

## Journal Club

**Adjuvant chemotherapy for adult soft tissue sarcomas of the extremities and girdles: results of the Italian randomized cooperative trial**

Frustaci S, Gherlinzoni F, De Paoli A i wsp.  
*J Clin Oncol* 2001; 19: 1235-1237

**Cel e.** Utrzymują się kontrowersje, dotyczące uzupełniającej chemioterapii mięsaków tkanek miękkich, w związku ze sprzecznymi wynikami dotychczasowych badań klinicznych. Przedstawione badanie zostało zaplanowane dla ściśle określonych kryteriów włączenia, z zastosowaniem wysokich dawek, dwóch najbardziej aktywnych cytotatyków.

**Chorzy i metody.** Do badania kwalifikowano chorych w wieku od 18 do 65 lat, z rozpoznaniem mięsakiem wrzecionowato-komórkowym w 3 lub 4 stopniu zróżnicowania (z guzem pierwotnym równym lub większym od 5 cm lub wznową nowotworu, niezależnie od wielkości), zlokalizowanym w obrębie kończyn lub obręczy barkowej i miednicy. Przeprowadzono stratyfikację: guz pierwotny vs wznowa oraz wg wielkości guza: guzy równe lub większe od 10 cm vs mniejsze od 10 cm. Spośród 104 włączonych do badania chorych, 51 losowo przydzielono do ramienia kontrolnego, a 53 do grupy badanej, która otrzymywała 5 cykli 4'-epidoxorubicyny 60 mg/m<sup>2</sup> w dniu 1 i 2 oraz ifosfamid 1,8 g/m<sup>2</sup> w dniach od 1 do 5, wraz z nawodnieniem, uromiteksanem oraz granulocytarnym czynnikiem wzrostu.

**Wyniki.** Po okresie obserwacji o medianie 59 miesięcy, u 60 chorych stwierdzono wznowę, a 48 zmarło (odpowiednio 28 i 20 w ramieniu badanych oraz 32 i 28 w ramieniu kontrolnym). Mediana czasu przeżycia, wolnego od choroby, wynosiła 48 miesięcy w grupie badanej i 16 w grupie kontrolnej ( $p=0,04$ ). Mediana całkowitego czasu przeżycia wynosiła odpowiednio 75 i 46 miesięcy ( $p=0,03$ ). W odniesieniu do całkowitego czasu przeżycia bezwzględny zysk związany z zastosowaniem chemioterapii wynosił 13% po 2 latach i 19% po 4 latach ( $p=0,04$ ).

**Wnioski.** U chorych na mięsaki kończyn, o niekorzystnych czynnikach rokowniczych, intensywne chemioterapia ma korzystny wpływ na całkowity czas przeżycia oraz czas przeżycia wolny od nawrotu choroby, przy czasie obserwacji o medianie 59 miesięcy. Dane te potwierdzają celowość intensyfikacji leczenia w podobnych przypadkach. Jakkolwiek całkowite wyleczenia są nadal trudne do osiągnięcia, znamienne wydłużenie czasu przeżycia jest możliwe i osiągalne, przy czym leczenie jest krótkotrwałe i nie towarzyszą mu zgony toksyczne.

**Cellular telephones and cancer – a nationwide cohort study in Denmark**

Johansen C, Boice JD, McLaughlin i wsp.  
*J Natl Cancer Inst* 2001; 93: 203-207

Coraz szersze wykorzystanie telefonów komórkowych oraz przyrost w tempie geometrycznym liczby ich użytkowników sprawiły, że stały się one częścią codziennego życia. Istnieją, oparte na ograniczonych podstawach naukowych, podejrzenia, dotyczące potencjalnie rakotwórczego działania wykorzystywanych w nich fal radiowych. **Metody.** Przeprowadzono retrospektywną analizę częstości występowania nowotworów w populacji użytkowników telefonów komórkowych. Badaniem objęto okres od 1982 do 1995 roku. Od operatorów sieci telefonii komórkowej uzyskano listy 420 095 użytkowników. Częstość występowania nowotworów oceniono za pomocą Duńskiego Rejestru Nowotworów. Wszystkie zastosowane testy statystyczne były obustronne.

