

Standard versus intensified chemotherapy with granulocyte Colony-Stimulating Factor support in small-cell lung cancer: a prospective European Organization for Research and Treatment of Cancer-Lung Cancer Group phase III trial-08923

Ardizzoni A, Tjan-Heijnen V, Postmus P i wsp.

J Clin Oncol 2002; 20: 3947-55

Celem badania była ocena wpływu wzrostu intensywności dawki cyklofosfamidu, doksorubicyny i etopozydu na czas przeżycia chorych na drobnokomórkowego raka płuca. **Materiał i metody.** Chorych nie leczonych wcześniej na drobnokomórkowego raka płuca przydzielano losowo do standardowego schematu chemioterapii CDE (cyklofosfamid 1000 mg/m² i doksorubicyna 45 mg/m² w 1 dniu cyklu oraz etopozyd 100 mg/m² w dniach 1-3, w cyklach co trzy tygodnie, łącznie pięć cykli) lub intensywnego schematu CDE (cyklofosfamid 1250 mg/m² i doksorubicyna 55 mg/m² w dniu 1 oraz etopozyd 125 mg/m² w dniach 1-3 z G-CSF 5 µg/kg/d w dniach 4-13, cztery cykle powtarzane co dwa tygodnie). Przewidywana dawka kumulacyjna cytostatyków była podobna w obu ramionach, natomiast przewidywana intensywność dawki była prawie o 90% wyższa u chorych otrzymujących intensywną chemioterapię. Do badania włączono 244 chorych. Dodatkowo pierwszych 163 chorych przydzielano losowo do grup z zastosowaniem profilaktycznej antybiotykoterapii lub placebo, aby ocenić ich wpływ na zapobieganie występowaniu gorączki neutropenicznej (*2x2 factorial design*). Niniejsze doniesienie dotyczy zastosowania intensywniej chemioterapii.

Wyniki. Odnotowano 216 zgonów przy medianie obserwacji 54 miesięcy. Intensywność dawki była o 70% wyższa w ramieniu intensywnym, w porównaniu z leczeniem standardowym. Zastosowanie intensywnego CDE wiązało się z większą częstością objawów ubocznych, takich jak leukopenia w stopniu 4 (odpowiednio 79% i 50%), trombocytopenia w stopniu 4 (44% i 11%), anoreksja, nudności i zapalenie błon śluzowych. Liczba gorączek neutropenicznych i zgonów toksycznych była podobna w obu ramionach. Odsetek odpowiedzi wyniósł 79% w ramieniu standardowym oraz 84% w ramieniu intensywnym ($p=0,315$). Mediana czasu przeżycia wyniosła odpowiednio 54 i 52 tygodnie, natomiast dwuletnie przeżycie 15% i 18% ($p=0,885$).

Wnioski. 70% wzrost intensywności dawki schematu CDE nie poprawia wyników leczenia chorych na drobnokomórkowego raka płuca.

First results from International Breast Cancer Intervention Study (IBIS-1): a randomised prevention trial

IBIS investigators

Lancet 2002; 360: 813-4

Trzy poprzednie badania kliniczne, dotyczące stosowania tamoksyfenu w zapobieganiu rakowi piersi, nie przyniosły jednoznacznych wyników. Istnieją dowody potwierdzające skuteczność stosowania tamoksyfenu w zmniejszeniu ryzyka zachorowania na raka piersi, jednak nie wiadomo, czy zyski przewyższają ryzyko i efekty uboczne, związane ze stosowaniem tego leku.

Metody. Do podwójnie ślepego randomizowanego badania klinicznego z zastosowaniem tamoksyfenu w dawce 20 mg dziennie przez 5 lat lub placebo włączono 7152 kobiet w wieku 35-70 lat, u których istniało zwiększone ryzyko zachorowania na raka piersi. Oceniano częstość wystąpienia raka piersi (łącznie z DCIS). Z badania wyłączono 13 kobiet, u których stwierdzono raka we wstępnym badaniu mammograficznym.

