

## Continuing chemotherapy or not after the induction treatment in advanced breast cancer patients: clinical outcomes and oncologists' preferences

Nooij MA, de Haes JCJM, Beex LVAM i wsp.  
*Eur J Cancer* 2003; 39: 614-21

Czas trwania leczenia chemicznego chorych na rozszianego raka piersi pozostaje przedmiotem kontrowersji. Przewidywane przedłużenie czasu trwania remisji musi być oceniane łącznie z niepożądanymi skutkami leczenia. Celem pracy było określenie optymalnego czasu trwania leczenia chemicznego (cyklofosfamid, metotreksat, 5-fluorouracyl, CMF) na podstawie oceny czasu do niepowodzenia leczenia, całkowitego czasu przeżycia oraz analizy Q-TWIST. Pytano również o opinię lekarza prowadzącego. Randomizowanym badaniem, prowadzonym przez Grupę Raka Piersi EORTC, objęto 204 chore na rozszianego raka piersi, bez progresji choroby po indukcyjnym leczeniu CMF. Chore przydzielano losowo do dalszej chemioterapii, aż do progresji lub do zakończenia leczenia. Kontynuacja chemioterapii CMF związana była z wydłużeniem czasu do niepowodzenia leczenia – 5,2 miesiące w porównaniu do 3,5 miesiące w grupie, w której zakończono leczenie ( $P=0,011$ ). Nie stwierdzono różnicy w całkowitym czasie przeżycia (14,0 miesiące w porównaniu do 14,4 miesiące  $P=0,77$ ). Średni czas przeżycia z dobrą jakością życia wyniósł 8,4 miesiące u chorych, u których zakończono leczenie oraz 7,9 miesiące dla pozostałych chorych (95% przedział ufności  $0,5+/-2,5$  miesiące). Prawie połowa onkologów kontynuowałaby leczenie, jeśli byłoby to związane z przedłużeniem czasu do progresji choroby o 3 miesiące, jednak takiej różnicy nie udało się wykazać w tym badaniu. Wyniki badania uzasadniają przerwanie chemioterapii CMF, jeśli takie jest życzenie chorej.

## Conventional adjuvant chemotherapy with or without high-dose chemotherapy and autologous stem-cell transplantation in high-risk breast cancer

Tallman MS, Gray R, Robert NJ i wsp.  
*N Engl J Med* 2003; 349: 17-26

Pierwotny rak piersi z przerzutami, do co najmniej 10 pachowych węzłów chłonnych, charakteryzuje się złym rokowaniem. Chemioterapia wysokodawkowa z autologicznym przeszczepieniem komórek macierzystych krwi obwodowej może być skuteczna w uzupełniającym leczeniu chorych na raka piersi o wysokim ryzyku nawrotu choroby.

**Metody.** 540 chore na pierwotnego raka piersi z potwierdzonym zajęciem 10 lub więcej pachowych węzłów chłonnych przydzielano losowo do leczenia sześcioma cyklami FAC (fluorouracyl, doksorubicyna, cyklofosfamid) lub do tej samej chemioterapii, po której podawano chemioterapię wysokodawkową, zawierającą cyklofosfamid i thiotepa oraz przeprowadzano autologiczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych.

**Wyniki.** Ocenie poddano 511 chorych; nie stwierdzono znamienych różnic w długości czasu bez cech choroby, całkowitego czasu przeżycia oraz czasu do nawrotu choroby pomiędzy chorymi, które otrzymywały wyłącznie FAC a chorymi, które po leczeniu FAC otrzymały chemioterapię wysokodawkową z autologicznym przeszczepieniem krwiotwórczych komórek macierzystych. W grupie 417 chorych spełniających ściśle kryteria oceny, czas do wystąpienia nawrotu choroby był dłuższy wśród chorych po przeszczepieniu niż wśród chorych leczonych wyłącznie FAC. W grupie poddanej przeszczepieniu, 9 chorych zmarło z powodu powikłań leczenia, a u 9 rozwinął się zespół mielodysplastyczny lub ostra białaczka szpikowa.

