P wynosiły odpowiednio 26% (95% przedział ufności od 8 do 44%), 58% (37-79%) i 55% (34-75%). Odsetki całkowitych przeżyć czteroletnich wynosiły odpowiednio 46% (25-67%), 71% (52-91%) oraz 77% (60-95%).

**Wnioski.** Chemioterapia wysokodawkowa, z przeszczepieniem komórek macierzystych szpiku, znamienne wydłuża czas do progresji choroby oraz całkowity czas przeżycia. Nie wykazano korzystnego wpływu oczyszczania przeszczepianych komórek macierzystych szpiku.

## Independent prognostic value of angiogenesis and the level of plasminogen activator inhibitor type I in breast cancer patients

Hansen S, Overgaard J, Rose C i wsp.  
*Br J Cancer* 2003; 88, 102-108

Angiogeneza guza oraz poziom inhibitora aktywatora plazminogenu typu I (*plasminogen activator type I* – PAI-I) są czynnikami rokowniczymi raka piersi. W badaniach na liniach komórkowych oraz na modelach zwierzęcych wykazano proangiogenne działanie PAI-I. W celu określenia zależności pomiędzy angiogenezą i stężeniem PAI-I w raku piersi oceniano wartość rokowniczą tych czynników u 228 chorych na pierwotnego, jednostronnego, naciekającego raka piersi w ciągu czasu obserwacji o medianie wynoszącej 12 lat.

**Metody.** Naczynia włosowate barwiono immunohistochemicznie przy użyciu przeciwciał przeciw antygenowi CD34 oraz zliczano przy użyciu metody Chalkley'a. Poziom PAI-I oraz jego punktu uchwytu uPA (*urokinase-type plasminogen activator*) w komórkach guza analizowano metodą ELISA.

**Wyniki.** Liczba naczyń, oceniana metodą Chalkley'a, nie była związana z poziomem uPA i PAI-I. Wysokie stężenie uPA, PAI-I oraz duża liczba naczyń w sposób istotny wiązały się z krótszym czasem do nawrotu choroby oraz całkowitym czasem przeżycia. W analizie wieloczynnikowej poziom uPA nie był niezależnym czynnikiem rokowniczym, wpływającym na analizowane wskaźniki końcowej oceny. Ryzyko nawrotu choroby istotnie wiązało się z poziomem PAI-I (współczynnik ryzyka 1,6; 95% przedział ufności; 1,01-2,69) i liczbą naczyń (współczynnik ryzyka 1,4; 95% przedział ufności; 1,02-1,81). Względne ryzyko zgonu wyniosło 1,7 (1,30-2,14) dla liczby naczyń zawierającej się w górnym tertyle wg metody Chalkley'a, w porównaniu do dolnego tertyla.

**Wnioski.** PAI-I i liczba naczyń są niezależnymi czynnikami rokowniczymi czasu do nawrotu choroby u chorych na pierwotnego raka piersi, co sugeruje, że wartość rokownicza PAI-I jest oparta nie tylko na jego związku z angiogenezą.

## Limited field radiation therapy in the management of early-stage breast cancer

Vicini FA, Kestin L, Chen P i wsp.  
*J Natl Cancer Inst* 2003; 95: 1205-1210

W badaniach trzeciej fazy wykazano podobną skuteczność leczenia oszczędzającego i amputacji piersi u chorych na wczesnego raka piersi, natomiast do tej pory nie określono optymalnej objętości napromienianych tkanek u chorych po zabiegu oszczędzającym. Przeprowadzono analizę pięcioletnich wyników leczenia wybranych cho-

rych, leczonych w jednym ośrodku, z zastosowaniem zabiegu oszczędzającego pierś i następnie napromienianych na obszar ograniczony do łoży po guzie lub na całą pierś. **Metody.** U 199 chorych na wczesnego raka piersi przeprowadzono zabieg oszczędzający, a następnie przeprowadzono brachyterapię śródtkankową na obszar łoży po guzie. Aby wykazać potencjalne różnice w odsetkach nawrotów miejscowych w zależności od objętości napromienianych tkanek, do grupy tej dobrano grupę 199 chorych napromienianych na obszar całej piersi. W doborze tym uwzględniono wielkość guza pierwotnego, stan pachowych węzłów chłonnych, wiek, margines linii odcięcia, stan receptorów estrogenowych oraz leczenie uzupełniające tamoksyfenem. Ocenę wyleczeń miejscowych, czasu do nawrotu choroby oraz całkowitego czasu przeżycia przeprowadzono z zastosowaniem metody Kaplana-Meiera, a różnice pomiędzy grupami oceniono testem log-rank. Wszystkie zastosowane testy były obustronne.