Wyniki. Przy medianie czasu obserwacji wynoszącej 50 miesięcy (IQR 32-67), na raka piersi zachorowało 69 spośród 3578 kobiet przyjmujących tamoksyfen oraz 101 spośród 3566 przyjmujących placebo (zmniejszenie względniego ryzyka 32%, 95% przedział ufności, 8-50%, $p=0,013$). Wiek, stopień ryzyka i przyjmowanie hormonalnej terapii zastępczej nie miały wpływu na zmniejszenie ryzyka zachorowania na raka piersi. Nie stwierdzono istotnego wzrostu zachorowań na raka trzonu macicy (odpowiednio 11 i 5 zachorowań, $p=0,2$). Stwierdzono natomiast istotny wzrost liczby powikłań zakrzepowo-zatorowych, szczególnie po zabiegach operacyjnych, w grupie przyjmującej tamoksyfen (odpowiednio 43 i 17, współczynnik ryzyka 2,5, 95% przedział ufności 1,5-4,4; $p=0,01$). U chorych przyjmujących tamoksyfen większa była również liczba zgonów ze wszystkich przyczyn (odpowiednio 24 i 11, $p=0,028$).

Interpretacja wyników. Przyjmowanie tamoksyfenu zmniejsza ryzyko zachorowania na raka piersi o jedną trzecią. Należy rozważyć przerwanie leczenia oraz stosowanie leków przeciwzakrzepowych podczas i po zabiegach operacyjnych oraz podczas okresów unieruchomienia. Zapobiegawcze stosowanie tamoksyfenu jest przeciwwskazane u kobiet z wysokim ryzykiem choroby zakrzepowo-zatorowej. Całkowite ryzyko i korzyści ze stosowania tamoksyfenu w zapobieganiu rakowi piersi są nadal niejasne. Konieczna jest dalsza obserwacja chorych, które brały udział w tym badaniu.

A randomized trial comparing radical prostatectomy with watchful waiting in early prostate cancer

Holmberg L, Bill-Axelsson A, Helgesen F i wsp.
N Engl J Med 2002; 347: 781-9

Radykalne, operacyjne usunięcie gruczołu krokowego jest powszechnie stosowaną metodą leczenia wczesnego raka stercza, jednak dotychczas nie jest jasny wpływ tego leczenia na czas przeżycia. Aby rozstrzygnąć tę kwestię, przeprowadzono randomizowane badanie kliniczne.

Metody. Od października 1989 r. do lutego 1999 r. do badania włączono 695 chorych na raka stercza w stopniu zaawansowania T1b, T1c i T2. Chorych losowo przydzielano do leczenia operacyjnego lub obserwacji. Pełną obserwację chorych zakończono w roku 2000. Głównym wskaźnikiem oceny był zgon z powodu raka gruczołu krokowego, oceniano również całkowitą umieralność, czas przeżycia bez przerzutów odległych oraz występowanie progresji miejscowej.

Wyniki. W czasie obserwacji o medianie 6,2 lat w grupie poddanej ścisłej obserwacji zmarło 62 chorych, natomiast w grupie poddanej radykalnej prostatektomii – 53 chorych. Spośród 348 obserwowanych chorych 31 (8,9%) zmarło z powodu raka stercza, natomiast w grupie chorych operowanych stwierdzono 16 (4,6%) zgonów spowodowanych nowotworem (względne ryzyko 0,50; 95% przedział ufności, 0,27-0,91; $p=0,02$). Z przyczyn nie związanych z nowotworem zmarło 31 (8,9%) spośród 348 chorych w grupie obserwowanej oraz 37 (10,6%) spośród 347 chorych w grupie leczonej operacyjnie. Chorzy leczeni operacyjnie mieli niższe względne ryzyko wystąpienia przerzutów odległych od chorych poddanych obserwacji (ryzyko względne 0,63; 95% przedział ufności, 0,41-0,96).

Wnioski. W przeprowadzonym badaniu randomizowanym radykalne chirurgiczne usunięcie gruczołu krokowego obniżało znacznie umieralność związaną z nowotworem. Nie stwierdzono natomiast znaczącej różnicy w całkowitym czasie przeżycia pomiędzy chorymi obserwowanymi i operowanymi.