**Wyniki.** Odnotowano 3391 zachorowań na nowotwór, przy spodziewanych 3825, co odpowiadało obniżonemu standardyzowanemu współczynnikowi ryzyka (*standardized incidence ratio* – SIR) 0,89 (95% przedział ufności; 0,86 do 0,92). Przyczyną stwierdzonego obniżonego ryzyka była głównie mniejsza liczba raków płuca i innych nowotworów, związanych z paleniem papierosów. Nie zaobserwowano zwiększenia liczby zachorowań na nowotwory mózgu i układu nerwowego (SIR=0,95; 95% przedział ufności = 0,81 do 1,12), gruczołów ślinowych (SIR=0,72; 95% przedział ufności=0,29 do 1,49), ani białaczek (SIR=0,97; 95% przedział ufności = 0,78 do 1,21). Ryzyko nie zależało od czasu użytkowania telefonu, czasu od rozpoczęcia jego użytkowania, wieku w momencie rozpoczęcia użytkowania, czy rodzaju telefonu (analogowy lub cyfrowy). Analiza rozpoznanych przypadków guzów mózgu nie wykazała wzrostu ryzyka dla jakiegokolwiek ich rodzaju czy lokalizacji.

**Wnioski.** Wyniki pierwszego, obejmującego populację całego kraju, badania, dotyczącego częstości występowania nowotworów wśród użytkowników telefonów komórkowych, nie potwierdzają hipotezy o związku pomiędzy ich użytkowaniem, a zapadalnością na nowotwory mózgu, gruczołów ślinowych, białaczki lub inne nowotwory.

## Comparison of two standard chemotherapy regimens for good-prognosis germ-cell tumours: a randomised trial

Toner GC, Stockler MR, Boyer MJ i wsp.

*Lancet* 2001; 357: 739-45

Większość chorych na rozsiane guzy zarodkowe udaje się wyleczyć przy zastosowaniu chemioterapii. Brak jest jednak jednoznacznych danych, pozwalających wskazać najlepszy schemat chemioterapii i w tej dziedzinie istnieją różnice pomiędzy ośrodkami na świecie. W celu porównania dwóch standardowych schematów chemioterapii przeprowadzono wieloośrodkowe, randomizowane badanie kliniczne, z udziałem chorych na zarodkowe nowotwory jąder, o korzystnych czynnikach prognostycznych.

**Metody.** Korzystne czynniki rokownicze definiowano na podstawie zmodyfikowanych kryteriów Memorial Sloan Kettering. Pierwszy z stosowanych schematów (A) był zgodny z zaleceniami Indiana University i składał się z trzech cykli cisplatyny 20 mg/m<sup>2</sup> przez 5 dni, etopozydu 100 mg/m<sup>2</sup> przez 5 dni oraz bleomycyny 30 mg w dniu 1, 8 i 15; cykle powtarzano co 21 dni. Drugi zastosowany schemat (B) zaczerpnięto z ramienia kontrolnego opublikowanego badania randomizowanego; składał się on z czterech cykli cisplatyny 100 mg/m<sup>2</sup> w dniu pierwszym, etopozydu 120 mg/m<sup>2</sup> przez 3 dni oraz 30 mg bleomycyny w dniu pierwszym; chemioterapię powtarzano co 21 dni. Oceniano całkowity czas przeżycia. Analizę prowadzono zgodnie z zasadą *intention to treat*.