**Wyniki.** Mediana czasu obserwacji dla chorych żyjących wyniosła 65 miesięcy (zakres 12-115 miesięcy). Wśród chorych poddanych napromienianiu wyłącznie na obszar łoży po guzie doszło do pięciu nawrotów miejscowych. Skumulowane prawdopodobieństwo wystąpienia wznowy oceniono na 1% (95% przedział ufności=0-2,8%). W analizie porównawczej obu grup odsetek nawrotów miejscowych nie różnił się znamienne 1% (95% przedział ufności=0-2,4%) wśród chorych napromienianych na obszar całej piersi oraz 1% (95% przedział ufności=0-2,8%) chorych napromienianych wyłącznie na obszar łoży po guzie  $p=0,65$ .

**Wnioski.** U wybranych chorych na wczesnego raka piersi zastosowanie radioterapii, ograniczonej do obszaru łoży po wyciętym guzie, pozwala uzyskać podobne odsetki pięcioletnich wyleczeń miejscowych, jak przy zastosowaniu napromieniania na obszar całej piersi.

## Randomized phase III study of high-dose fluorouracil given as a weekly 24-hour infusion with or without leucovorin versus bolus fluorouracil plus leucovorin in advanced colorectal cancer: European Organization of Research and Treatment of Cancer Gastrointestinal Group Study 40952

Köhne CH, Wils J, Lorenz M i wsp.  
*J Clin Oncol* 2003; 21: 3721-3728

Celem badania było porównanie aktywności fluorouracylu (FU), podawanego w wysokich dawkach w formie 24 godzinnej wlewu przez cały tydzień lub krótkiego wlewu z leukoworyną (LV), oraz ocena modulującego wpływu LV podczas długotrwałego wlewu fluorouracylu. **Chorzy i metody.** 497 uprzednio nie leczonych chorych na raka jelita grubego lub odbytnicy losowo przy-

dzielono do leczenia FU w dawce 425 mg/m<sup>2</sup> + LV 20 mg/m<sup>2</sup>, podawanego w krótkim dożylnym wlewie od dnia 1 do 5, powtarzając cykle co 4 tygodnie, lub do ciągłego wlewu FU w dawce 2600 mg/m<sup>2</sup> przez 24 godziny bez (FU<sub>24h</sub>) lub w połączeniu z LV 500 mg/m<sup>2</sup> (FU<sub>24h</sub>+LV), powtarzanego sześciokrotnie co trzy tygodnie. Głównym wskaźnikiem skuteczności leczenia był całkowity czas przeżycia.

**Wyniki.** Po okresie obserwacji o medianie trzech lat, całkowity czas przeżycia dla wszystkich trzech grup nie różnił się znacząco (mediana dla FU+LV 11,1 miesiący [95% przedział ufności od 10,2 do 15,0]; FU<sub>24h</sub> 13,0 miesiący [10,4-15,4]; FU<sub>24h</sub>+LV 13,7 miesiący [12,0-16,4]; p=0,724). Czas do progresji nowotworu był znacząco dłuższy dla ramienia FU<sub>24h</sub>+LV (mediana FU+LV 4,0 miesiący [3,4-4,9]; FU<sub>24h</sub> 4,1 miesiący [3,4-5,0]; FU<sub>24h</sub>+LV 5,6 miesiący [4,4-6,7]; p=0,29). Odsetek odpowiedzi na leczenie w grupie chorych z mierzalnymi zmianami dla FU+LV, FU<sub>24h</sub> i FU<sub>24h</sub>+LV wynosił odpowiednio 12%, 10% i 17% (różnice nieznaczące). Biegunki w 3. i 4. stopniu nasilenia występowały znacząco częściej w grupie FU<sub>24h</sub>+LV (22%), w porównaniu z FU<sub>24h</sub> (6%) i FU+LV (9%). Zapalenie błony śluzowej jamy ustnej w tych trzech grupach wystąpiło u 11%, 3% i 5% chorych, natomiast toksyczność szpikowa była znacząco częstsza w grupie otrzymującej FU+LV. Całkowita jakość życia w poszczególnych ramionach badania nie różniła się znacząco.

**Wnioski.** W porównaniu z FU+LV, schematy FU<sub>24h</sub> i FU<sub>24h</sub>+LV nie przedłużają czasu przeżycia. Leukoworyna dodana do FU<sub>24h</sub> wydłuża czas do progresji nowotworu, ale zwiększa jednocześnie toksyczność leczenia.