Randomized comparison of low-dose involved-field radiotherapy and no radiotherapy for children with Hodgkin's disease who achieve a complete response to chemotherapy

Nachman JB, Spoto R, Herzog P i wsp.
J Clin Oncol 2002; 20: 3765-71

Uznany standardem leczenia ziarnicy złośliwej u dzieci i młodzieży jest połączenie chemioterapii z niskodawkową radioterapią na obszary zajęte przez chorobę (*low-dose involved-field radiotherapy*). Ponieważ radioterapia może powodować późne działania niepożądane, grupa Children's Cancer Group zbadała, czy zaniechanie radiote-

rapii u chorych, którzy pod wpływem chemioterapii osiągnęli całkowitą remisję, spowoduje pogorszenie bardzo dobrych wyników uzyskiwanych z zastosowaniem leczenia skojarzonego.

Metody. Od stycznia 1995 r. do grudnia 1998 r. do badania CCG 5942 włączono 829 chorych. 501 chorych, którzy w wyniku wstępnej chemioterapii (dobrej na podstawie czynników ryzyka) uzyskali całkowitą remisję, zostało losowo przydzielonych do obserwacji lub do niskodawkowej radioterapii na obszary zajęte przez chorobę. Całkowity czas przeżycia i czas wolny od zdarzeń określano od daty włączenia do badania lub od daty randomizacji.

Wyniki. Prognozowany odsetek trzyletnich przeżyć wolnych od zdarzeń, liczony od momentu włączenia do badania, wyniósł $87 \pm 1,2\%$. W grupie chorych, którzy osiągnęli całkowitą remisję w wyniku wstępnej chemioterapii, a następnie otrzymali napromienianie, $92\% (\pm 1,9\%)$ żyło bez objawów choroby trzy lata po randomizacji, natomiast w grupie chorych nie napromienianych odsetek ten wyniósł $87\% (\pm 2,2\%)$ (test log-rank $p=0,057$). W analizie „as treated” odsetek trzyletnich przeżyć wolnych od zdarzeń w grupie napromienianej wyniósł $93\% (\pm 1,7\%)$, a w grupie obserwowanej $85\% (\pm 2,3\%)$ (test log-rank $p=0,0024$). Oszacowany odsetek trzyletnich przeżyć całkowitych dla chorych napromienianych wyniósł $98\% (\pm 1,1\%)$, a dla chorych obserwowanych $99\% (\pm 0,5\%)$.

Wnioski. Niskodawkowa radioterapia na obszary zajęte przez chorobę poprawia odsetek przeżyć wolnych od zdarzeń związanych z chorobą. Osiągnięty okres obserwacji jest zbyt krótki, aby wnioskować o wpływie radioterapii na całkowity czas przeżycia.

Heritability of mammographic density, a risk factor for breast cancer

Boyd NF, Dite GS, Stone J, Gunasekara A i wsp.
N Engl J Med 2002; 347: 886-94

Kobiety z dużą ilością gęstej tkanki gruczołowej, widocznej w badaniu mammograficznym, mają 1,8 do 6,0 razy większe ryzyko zachorowania na raka piersi niż kobiety w tym samym wieku z niską gęstością piersi. Stan menopauzalny, masa ciała i liczba porodów są odpowiedzialne za 20-30% zmienności gęstości piersi przy uwzględnieniu wieku.

Metody. Podjęto dwa badania bliźniąt w celu oceny, jaka część zmienności odsetka gęstości tkanki gruczołowej, ocenianego za pomocą mammografii, może być spowodowana uwarunkowaniami dziedzicznymi. Badaniami objęto 353 pary bliźniąt jednojajowych i 246 par bliźniąt dwujajowych z Australii oraz 218 par bliźniąt jednojajowych i 134 pary bliźniąt dwujajowych z Kanady i Stanów Zjednoczonych. Informacje dotyczące czynników wpływających na gęstość piersi uzyskano na podstawie kwestionariuszy. Mammografie były oceniane przez obserwatorów, którzy nie znali danych dotyczących badanych kobiet.