**Wyniki.** Do badania włączono 166 chorych, po 83 do każdego z ramion. Badanie przerwano, ponieważ druga z planowanych analiz pośrednich spełniła kryteria przerwania badania, zdefiniowane przed jego rozpoczęciem. Mediana czasu obserwacji wyniosła 33 miesiące. Całkowity czas przeżycia był znacząco dłuższy w grupie A (3 zgony w porównaniu z 13 w grupie B, współczynnik ryzyka 0,22 [95% przedział ufności 0,06 do 0,77],  $p=0,008$ ). Różnica ta spowodowana była zgonami z powodu nowotworu (1 vs 9), nie zaś zgonami z innych przyczyn (1 vs 2) i pozostała znacząca po uwzględnieniu innych czynników rokowniczych (0,25 [0,07-0,88],  $p=0,03$ ).

**Wnioski.** U chorych na zarodkowe nowotwory jąder, o korzystnych czynnikach rokowniczych, schemat opracowany w Indiana University był skuteczniejszy niż schemat alternatywny. Przyczyną gorszych wyników leczenia przy użyciu schematu B może być niższa dawka całkowita i mniejsza intensywność dawki bleomycyny oraz mniejsza intensywność dawki etopozydu.

## Doxorubicin and paclitaxel versus fluorouracil, doxorubicin, and cyclophosphamide as first line therapy for women with metastatic breast cancer: final results of a randomized phase III multicenter trial

Jassem J, Pieńkowski T, Płuzańska A i wsp.

*J Clin Oncol* 2001, 19: 1707-1715

**Cel.** Badanie III fazy, porównujące skuteczność i bezpieczeństwo stosowania dwu schematów pierwszorazowej chemioterapii – doksorubicyny z paklitaksemem (AT) i 5-fluorouracylu z doksorubicyną i cyklofosfamidem (FAC) u kobiet chorych na rozsianego raka piersi.

**Metody.** 267 chorych na rozsianego raka piersi przydzielono losowo do chemioterapii według schematu AT (doksorubicyna 50 mg/m<sup>2</sup> plus, po 24 godzinach, paklitaksel 220 mg/m<sup>2</sup>) lub FAC (5-fluorouracyl 500 mg/m<sup>2</sup>, doksorubicyna 50 mg/m<sup>2</sup>, cyklofosamid 500 mg/m<sup>2</sup>). W obu ramionach podawano osiem cykli chemioterapii, w odstępach trzytygodniowych. Warunkiem włączenia chorych do badania była obecność zmian mierzalnych oraz stan sprawności od 0 do 2 w skali ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group). W badaniu mogły brać udział chore, które uprzednio otrzymały nie więcej niż jedną kurację chemioterapii uzupełniającej, nie zawierającej antracyklin i taksanów.

**Wyniki.** Odsetek odpowiedzi na leczenie w grupach leczonych AT i FAC wyniósł odpowiednio 68% i 55% ( $p=0,032$ ). Mediana czasu do progresji choroby oraz mediana całkowitego czasu przeżycia były znacząco dłuższe w grupie otrzymującej AT, w porównaniu z grupą otrzymującą FAC (czas do progresji 8,3 miesiące vs 6,2 miesiące [ $p=0,034$ ]; całkowity czas przeżycia 23,3 miesiące vs 18,3 miesiące [ $p=0,013$ ]). Leczenie było dobrze tolerowane (mediana liczby cykli leczenia, podanych w każdym z ramion badania, wyniosła 8). Neutropenia 3 i 4 stopnia występowała częściej wśród chorych otrzymujących AT niż FAC (89% vs 65%;  $p=0,001$ ); gorączka i zakażenia występowały rzadko. Bóle stawów i mięśni, neuropatia obwodowa i biegunka były częstsze w grupie chorych otrzymujących AT, natomiast nudności i wymioty częściej towarzyszyły chemioterapii FAC. Częstość występowania kardiotoksyczności była niska w obydwu ramionach badania.

**Wnioski.** Schemat AT, w porównaniu z FAC, pozwolił uzyskać znaczącą poprawę odsetka odpowiedzi na leczenie, wydłużenie czasu do progresji choroby oraz wydłużenie całkowitego czasu przeżycia. Leczenie było dobrze tolerowane, nie obserwowano niespodziewanych działań ubocznych.