**Wnioski.** Zastosowanie chemioterapii wysokodawkowej z autologicznym przeszczepieniem krwiotwórczych komórek macierzystych w uzupełnieniu chemioterapii FAC może zmniejszyć ryzyko wystąpienia nawrotu choroby, ale nie poprawia wyników leczenia wśród chorych na pierwotnego raka piersi z przerzutami do 10 lub więcej pachowych węzłów chłonnych. Chemioterapia uzupełniająca w konwencjonalnych dawkach pozostaje standardem leczenia w tej grupie chorych.

## **Doxorubicin in combination with fluorouracil and cyclophosphamide (i.v. FAC regimen, day 1, 21) versus methotrexate in combination with fluorouracil and cyclophosphamide (i.v. CMF regimen, day 1, 21) as adjuvant chemotherapy for operable breast cancer: a study by the GEICAM group.**

Martin M, Villar A, Sole-Calvo A i wsp.  
*Ann Oncol* 2003; 14: 833-42

Celem badania było porównanie skuteczności uzupełniającej chemioterapii wg schematu FAC (cyklofosfamid i 5-fluorouracyl z doksorubicyną) ze schematem CMF (cyklofosfamid, 5-fluorouracyl, metotreksat) u chorych na wczesnego raka piersi.

**Materiał i metody.** Przez 4 lata do badania włączono 985 kobiet chorych na raka piersi w stopniu zaawansowania T1-3, N0-2, M0. Chore poddano radykalnemu zabiegowi operacyjnemu w jednym z 9 ośrodków biorących udział w badaniu. Stratyfikacja chorych obejmowała obecność przerzutów w węzłach chłonnych. Chore randomizowano do leczenia 6 cyklami FAC (500/50/500/m<sup>2</sup>) co trzy tygodnie, lub 6 cyklami CMF (600/60/600/m<sup>2</sup>) co trzy tygodnie.

**Wyniki.** Względne intensywności dawek dla schematów FAC i CMF wyniosły odpowiednio 87% i 85% planowanych dawek. Wstępna analiza danych wykazała nieznamienne trend w kierunku lepszych wyników w grupie otrzymującej FAC. U chorych bez zajęcia węzłów chłonnych, czas przeżycia bez cech choroby oraz całkowity czas przeżycia były dłuższe w grupie leczonej FAC (odpowiednio  $P=0,041$  i  $0,034$ ); tej korzyści nie zaobserwowano u chorych z przerzutami do pachowych węzłów chłonnych, prawdopodobnie z powodu różnicy w odsetku chorych z zajęzonymi ponad czterema węzłami chłonnymi. Po uwzględnieniu wpływu skuteczności stosowanego leczenia i występujących potencjalnie zależności (od liczby zajętych węzłów chłonnych, wielkości guza, ośrodka leczącego), całkowite ryzyko względne wystąpienia nawrotu choroby i zgonu było znacznie niższe wśród chorych otrzymujących FAC (współczynnik ryzyka odpowiednio 1,2,  $P=0,03$ , i 1,3,  $P=0,05$ ). Na ten wynik wpłynęła głównie różnica zaobserwowana wśród chorych bez zajęcia węzłów chłonnych. Obserwowano toksyczność o średnim nasileniu; FAC związany był z częstszym występowaniem wyłuszczenia, wymiotów, zapalenia błon śluzowych i kardiotoxyczności; przy czym kardiotoxyczność występowała rzadko i poddawała się leczeniu. CMF częściej powodował zapalenie spojówek i przyrost masy ciała. Nie stwierdzono zgonów związanych z toksycznością leczenia.