Wyniki. Po uwzględnieniu poprawki na wiek oraz po zmierzeniu wpływu innych zmiennych, współczynnik korelacji wyniósł 0,61 dla bliźniąt jednojajowych z Australii, 0,67 dla bliźniąt jednojajowych z Ameryki Północnej, 0,25 dla bliźniąt dwujajowych z Australii oraz 0,27 dla bliźniąt dwujajowych z Ameryki Północnej. Zgodnie z klasycznym modelem dla bliźniąt, proporcja dla czynników genetycznych wyniosła 60% zmienności gęstości (95% przedział ufności, 59-75%) dla bliźniąt australijskich, 67% (95% przedział ufności, 59-65%) dla bliźniąt północnoamerykańskich oraz 63% (95% przedział ufności, 59-67%) dla wszystkich badanych bliźniąt.

Wniośki. Wyniki wskazują, że zróżnicowanie gęstości piersi w danym wieku jest uwarunkowane rodzinie. Ponieważ gęstsze mammograficznie piersi są związane z wyższym ryzykiem zachorowania na raka piersi, znalezienie genów, odpowiedzialnych za ten fenotyp, mogłoby się okazać istotne dla zrozumienia przyczyn choroby.

Tamoxifen, radiation therapy, or both for prevention of ipsilateral breast tumor recurrence after lumpectomy in women with invasive breast cancers of one centimeter or less

Fisher B, Bryant J, Dignam JJ i wsp.
J Clin Oncol 2002; 20: 4141-9.

Celem badania była ocena konieczności napromieniania piersi po zabiegach oszczędzających u chorych na inwazyjnego raka z guzem nie przekraczającym 1 cm oraz bez przerzutów do węzłów chłonnych. Badanie zostało oparte na założeniu, że tamoksyfen mógłby okazać się tak samo lub bardziej skuteczny niż napromienianie w zmniejszeniu odsetka miejscowych nawrotów choroby, lub też, że połączenie obu metod leczenia byłoby skuteczniejsze niż każda z nich stosowana osobno.

Materiał i metody. 1009 kobiet po zabiegach oszczędzających pierś przydzielono losowo do trzech grup: u 336 chorych stosowano tamoksyfen, u 336 stosowano napromienianie i placebo oraz u 337 chorych stosowano napromienianie i tamoksyfen. Analizowano liczbę nawrotów miejscowych, przerzutów odległych oraz nowotworów drugiej piersi. Skumulowany współczynnik występowania wznów miejscowych oraz nowotworów drugiej piersi został obliczony z uwzględnieniem modelu „*competing risk*”. Za statystycznie znamienne przyjęto wartość $p \leq 0,05$ dla testów dwustronnych.

Wyniki. Zastosowanie napromieniania i placebo zmniejszyło współczynnik ryzyka wznowy miejscowej o 49%, w porównaniu do wyłącznego leczenia tamoksyfenem. Napromienianie i tamoksyfen zmniejszyły współczynnik ryzyka o 63%, w porównaniu do napromieniania i placebo. W porównaniu z wyłącznym tamoksyfenem, napromienianie i tamoksyfen związane były z obniżeniem współczynnika ryzyka wznowy miejscowej o 81%. Skumulowane ryzyko występowania wznowy w ciągu

8 lat wyniosło 16,5% dla chorych leczonych wyłącznie tamoksyfenem, 9,3% dla chorych poddanych radioterapii i przyjmujących placebo oraz 2,85% dla chorych leczonych napromienianiem i tamoksyfenem. Napromienianie zmniejszało odsetek wznów miejscowych poniżej poziomu uzyskanego pod wpływem wyłącznego leczenia tamoksyfenem, niezależnie od stanu receptorów estrogenowych. Odległe niepowodzenia leczenia zdarzały się rzadko i ich częstość nie różniła się znacząco w poszczególnych grupach ($p=0,28$). Stwierdzono istotną różnicę w występowaniu nowotworów drugiej piersi (współczynnik ryzyka 0,45, 95% przedział ufności, 0,21 do 0,95, $p=0,039$) w grupie leczonej tamoksyfenem, w porównaniu z chorymi, które przyjmowały placebo i były napromieniane. Odsetek przeżyć w trzech badanych grupach wyniósł odpowiednio 93%, 94% i 93% ($p=0,93$).