## Standard chemotherapy with or without high-dose chemotherapy for aggressive non-Hodgkin's lymphoma: Randomized phase III EORTC study

Kluin-Nelemans HC, Zagonel V, Anastasopoulou A i wsp.  
*J Natl Cancer Inst* 2001; 93: 22-30

**Tło.** Odległe wyniki leczenia agresywnych chłoniaków złośliwych pozostają niezadowolające. Grupa Chłoniaków Złośliwych Europejskiej Organizacji do Badań nad Leczeniem Raka (EORTC) zaplanowała prospektywne, randomizowane badanie kliniczne, oceniające skuteczność wysokodawkowej chemioterapii z autologicznym przeszczepem szpiku kostnego, po zastosowaniu standardowej chemioterapii wielolekowej.

**Metody.** Chorzy na agresywnego chłoniaka złośliwego, w wieku 15-65 lat, byli leczeni z udziałem trzech cykli wielolekowej chemioterapii, według schematu CHVmP/BV (cyklofosfamid, doksorubicyna, tenipozyd, prednizon; bleomycynę i winkrystynę dodawano w środku cyklu). Następnie chorzy, u których uzyskano całkowitą lub częściową remisję, oraz u których nie stwierdzano zajęcia szpiku kostnego, byli losowo przydzielani do chemioterapii wysokodawkowej (grupa badana: kolejne trzy cykle według schematu CHVmP/BV i chemioterapia według schematu BEAC [karmustyna, etopozyd, arabinozyd cytozyny i cyklofosfamid] z autologicznym przeszczepem szpiku kostnego) lub do kolejnych pięciu cykli według schematu CHVmP/BV (grupa kontrolna). Wszystkie testy statystyczne były obustronne.

**Wyniki.** W okresie od grudnia 1990 r. do października 1998 r. zarejestrowano w badaniu 311 chorych (mediana wieku – 44 lata) i otrzymali oni pierwsze trzy cykle chemioterapii według schematu CHVmP/BV, po czym 194 spośród tych chorych zostało losowo przydzielonych do grupy badanej lub kontrolnej. Około 70% (140 osób) spośród tych chorych było w grupie niskiego lub niskiego-pośredniego ryzyka według międzynarodowego indeksu rokowniczego (ang. *international prognostic Index*, IPI). Po okresie obserwacji, którego mediana wynosiła 53 miesiące, przeprowadzono analizę wyników, zgodnie z zasadą „intencji leczenia”. W grupie badanej pięcioletnie prawdopodobieństwo przeżycia, wolnego od progresji i prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego wynosiło odpowiednio 61% (95% przedział ufności [CI]: 51-72%) i 68% (95% CI: 57-79%), natomiast w grupie kontrolnej – odpowiednio 56% (95% CI: 45-67%) i 77% (95% CI: 67-86%). Różnice pomiędzy grupami nie były statystycznie istotne. Wyniki analizy w podgrupach, według międzynarodowego indeksu rokowniczego, były podobne, choć mniej wiarygodne, ze względu na małe liczby chorych. **Wnioski.** Standardowa chemioterapia wielolekowa pozostaje najlepszą formą leczenia chorych na agresywne chłoniaki złośliwe. Proponujemy, aby chorzy z niskim lub nisko-pośrednim ryzykiem, według międzynarodowego indeksu rokowniczego, nie otrzymywali pierwszorazowego leczenia z wykorzystaniem chemioterapii wysokodawkowej i autologicznego przeszczepu szpiku kostnego.