**Wnioski.** Doksorubicyna w połączeniu z dożylnym cyklofosfamidem i 5-fluorouracylem jest skuteczniejsza od

metotreksatu w połączeniu z dożylnym cyklofosfamidem i 5-fluorouracylem w leczeniu uzupełniającym chorych na wczesnego raka piersi. Korzystny wpływ leczenia FAC obserwowano zwłaszcza wśród chorych bez zajęcia węzłów chłonnych. Leczenie FAC było bardziej toksyczne od CMF, ale wszystkie działania niepożądane miały średnie nasilenie, poddawały się leczeniu i były klinicznie akceptowalne.

## **High-dose chemotherapy with hematopoietic stem-cell rescue for high risk breast cancer**

Rodenhuis S, Botenbal M, Beex LVAM i wsp.  
*N Engl J Med* 2003; 349: 7:16

Zastosowanie chemioterapii wysokodawkowej w leczeniu chorych na raka piersi o niekorzystnych czynnikach ryzyka pozostaje przedmiotem kontrowersji. Oceniono skuteczność takiego leczenia u chorych z przerzutami raka piersi do 4-9 oraz do 10 i więcej pachowych węzłów chłonnych.

**Metody.** Do badania włączano chore na raka piersi poniżej 56. roku życia, po pierwotnym zabiegu operacyjnym, u których występowały przerzuty w co najmniej 4 pachowych węzłach chłonnych, a nie stwierdzono przerzutów odległych. Chore w grupie leczonej konwencjonalnie otrzymywały 5 cykli chemioterapii FEC (fluorouracyl, epirubicyna, cyklofosfamid), powtarzanych co 3 tygodnie, a następnie były napromieniane i otrzymywały tamoksyfen. Leczenie wysokodawkowe było identyczne, jedynie zamiast piątego cyklu FEC podawano chemioterapię wysokodawkową (6 g/m<sup>2</sup> cyklofosfamidu, 480 mg/m<sup>2</sup> thiotepa i 1600 mg/m<sup>2</sup> karboplatyny), z przeszczepieniem autologicznych komórek macierzystych krwi obwodowej.  
**Wyniki.** Do badania włączono 885 chorych. 442 chore przydzielono losowo do chemioterapii wysokodawkowej, a 443 do leczenia konwencjonalnego. Po czasie obserwacji o medianie 57 miesięcy aktualizowany odsetek pięcioletnich przeżyć wyniósł 59% w grupie leczonej konwencjonalnie i 65% wśród chorych poddanych chemioterapii wysokodawkowej (współczynnik ryzyka wystąpienia nawrotu 0,83 w grupie otrzymującej chemioterapię wysokodawkową; 95% przedział ufności, 0,66-1,03;  $P=0,09$ ). W grupie chorych, u których przerzuty raka stwierdzono w 10 lub więcej pachowych węzłach chłonnych, odsetek przeżyć bez nawrotu choroby po leczeniu konwencjonalnym i po chemioterapii wysokodawkowej wyniósł odpowiednio 51% i 61% ( $P=0,05$  w teście log-rank, współczynnik ryzyka wystąpienia nawrotu, 0,71; 95% przedział ufności 0,50-1,00).

**Wnioski.** Chemioterapia wysokodawkowa z zastosowaniem leków alkilujących wydłuża czas do nawrotu choroby u chorych na raka piersi w stopniu zaawansowania I-III, z zajęciem 10 lub więcej pachowych węzłów chłonnych. Ta korzyść może być ograniczona do chorych z guzami nie wykazującymi ekspresji receptora HER-2/neu.