Wniośki. Znaczący udział wznów miejscowych po zabiegach oszczędzających pierś u kobiet z guzem o średnicy do 1 cm uzasadnia stosowanie u nich uzupełniającej radioterapii, niezależnie od stanu receptorów estrogenowych, oraz stosowanie napromieniania i tamoksyfenu w przypadku obecności receptorów estrogenowych.

Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer

Veronesi U, Casinelli N, Mariani L i wsp.
N Engl J Med 2002, 347, 1227-32

Na podstawie dwudziestoletniej obserwacji porównano wyniki radykalnej amputacji metodą Halsteda oraz zabiegów oszczędzających u chorych na raka piersi.

Metody. W latach 1973-1980 700 chorych na raka piersi z guzem nie przekraczającym 2 cm przydzielono losowo do radykalnej amputacji (349 chorych) lub do zabiegu oszczędzającego pierś (kwadrantektomii), z uzupełniającą radioterapią pozostałej części piersi. Po roku 1976 wszystkie chore, u których stwierdzono przerzuty w pachowych węzłach chłonnych, otrzymywały uzupełniającą chemioterapię z zastosowaniem cyklofosfamidu, metotreksatu i 5-fluorouracylu.

Wyniki. Do wznowy miejscowej doszło u 30 chorych leczonych w sposób oszczędzający i u 8 chorych, u których wykonano radykalną amputację ($p < 0,001$). Skumulowany odsetek nawrotów w ciągu dwudziestu lat obserwacji wynosił dla obu grup odpowiednio 8,8% i 2,3%. Nie stwierdzono natomiast znamienych różnic w częstości występowania nowotworów w przeciwległej piersi, w częstości występowania przerzutów odległych i innych pierwotnych nowotworów. Po czasie obserwacji o medianie 20 lat umieralność z wszystkich przyczyn w grupie leczonej w sposób oszczędzający i w grupie poddanej radykalnej amputacji wynosiła odpowiednio 41,7% i 42,2% ($p=1,0$).

Odsetki zgonów dla obu grup wynosiły odpowiednio 26,1% i 24,3% ($p=0,8$).

Wnioski. Czas długoletniego przeżycia po leczeniu oszczędzającym i radykalnej amputacji z powodu raka piersi jest taki sam. W związku z tym u chorych z małymi guzami leczenie oszczędzające jest postępowaniem z wyboru.

Effects of radiotherapy and other treatment-related factors on mid-term cognitive sequelae in low-grade gliomas: a comparative study

Klein M, Heimans JJ, Aaronson NK i wsp.

Lancet 2002; 360: 1361-68

Z powodu nieznanego wpływu radioterapii na czas przeżycia oraz potencjalnego niekorzystnego długookresowo wpływu tej metody na mózg, strategia leczenia glejaków o niskim stopniu zróżnicowania nadal pozostaje przedmiotem kontrowersji. Postanowiono określić w tej grupie wpływ radioterapii na funkcje poznawcze, oceniane przez samego chorego oraz ich późniejsze pogarszanie się.