## No downstaging after short-term preoperative radiotherapy in rectal cancer patients

Marijnen CAM, Nagtegaal ID, Klein Kranenbarg E i wsp.  
*J Clin Oncol* 2001; 19: 1976-1984

**Cele.** Na podstawie analizy retrospektywnej wykazano, że wykonanie całkowitego usunięcia mezorektum (TME), u chorych na raka odbytnicy, pozwala obniżyć częstość występowania wznów miejscowych. Doniesienia na temat zmniejszenia liczby nawrotów miejscowych po zastosowaniu przedoperacyjnej, hypofrakcjonowanej, radioterapii stanowiły uzasadnienie dla przeprowadzenia wielośrodkowego, randomizowanego badania dla oceny skuteczności TME, z zastosowaniem lub bez zastosowania przedoperacyjnej radioterapii. Przedoperacyjna radioterapia może mieć wpływ na cechy patomorfologiczne, określające stopień zaawansowania nowotworu. Oceniono jej wpływ na obniżenie stopnia zaawansowania nowotworu. **Metody.** Przeanalizowano różnice wielkości guza, liczbę zbadanych węzłów chłonnych, stopień TNM oraz cechy histopatologiczne u 1321 chorych, włączonych do badania. W badaniu porównano TME, poprzedzone radioterapią (5x5 Gy) z wyłącznym TME. Z analizy wyłączono chorych, u których odstęp pomiędzy rozpoczęciem radioterapii, a zabiegiem operacyjnym wynosił więcej niż 10 dni.

**Wyniki.** Zaobserwowano różnice w wielkości guza ( $p < 0,001$ ) i całkowitej liczbie zbadanych węzłów chłonnych ( $p < 0,001$ ). Nie stwierdzono różnic w klasyfikacji zaawansowania guza lub węzłów chłonnych. Grupa napromieniana charakteryzowała się niższym stopniem zróżnicowania guza oraz częstszym występowaniem postaci śluzowatej.

**Wnioski.** Zastosowanie krótkotrwałej radioterapii przedoperacyjnej (5x5 Gy) u chorych na raka odbytnicy nie prowadzi do obniżenia stopnia zaawansowania nowotworu, jeśli odstęp pomiędzy rozpoczęciem radioterapii, a zabiegiem operacyjnym nie przekracza 10 dni.

## Reduced cardiotoxicity and preserved antitumor efficacy of liposome-encapsulated doxorubicin and cyclophosphamide compared with conventional doxorubicin and cyclophosphamide in randomized, multicenter trial of metastatic breast cancer

Batist G, Ramakrishnan G, Rao CS i wsp.  
*J Clin Oncol* 2001; 19: 1444-1454

**Cele.** Określenie, czy Myocet (liposomalna postać doksorubicyny, *The Liposome Company, Elan Corporation, Princeton, NJ, USA*), w połączeniu z cyklofosfamidem, zamiennie zmniejsza kardiotoksyczność, powodowaną przez doksorubicynę, przy zachowaniu podobnej skutecz-

ności przeciwnowotworowej u chorych na rozlanego raka piersi.

**Chorzy i metody.** 297 chorych na rozlanego raka piersi przydzielono losowo do leczenia za pomocą Myocetu w dawce 60 mg/m<sup>2</sup> lub konwencjonalnej doksorubicyny, w połączeniu z cyklofosfamidem w dawce 600 mg/m<sup>2</sup> co trzy tygodnie do czasu progresji choroby lub rozwinięcia nieakceptowalnej toksyczności. Kardiotoxyczność określono jako zmniejszenie frakcji wyrzutowej lewej komory, ocenianej za pomocą kolejnych angiografii izotopowych lub rozwinięcie się zastoinowej niewydolności serca. Skuteczność przeciwnowotworową oceniano na podstawie odsetka obiektywnych odpowiedzi (kryteria WHO), czasu do progresji oraz czasu przeżycia.

**Wyniki.** Do rozwoju kardiotoxyczności doszło u 6% chorych w grupie badanej i u 21% chorych w grupie kontrolnej (włączając w to 5 przypadków zastoinowej niewydolności serca) ( $p=0,0002$ ). Mediana łącznej dawki doksorubicyny, po zakończeniu leczenia, wynosiła ponad 2200 mg/m<sup>2</sup> dla ramienia badanego vs 480 mg/m<sup>2</sup> dla ramienia kontrolnego ( $p=0,0001$ , współczynnik ryzyka 5,04). U chorych w ramieniu badanym obserwowano również mniej przypadków neutropenii 4 stopnia. Skuteczność przeciwnowotworowa w obu grupach była porównywalna: odsetek obiektywnych odpowiedzi wynosił dla obu ramion 43%; mediana czasu do progresji 5,1 vs 5,5 miesięcy; mediana czasu do niepowodzenia leczenia 4,4 vs 4,4 miesięcy; mediana czasu przeżycia 19 vs 16 miesięcy.