## Komentarz

Przedstawione powyżej dwa doniesienia [1, 2] stanowią kolejny, istotny etap w badaniach klinicznych nad rolą mieloablacyjnej chemioterapii, uzupełniającej zabieg operacyjny u chorych na raka piersi. Celem obu badań było określenie skuteczności tej kontrowersyjnej metody w grupie chorych z wysokim ryzykiem nawrotu nowotworu (co najmniej 4 węzły chłonne zajęte przerzutami w badaniu holenderskim i co najmniej 10 w badaniu amerykańskim). Oba badania wskazują, że uzupełnienie standardowej adiuwantowej chemioterapii wysokodawkową chemioterapią z autologicznym przeszczepieniem szpiku kostnego lub macierzystych komórek krwi obwodowej, wydłuża czas do nawrotu choroby w grupie o największym ryzyku (przerzuty do co najmniej 10 węzłów chłonnych), ale nie ma istotnego wpływu na czas całkowitego przeżycia. W grupie chorych z przerzutami do 4-9 węzłów chłonnych chemioterapia wysokodawkowa nie ma żadnego wpływu na wyniki leczenia. Obok podobieństw, oba badania różniły się pod pewnymi względami, w tym schematami standardowej i mieloablacyjnej chemioterapii, a także dopuszczalnością zastosowania tej ostatniej metody jako postępowania ratunkowego (możliwość taka istniała wyłącznie w badaniu amerykańskim). Mimo że oba badania zostały przeprowadzone wzorowo pod względem metodycznym i obejmowały duże grupy chorych, podobnie jak poprzednie prace na ten temat, nie pozwalają one nadal jednoznacznie określić roli wysokodawkowej chemioterapii w raku piersi. Wydaje się, że wydłużenie (na granicy znacimności statystycznej) czasu do nawrotu nowotworu, przy braku wpływu tej formy leczenia na czas przeżycia, a także jej znaczna toksyczność (4,6% zgonów toksycznych w badaniu amerykańskim), nie pozwalają uznać jej za postępowanie standardowe. W przyszłych badaniach dotyczących uzupełniającej chemioterapii najpewniej podjęte będą próby bardziej indywidualnego doboru leczenia uzupełniającego – zarówno dawek poszczególnych leków, jak i schematu chemioterapii. Przykładowo, analiza podgrup w badaniu holenderskim sugeruje, że chemioterapia wysokodawkowa jest znacznie skuteczniejsza wśród chorych bez silnej ekspresji receptora HER2, niż w grupie HER2-dodatniej [1]. W innych badaniach wykazano np., że mutacja genu *P53* w komórkach nowotworu związana jest z opornością na leczenie antracyklinami [3, 4]. Hipoteza ta jest obecnie przedmiotem prospektywnego badania klinicznego nr 10994, prowadzonego przez Grupę Raka Piersi EORTC. Szczególne nadzieje w dziedzinie optymalizacji chemioterapii stwarza szybko rozwijająca się technologia mikromacierzy DNA. Wstępne doniesienia wskazują, że określony tą metodą profil molekularny guza pozwala z bardzo wysokim prawdopodobieństwem przewidzieć odpowiedź na chemioterapię w raku piersi [5].

1. Rodenhuis S, Bontenbal M, Beex LAM i wsp. High-dose chemotherapy with hematopoietic stem-cell rescue for high-risk breast cancer. *N Engl J Med* 2003; 349: 7-16.

2. Tallman MS, Gray R, Robert NJ i wsp. Conventional adjuvant chemotherapy with or without high-dose chemotherapy and autologous stem-cell transplantation in high-risk breast cancer. *N Engl J Med* 2003; 349: 17-26.
3. Muss HB, Thor AD, Berry DA i wsp. C-erb B2 expression and response to adjuvant therapy in women with node-positive early breast cancer. *N Engl J Med* 1994; 330: 1260-1266.
4. Rahko E, Blanco G, Soini Y i wsp. A mutant *TP53* gene status is associated with poor prognosis and anthracycline-resistance in breast cancer patients.
5. Pusztai L, Ayers M, Simmans FW i wsp. Emerging science: prospective validation of gene expression profiling-based prediction of complete pathologic response to neoadjuvant paclitaxel/FAC chemotherapy in breast cancer. *Proc ASCO* 2003; 22: 1.