Metody. Porównano dane dotyczące 195 chorych na glejaki o niskim stopniu zróżnicowania (spośród których 104 otrzymało radioterapię od roku do 22 lat wcześniej) z danymi dotyczącymi 100 chorych na schorzenia układu krwiotwórczego o niskim stopniu zróżnicowania i 195 zdrowymi osobami stanowiącymi grupę kontrolną. W analizie starano się rozróżnić wpływ, jaki wywiera na funkcje poznawcze i ryzyko ich zaburzeń guz nowotworowy (tj. czas trwania choroby i jej lokalizacja po prawej lub lewej stronie) oraz wpływ leczenia przeciwnowotworowego (chirurgii, napromieniania, leków przeciwpadaczkowych). **Obserwacje.** U chorych na glejaki o niskim stopniu zróżnicowania występują znaczne zaburzenia funkcji poznawczych mózgu we wszystkich badanych obszarach, w porównaniu z chorymi ze schorzeniami hematologicznymi, a zwłaszcza w porównaniu ze zdrowymi osobami. Zastosowanie radioterapii wiązało się z pogorszeniem funkcji poznawczych, jednakże zaburzenia te stwierdzono wyłącznie w grupie chorych napromienianych frakcjami większymi niż 2 Gy. Stosowanie leków przeciwpadaczkowych było silnie powiązane z zaburzeniami uwagi i działania.

Wnioski. Wyniki badania sugerują, że największy szkodliwy wpływ na funkcje poznawcze ma choroba nowotworowa oraz że radioterapia może powodować dodatkowo szkodliwy długookresowy efekt, zwłaszcza jeśli stosuje się wysokie dawki frakcyjne. Ponadto u chorych na glejaki należy zbadać wpływ na funkcje poznawcze innych metod leczenia, zwłaszcza leków przeciwpadaczkowych.

Phase III randomized trial comparing three platinum-based doublets in advanced non-small-cell lung cancer

Scagliotti GV, De Marinis F, Rinaldi M i wsp.

J Clin Oncol 2002; 20: 4285-91

Cel. Ocena, czy dwa nowe schematy chemioterapii, zawierające związki platyny, zwiększają odsetek odpowiedzi u chorych na zaawansowane postacie niedrobnokomórkowego raka płuca, w porównaniu z referencyjnym schematem, zawierającym winorelbinę i cisplatynę.

Chorzy i metody. Chorych nie leczonych uprzednio chemicznie, przydzielano losowo do chemioterapii według jednego z trzech schematów: gemcytabiny w dawce 1250 mg/m² w dniach 1 i 8 wraz z cisplatyną w dawce 75 mg/m² w dniach 2 i 21 (ramię GC); paklitakselu w dawce 225 mg/m² (w trzygodzinnym wlewie dożylnym) wraz z karboplatiną (pole pod krzywą stężenia/czasu równe 6 mg/mL x min), oba leki w dniach 1 i 21 (ramię PCb) lub winorelbiny w dawce 25 mg/m² 1 x w tygodniu przez 12 tygodni, a następnie co drugi tydzień, wraz z cisplatyną w dawce 100 mg/m² w dniach 1 i 21 (ramię VC).

Wyniki. Do badania włączono 612 chorych (205 w ramieniu GC, 204 w PCb i 203 w VC). Całkowite odsetki odpowiedzi w badanych ramionach nie różniły się znacząco od wyników w ramieniu referencyjnym (odpowiednio 30% i 32% dla GC i PCb oraz 30% dla VC). Nie stwierdzono znamiennych różnic w przeżyciach całkowitych, czasie do progresji lub czasie do niepowodzenia leczenia. Mediana czasu przeżycia dla ramion GC, PCb i VC wynosiła odpowiednio 9,8, 9,9 i 9,5 miesięcy. W ramieniu VC znamienne częściej występowała neutropenia (GC 17%, PCb 35%, VC 43% cykli, $p<0,001$). Trombocytopenia była najczęstsza w ramieniu GC (16% vs VC 0,1%, $p<0,001$). Wyłysienie i objawy neurotoksyczności obwodowej były najczęstsze w ramieniu PCb, a nudności i wymioty – w ramieniu VC ($p<0,05$).

Wnioski. Skuteczność leczenia wszystkimi ocenianymi schematami była identyczna, przy różnych profilach toksyczności. Badanie wskazuje, że obecnie dostępne metody chemioterapii zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca osiągnęły fazę plateau.

Randomized phase III trial of single versus fractionated thoracic radiation in the palliation of patients with lung cancer (NCIC CTG S.C.15)

Bezjak A, Dixon P, Brundage M i wsp.