**Wnioski.** Myocet, zastosowany w pierwszorazowym leczeniu chorych na uogólnionego raka piersi, poprawia indeks terapeutyczny doksorubicyny poprzez znamienne zmniejszenie kardiotoxyczności i neutropenii 4 stopnia, przy zachowaniu porównywalnej skuteczności przeciwnowotworowej.

## Survival in patients with intermediate or high grade non-Hodgkin's lymphoma: meta-analysis of randomized studies comparing third generation regimens with CHOP

Messori A, Valani M, Trippoli S i wsp.  
*Br J Cancer* 2001; 84: 303-307

Wprowadzenie chemioterapii trzeciej generacji do leczenia chorych na chłoniaki nieziarnicze, o niskim bądź pośrednim stopniu zróżnicowania, miało na celu poprawę wyników, w porównaniu do standardowego schematu CHOP. W większości badań nie zaobserwowano jednak różnic pomiędzy ww. sposobami leczenia. Przeprowadzono więc metaanalizę dla oceny skuteczności schematów trzeciej generacji, w porównaniu ze schematem CHOP. Analizą objęto randomizowane badania kliniczne, opublikowane w języku angielskim w latach 1970-1999. W wyniku przeszukiwania bazy *Medline* znalazło

no 5 badań, spełniających przyjęte kryteria włączenia. Metaanaliza przeżyć objęła 1982 chorych, biorących udział w tych badaniach. Zastosowano metodę oceny indywidualnych danych poszczególnych chorych. Dla obu sposobów leczenia porównywano krzywe przeżycia, przez okres do 9 lat po randomizacji. Wyniki przeprowadzonej metaanalizy wskazują, że schematy trzeciej generacji, w porównaniu do schematu CHOP, nie powodują wydłużenia czasu przeżycia na poziomie znamienności statystycznej (chi-kwadrat testem log-rank =1,44;  $p=0,26$ ). Wydaje się więc, na podstawie przeprowadzonej metaanalizy, że schematy trzeciej generacji nie poprawiają czasu przeżycia chorych na nisko- i pośrednio zróżnicowane chłoniaki nieziarnicze, w porównaniu do schematu CHOP.

## Tamoxifen and chemotherapy for axillary node-negative, estrogen receptor negative breast cancer: findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-23

Fisher B, Anderson S, Tan-Chiu E i wsp.  
*J Clin Oncol* 2001; 19: 931-942

**Cel.** Celem badania NSABP B-23 było wyjaśnienie wątpliwości dotyczących wartości chemioterapii AC (doksorubicyna, cyklofosfamid) w porównaniu z CMF (cyklofosfamid, metotreksat, fluorouracyl), jak również zasadności podawania tamoksyfenu, w uzupełnieniu chemioterapii, chorym na raka piersi, z ujemnym receptorem estrogenowym, bez zajęcia węzłów chłonnych.

**Metody.** 2008 chorych przydzielono losowo do czterech ramion badania: CMF plus placebo, CMF plus tamoksyfen, AC plus placebo, AC plus tamoksyfen. Sześć cykli CMF podawano przez sześć miesięcy, cztery cykle AC trwały 63 dni. Tamoksyfen podawano raz dziennie przez 5 lat. Czas przeżycia wolnego od nawrotu choroby (RFS), czas przeżycia wolnego od zdarzeń (EFS) oraz czas przeżycia (S) określano za pomocą tabel przeżycia (*life-table estimates*). Do wykrycia różnic w wynikach leczenia, pomiędzy poszczególnymi grupami chorych, zastosowano model Coxa oraz log-rank.