### Randomized phase III trial of paclitaxel, etoposide, and carboplatin versus carboplatin, etoposide, and vincristine in patients with small-cell lung cancer

Reck M, von Pawel J, Macha HN i wsp.

*J Natl Cancer Inst* 2003; 95: 118-127

Paklitaxel, stosowany w połączeniu z inhibitorem topoisomazy II (np. z etopozydem) i karboplatiną, jest skutecznym i bezpiecznym leczeniem „pierwszego rzutu” chorych na drobnokomórkowego raka płuca. Przeprowadzono randomizowane wielośrodkowe badanie III fazy, oceniające, czy zastosowanie paklitakselu, w połączeniu z etopozydem i karboplatiną, poprawia wyniki leczenia chorych na pierwotnego drobnokomórkowego raka płuca, w porównaniu do standardowej chemioterapii (karboplatyna, etopozyd i winkrystyna).

**Metody.** Od stycznia 1998 r. do grudnia 1999 r., 614 chorych na drobnokomórkowego raka płuca w stopniach zaawansowania I-IV przydzielano losowo do leczenia standardowego (309 chorych) oraz doświadczalnego (305 chorych). Podawano do sześciu 21-dniowych cykli lecze-

nia. Oceniano odsetek odpowiedzi, czas przeżycia oraz objawy niepożądane leczenia po każdym dwóch kursach. Podstawowym celem badania była ocena czasu przeżycia. Krzywe przeżycia oceniano przy użyciu metody Kaplana-Meiera oraz porównywano za pomocą testu log-rank. Stosowano dwustronne testy statystyczne.

**Wyniki.** Wszystkie dane były dostępne dla 608 chorych (307 leczonych standardowo oraz 301 – doświadczalnie). Współczynnik ryzyka zgonu był znacząco wyższy dla chorych leczonych standardowo, w porównaniu do chorych leczonych doświadczalnie (1,22; 95% przedział ufności 1,03-1,45; p=0,024). Czas do progresji był również znacząco krótszy u chorych leczonych standardowo, w porównaniu do leczonych doświadczalnie (współczynnik ryzyka 1,21; 95% przedział ufności; 1,03-1,42). Nie było różnicy w odsetkach odpowiedzi na leczenie (standardowe 69,4%; 95% przedział ufności 63,9% do 74,5%; doświadczalne 72,1%; 95% przedział ufności 4,5% do 9,9%). Udział ciężkich niedokrwistości, leukocytopenii, neutropenii i małopłytkowości był niższy wśród chorych leczonych doświadczalnie, w porównaniu do leczonych standardowo.

**Wnioski.** Leczenie paklitakselem, w połączeniu z etopozydem i karboplatiną, chorych na drobnokomórkowego raka płuca pozwoliło na wydłużenie czasu przeżycia i czasu do progresji oraz związane było z mniejszym ryzykiem powikłań hematologicznych, w porównaniu do standardowej chemioterapii.

### Randomized study of adjuvant chemotherapy for completely resected stage I, II, or IIIA non-small-cell lung cancer

Scagliotti GV, Fossati R, Torri V i wsp.

*J Natl Cancer Inst* 2003; 95:1453-1461

Zabieg operacyjny jest podstawowym sposobem leczenia chorych na raka niedrobnokomórkowego płuca w stopniu zaawansowania klinicznego I, II i IIIA. Odległe wyniki tego typu leczenia pozostają jednak wysoce niezadowolające, a rola uzupełniającej chemioterapii jest nadal nieokreślona.

**Metody.** Pomiędzy styczniem 1994 r. a styczniem 1999 r. 1209 chorych na raka płuca po całkowitej resekcji w stopniu zaawansowania I, II i IIIA przydzielono losowo do chemioterapii składającej się z mitomycyny C (8 mg/m<sup>2</sup> w dniu pierwszym), windezyzny (3 mg/m<sup>2</sup> w dniu pierwszym i ósmym) oraz cisplatyny (100 mg/m<sup>2</sup> w dniu pierwszym) co trzy tygodnie (schemat MVP; n=606) lub do wyłącznej obserwacji (n=603). W stratyfikacji chorych uwzględniono ośrodek badawczy, wielkość guza, obecność przerzutów do węzłów chłonnych oraz zamiar przeprowadzenia uzupełniającej radioterapii. Głównym celem badania było określenie całkowitego czasu przeżycia, zaś dodatkowymi – określenie czasu do progresji nowotworu i działań niepożądanych, towarzyszących che-