Int J Rad Oncol Biol Phys 2002; 54: 719-28

Przeprowadzono randomizowane badanie III fazy, celem porównania skuteczności dwóch schematów radioterapii: jednej frakcji 10 Gy lub 5 frakcji po 4 Gy w łagodzeniu objawów ze strony układu oddechowego u chorych na raka płuca.

Materiały i metody. Głównym celem badania była ocena stopnia łagodzenia objawów po miesiącu od zakończenia napromieniania. Ocenę tę przeprowadzano na podstawie dzienniczka samoobserwacji, prowadzonego przez chorego. Wtórnymi celami były ocena jakości życia, toksyczności oraz całkowitego czasu przeżycia.

Wyniki. Większość spośród 230 chorych (69%) cierpiała na miejscowo zaawansowanego raka płuca, nie kwalifikującego się do leczenia radykalnego. Oba ramiona badania były dobrze zrównoważone pod względem znanych czynników rokowniczych. Po miesiącu od zakończenia napromieniania nie stwierdzono różnic w zmniejszeniu dolegliwości, ocenianych według wartości zapisywanych przez chorych w dziennikach. Zmiany w wartościach ocenionych według Skali Objawów Raka Płuca wskazywały, że podanie 5 frakcji związane jest z większą skutecznością w zmniejszeniu dolegliwości związanych z samym nowotworem ($p=0,009$), bólu ($p=0,0008$) i poprawą zdolności do wykonywania podstawowych czynności ($p=0,037$) oraz lepszym całkowitym wskaźnikiem jakości życia ($p=0,039$). Wskaźnik EORTC QLQ-C30 wykazał większą skuteczność przeciwbólową leczenia z udziałem 5 frakcji ($p=0,04$). Nie stwierdzono znamienych różnic w występowaniu niepożądanych działań leczenia. Chorzy, którzy otrzymywali 5 frakcji, żyli średnio dwa miesiące dłużej od chorych leczonych jedną frakcją ($p=0,0305$).

Wnioski. Pomimo że oba sposoby leczenia pozwoliły uzyskać podobne zmniejszenie dolegliwości ze strony układu oddechowego, to różnica w całkowitym czasie przeżycia pomiędzy obydwojema ramionami ma istotne znaczenie klinicznie.

Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer

Fisher B, Anderson S, Bryant J i wsp.
N Engl J Med 2002; 347: 1233-41

W roku 1976 rozpoczęto badanie randomizowane, mające na celu porównanie, u chorych na inwazyjne postacie raka piersi, skuteczności leczenia oszczędzającego pierś (z udziałem lub bez udziału radioterapii) z prostą amputacją.

Metody. Do badania włączono 1851 kobiet, dla których dostępne były dane z okresu obserwacji oraz znany był stan węzłów chłonnych. Chore były losowo przydzielane do wyłącznej lumpektomii, lumpektomii i radioterapii lub do prostej amputacji piersi. Uzyskano zbiorcze wyniki leczenia oraz krzywe Kaplana-Meiera.

Wyniki. Całkowity odsetek wznów w leczonej piersi wynosił 14,3% u chorych, u których zastosowano leczenie oszczędzające i radioterapię oraz 39,2% u chorych, u których nie stosowano napromieniania ($p<0,001$). Nie stwierdzono znamienych różnic pomiędzy trzema bada-

nyimi grupami chorych pod względem całkowitego czasu przeżycia, czasu przeżycia wolnego od choroby i czasu przeżycia wolnego od przerzutów odległych. Współczynnik ryzyka zgonu u kobiet poddanych wyłącznie lumpektomii, w porównaniu z chorymi, u których wykonano prostą amputację, wynosił 1,05 (95% przedział ufności od 0,9 do 1,23; $p=0,51$). Współczynnik ryzyka zgonu u chorych poddanych lumpektomii z uzupełniającą radioterapią, w porównaniu z chorymi, u których wykonano prostą amputację, wynosił 0,97 (95% przedział ufności; od 0,83 do 1,14; $p=0,74$). W grupie chorych poddanych lumpektomii, u których brzegi cięcia chirurgicznego były wolne od nowotworu, współczynnik ryzyka zgonu dla chorych poddanych napromienianiu w stosunku do nie napromienianych wynosił 0,91 (95% przedział ufności od 0,77 do 1,06; $p=0,23$). Radioterapia wiązała się z granicznie znamienym obniżeniem liczby zgonów spowodowanych rakiem piersi. Obniżenie to było częściowo zniwelowane przez wzrost liczby zgonów spowodowanych innymi przyczynami.