**Wyniki.** Po pięciu latach obserwacji nie stwierdzono statystycznie znamiennych różnic w RFS, EFS i S pomiędzy czterema grupami ( $p=0,96$ , odpowiednio 0,5 i 0,9), dla chorych w wieku 49 lat ( $p=0,97$  odpowiednio 0,5 i 0,9) i powyżej 50 lat ( $p=0,7$ , odpowiednio 0,6 i 0,6). Porównanie grupy wszystkich chorych otrzymujących CMF z wszystkimi chorymi leczonymi AC nie wykazało statystycznie znamiennej różnicy w odsetku pięcioletnich RFS, który dla obu grup wyniósł 87% ( $p=0,9$ ), EFS (83% i 82%,  $p=0,6$ ) i S (89% i 90%,  $p=0,4$ ). Nie było statystycznie znamiennych różnic w RFS, EFS i S u chorych w wieku poniżej i powyżej 50 lat. Nie stwierdzono różnic w wynikach leczenia pomiędzy chorymi otrzymującymi tamoksyfen i placebo. Czas przeżycia wolnego

od nawrotu choroby w obu grupach wyniósł 87% ( $p=0,6$ ), 87% u chorych w wieku poniżej 49 lat ( $p=0,9$ ) oraz 88% i 87% odpowiednio ( $p=0,4$ ) u chorych powyżej 50 lat.

Wnioski. Nie stwierdzono statystycznie znamiennej różnicy pomiędzy wynikami leczenia chorych otrzymujących AC i CMF. Dodanie tamoksyfenu nie poprawiało wyników leczenia w porównaniu z wyłączną chemioterapią.

## Updated results of the phase III Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) trial 85-31 evaluating the potential benefit of androgen suppression following standard radiation therapy for unfavorable prognosis carcinoma of the prostate

Lawton CA, Winter K, Murray K i wsp.

*Int J Radiation Oncology Biol Phys* 2001; 49: 937-946

**Ce le.** Określenie potencjalnych zysków ablacji hormonalnej, po zakończeniu standardowej radioterapii wiązka zewnętrzna, u chorych na miejscowo zaawansowanego raka gruczołu krokowego (kliniczny lub patologiczny stopień T3; klinicznie lub patologicznie potwierdzone zajęcie węzłów chłonnych).

**Materiały i metody.** W roku 1987 grupa badawcza RTOG rozpoczęła badanie kliniczne III fazy nad uzupełniającym stosowaniem gosereliny u chorych na raka gruczołu krokowego, po radykalnej radioterapii. Spośród włączonych 977 chorych analizą objęto 945. W ramieniu pierwszym, w którym stosowano uzupełniającą hormonoterapię, było 477 chorych, zaś w ramieniu drugim, w którym hormonoterapię zastosowano dopiero w momencie wznowy, po wyłącznej radioterapii – 468 chorych. Wstępne dane z tego badania zostały opublikowane w *Journal of Clinical Oncology* w roku 1997.

**Wyniki.** Przy medianie czasu obserwacji, wynoszącej 5,6 lat dla wszystkich chorych, a 6,0 lat dla chorych żyjących, odsetek niepowodzeń miejscowych po 8 latach obserwacji wynosił w ramieniu I 23%, a w ramieniu II – 37% ( $p < 0,0001$ ). Podjęcie bezwzględnej hormonoterapii miało podobny wpływ na występowanie przerzutów odległych. Przerzuty odległe wystąpiły u 27% chorych w ramieniu I i u 37% w ramieniu II ( $p < 0,0001$ ). Czas przeżycia wolny od choroby oraz czas przeżycia bez biochemicznych cech choroby (definiowany jako wartość markera PSA  $\leq 1,5$  ng/mL) były znamienne dłuższe dla ramienia z wczesną hormonoterapią (dla obu porównań  $p < 0,0001$ ). Odsetek niepowodzeń związanych z nowotworem, nie różnił się znamienne pomiędzy grupami i wynosił 16% dla grupy I oraz 21% dla grupy II. Całkowity czas przeżycia nie różnił się znamienne dla obu grup – stwierdzono 49% przeżyć 8-letnich w ramieniu I oraz 47% w ramieniu II. Analiza podgrup wykazała, że