mioteraapii. Krzywe przeżycia analizowano za pomocą testu log-rank. Wszystkie testy statystyczne były dwustronne. Wyniki. Po okresie obserwacji o medianie 64,5 miesięcy, pomiędzy obiema grupami nie stwierdzono znamiennych różnic w całkowitym czasie przeżycia (współczynnik ryzyka=0,96; 95% przedział ufności od 0,81 do 1,13;  $p=0,589$ ) i czasie do progresji nowotworu (współczynnik ryzyka=0,89; 95% przedział ufności od 0,76 do 1,03;  $p=0,128$ ). Tylko 69% chorych otrzymało planowane trzy cykle chemioterapii. Neutropenia 3. i 4. stopnia wystąpiła odpowiednio u 16 i 12% chorych leczonych chemicznie. Radioterapię ukończyło 65% chorych poddanych chemioterapii i 82% z grupy kontrolnej. W analizie wieloczynnikowej wpływ na czas przeżycia miał stopień zaawansowania klinicznego i płeć.

Wnioski. Przeprowadzone badanie nie wykazało znamiennego wpływu pooperacyjnej chemioterapii na czas przeżycia chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca, poddanych doszczętniej resekcji. Z uwagi na złą tolerancję chemioterapii wg schematu MVP, konieczne jest dalsze poszukiwanie bardziej skutecznych metod leczenia.

## Risk of cervical cancer associated with extending the interval between cervical-cancer screenings

Sawaya GF, McConnell KJ, Kulasingam SL i wsp.  
*N Engl J Med* 2003; 349: 1501-1509

Aczkolwiek obecne zalecenia dotyczące badań przesiewowych w kierunku raka szyjki macicy sugerują możliwość wydłużenia do trzech lat odstępów pomiędzy wykonywaniem okresowych badań cytologicznych metodą Papanicolaou u kobiet z niskich grup ryzyka z dotychczas ujemnymi wynikami, bezpieczeństwo tego postępowania nie jest zbadane.

Metody. Określono częstość występowania potwierdzonego biopsyjnie nowotworu szyjki macicy u 938. 576 kobiet młodszych niż 65 lat, z uwzględnieniem liczby wykonanych kolejno ujemnych badań cytologicznych. Wykorzystując model Markova, oceniający szybkość, z jaką dysplazja będzie przekształcała się w nowotwór, oceniono ryzyko wystąpienia nowotworu w przeciągu trzech lat od czasu wykonania ostatniego ujemnego badania cytologicznego lub kilku badań. Określono również liczbę dodatkowych badań cytologicznych i kolposkopowych, potrzebnych do zapobieżenia jednemu przypadkowi raka, w zależności od okresu pomiędzy badaniami przesiewowymi.

Wyniki. W grupie 31.728 kobiet w wieku od 30 do 64 lat, które miały ujemne co najmniej trzy kolejne badania cytologiczne, częstość występowania potwierdzonego biopsyjnie nowotworu wewnątrznaślankowego w stopniu 2 wynosiła 0,028%, a w stopniu 3 – 0,019%. U żadnej z kobiet nie stwierdzono inwazyjnej postaci nowotworu. Zgodnie ze skonstruowanym modelem, przewidywane ryzyko nowotworu przy corocznym wykonywaniu badań cytologicznych przez trzy lata wynosi 2 na 100 000 kobiet

w wieku 30-44 lat; 1 na 100 000 dla kobiet w wieku 45-59 lat i 1 na 100 000 dla kobiet w wieku 60-64 lat. Ryzyko to wynosiłoby odpowiednio 5 na 100 000; 2 na 100 000 i 1 na 100 000, gdyby badania przesiewowe wykonywać co trzy lata, po ostatnim negatywnym badaniu kontrolnym. Dla zapobieżenia jednemu dodatkowemu przypadkowi nowotworu, przy wykonywaniu badań przesiewowych co rok zamiast co trzy lata, należałoby wykonać średnio 69.665 dodatkowych badań cytologicznych i 3.861 badań kolposkopowych wśród kobiet w wieku 30-44 lat oraz 209.324 badań cytologicznych i 11.502 badań kolposkopowych u kobiet w wieku od 45 do 59 lat.

Wnioski. Badanie przesiewowe raz na trzy lata, po wykonaniu ostatniego ujemnego badania, u kobiet w wieku 30-64 lat, u których co najmniej trzy kolejne ujemne badania cytologiczne były ujemne, wiąże się z podwyższeniem ryzyka raka szyjki macicy średnio o 3 na 100 000, w porównaniu z badaniami corocznymi.

Opracowanie  
Dr Anna Kowalczyk  
Dr Ewa Szutowicz-Zielińska  
Dr Rafał Dziadziuszko  
Dr Krzysztof Konopa