Wnioski. Lumpektomia uzupełniona napromienianiem jest właściwym sposobem leczenia chorych na raka piersi pod warunkiem, że linia cięcia chirurgicznego jest wolna od nowotworu, a efekt kosmetyczny jest zadowalający.

Randomized phase II study of cisplatin with gemcitabine or paclitaxel or vinorelbine as induction chemotherapy followed by concomitant chemoradiotherapy for stage IIIB non-small-cell lung cancer: Cancer and Leukemia Group B study 9431

Vokes EE, Herndon II JE, Crawford J
J Clin Oncol 2002; 20: 4191-8

Aby ocenić skuteczność nowych leków, stosowanych w połączeniu z cisplatyną, w leczeniu chorych na nieoperacyjnego, niedrobnokomórkowego raka płuca w III stopniu zaawansowania, Cancer and Leukemia Group B (CALGB) przeprowadziła randomizowane badanie II fazy, w którym chorzy otrzymywali dwa cykle chemioterapii, indukcyjnej, a następnie dwa kolejne cykle takiej samej chemioterapii jednocześnie z radioterapią.

Metody. Chorych, spełniających kryteria włączenia do badania, przydzielano losowo do jednego z trzech schematów leczenia. Wszyscy chorzy otrzymywali cisplatynę w dawce 80 mg/m² w 1, 22, 43 i 64 dniu leczenia oraz napromienianie, począwszy od 43 dnia leczenia (dawka całkowita 66 Gy, dawka frakcyjna 2 Gy). Oprócz tego chorzy w pierwszej grupie otrzymywali gemcytabinę w dawce 1250 mg/m² w dniach 1, 8, 22 i 29 oraz 600 mg/m² w dniach 43, 50, 64 i 71, w grupie drugiej paklitaksel 225 mg/m² w trzygodzinnym wlewie, w dniach 1, 22 oraz w dawce 135 mg/m² w 43 i 64 dniu leczenia, w grupie

trzeciej otrzymywali winorelbinę w dawce 25 mg/m² w dniach 1, 8, 15, 22 i 29 oraz w dawce 15 mg/m² w 43, 50, 64 oraz 71 dniu leczenia.

Wyniki. Analizą objęto dane dotyczące 175 chorych. Najczęściej występującym działaniem niepożądanym była neutropenia 3 i 4 stopnia. W czasie jednoczesnej chemioradioterapii najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi 3 i 4 stopnia były trombocytopenia, neutropenia i zapalenie przełyku. Odsetki odpowiedzi na leczenie po zakończeniu radiochemioterapii dla grupy 1, 2 i 3 wyniosły odpowiednio 74%, 67% i 73%. Mediana czasu przeżycia dla wszystkich chorych wyniosła 17 miesięcy. Jedno-, dwu- i trzyletnie odsetki przeżyć w trzech grupach wyniosły odpowiednio 68%/37%/28%, 62%/29%/19% oraz 65%/40%/23%.

Wnioski. Możliwe jest podanie czterech cykli chemioterapii, zawierającej gemcytabinę, paklitaksel lub winorelbinę w połączeniu z cisplatyną w opisanych dawkach i schematach. Odsetki przeżyć są lepsze niż uzyskane w poprzednich badaniach, prowadzonych przez CALGB, co może być spowodowane zastosowaniem równoczesnej chemioradioterapii. Chemioterapia indukcyjna, dodana do równoczesnej chemioradioterapii, jest obecnie przedmiotem badań III fazy.

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