chorzy nieoperowani, z wartościami współczynnika Gleason'a 8-10 (przy zastosowaniu centralnej oceny preparatów), którzy bezpośrednio po radykalnej radioterapii otrzymywali uzupełniającą hormonoterapię, mieli znamienne dłuższy całkowity czas przeżycia ( $p = 0,036$ ) oraz czas przeżycia związany z chorobą nowotworową ( $p = 0,019$ ).

**Wnioski.** Zastosowanie długotrwałego leczenia antyandrogenowego, w uzupełnieniu radykalnej radioterapii, powoduje wysoce znamienne poprawę wyleczeń miejscowych, okresu wolnego od przerzutów odległych oraz czasu przeżycia bez biochemicznych cech nawrotu choroby w grupie chorych na raka gruczołu krokowego, z niekorzystnymi czynnikami rokowniczymi.

## Use of chemotherapy plus monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2

Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S i wsp.

*N Engl J Med* 2001; 344: 783-92

Amplifikacja genu HER2, kodującego receptor dla czynnika wzrostu, połączona z jego nadekspresją, występuje w 25-30% raków piersi i jest związana z większą agresywnością guza.

**Metody.** Oceniono skuteczność i bezpieczeństwo stosowania trastuzumabu, rekombinowanego przeciwciała monoklonalnego przeciw HER2, u kobiet chorych na rozsiały raka piersi, u których stwierdzano nadekspresję HER2. W wyniku przydziału losowego 234 chore otrzymywały standardową chemioterapię, a 235 chorych chemioterapię z trastuzumabem. Chore, które uprzednio otrzymały chemioterapię uzupełniającą, nie zawierającą antracyklin, w badaniu otrzymały doksorubicynę lub epirubicynę z cyklofosfamidem i z trastuzumabem (143 chore), lub bez trastuzumabu (138 chorych). U chorych, uprzednio leczonych antracyklinami, zastosowano paklitaksel z trastuzumabem (92 chore), lub bez trastuzumabu (96 chorych).

**Wyniki.** W grupie chorych, u których zastosowano chemioterapię z trastuzumabem, stwierdzono: wydłużenie czasu do progresji (mediana 7,4 vs 4,6 miesięcy;  $p < 0,001$ ), wyższy odsetek obiektywnych odpowiedzi na leczenie (50% vs 32%,  $p < 0,001$ ), dłuższy czas trwania odpowiedzi na leczenie (mediana 9,1 vs 6,1 miesięcy;  $p < 0,001$ ), niższy odsetek zgonów po roku (22% vs 33%,  $p = 0,008$ ), dłuższy czas przeżycia (mediana 25,1 vs 20,3 miesięcy  $p = 0,046$ ) oraz obniżenie ryzyka zgonu o 20%. Najważniejszym działaniem ubocznym zastosowanego leczenia były zaburzenia czynności serca, które wystąpiły u 27% chorych otrzymujących antracykliny, cyklofosfamid i trastuzumab, u 8% chorych leczonych antracyklinami z cyklofosfamidem, u 13% chorych otrzymujących paklitaksel i trastuzumab oraz u 1% otrzymujących wyłącznie paklitaksel. Obserwowana kardiotoxyczność, która w niektórych przypadkach stanowiła zagrożenie życia, ustępowała po standardowym leczeniu.

Wnioski. Trastuzumab, dodany do chemioterapii pierwszego rzutu, poprawia wyniki leczenia chorych na rozlanego raka piersi, u których występuje nadekspresja HER2.

Opracowanie:  
**dr Ewa Szutowicz**  
**dr Krzysztof Konopa**  
**dr Rafał Dziadziuszko**