## Involved-field radiotherapy for advanced Hodgkin's lymphoma

Aleman BMP, Raemaekers JMM, Tirelli U i wsp.  
*N Engl J Med* 2003; 348: 2396-2406

Stosowanie radioterapii na obszar zajęty przez nowotwór (ang. *involved fields*) u chorych na zaawansowaną ziarnicę złośliwą po chemioterapii jest kontrowersyjne.

**Metody.** Chorych na ziarnicę złośliwą w III i IV stopniu zaawansowania, u których uzyskano całkowitą remisję po chemioterapii hybrydowej z użyciem mechloretaminy, winkrystyny, prokarbazyny, prednizonu, doksorubicyny, bleomycyny i winblastyny (MOPP-ABV), przydzielano losowo do napromieniania na obszary zajęte wyjściowo przez nowotwór lub do obserwacji. Stosowano dawkę 24 Gy, obejmującą wszystkie wyjściowo zajęte węzły chłonne oraz dawkę od 16 do 24 Gy na obszary pozawęzłowe. U chorych z częściową remisją po chemioterapii podawano dawkę 30 Gy na węzły chłonne oraz od 18 do 24 Gy na obszary pozawęzłowe.

**Wyniki.** Spośród 739 chorych u 421 uzyskano całkowitą remisję choroby. W tej grupie 161 chorych poddano wyłącznie obserwacji, a u 172 zastosowano napromienianie. Mediana czasu obserwacji wyniosła 79 miesięcy. Udział pięcioletnich przeżyć wolnych od zdarzeń w grupie poddanej wyłącznie obserwacji wyniósł 84%, a w grupie napromienianej – 79% ( $P=0,07$ ). W grupie 250 chorych, u których uzyskano częściową remisję po chemioterapii, udział ten wyniósł odpowiednio 79% i 87%.

**Wnioski.** Napromienianie obszarów wyjściowo zajętych przez chorobę nie poprawia wyników leczenia chorych, u których uzyskano całkowitą remisję po leczeniu MOPP-ABVD. Korzyść z napromieniania mogą natomiast odnieść chorzy, u których po chemioterapii uzyskano częściową remisję choroby.

## Multi-institutional randomized phase II trial of gefitinib for previously treated patients with advanced non-small cell lung cancer

Fukuoka M, Yano S, Giaccone G i wsp.  
*J Clin Oncol* 2003; 21: 2237-46

**Cel.** Ocena skuteczności i tolerancji dwóch dawek gefitinibu (Iressa, ZD 1839; Astra Zeneca, Wilmington, DE), nowego inhibitora receptora kinazy tyrozynowej dla naskórkowego czynnika wzrostu, w leczeniu chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca.

**Materiał i metody.** Przeprowadzono wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie ślepe badanie II fazy. 210 chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca, którzy uprzednio otrzymali jeden lub dwa rzuty chemioterapii, w tym przynajmniej jeden zawierający pochodne platyny, przydzielano losowo do leczenia gefitinibem w dawce 250 mg lub 500 mg.

**Wyniki.** Skuteczność leczenia gefitinibem w dawkach 250 lub 500 mg była podobna. Udział obiektywnych odpowiedzi wyniósł odpowiednio 18,4% (95% przedział ufności; 11,5-27,3%) oraz 19,0% (95% przedział ufności; 12,1-27,9%). Zmniejszenie dolegliwości związanych z chorobą uzyskano w obu grupach, u 40,3% (95% przedział ufności; 28,5-53%) i u 37,0% chorych (95% przedział ufności; 26,0-49,1); mediana czasu przeżycia do progresji choroby wyniosła odpowiednio 2,7 oraz 2,8 miesiące, a mediana czasu przeżycia – 7,6 i 8 miesiące. Wśród chorych, u których stwierdzono obiektywną odpowiedź na leczenie, udział subiektywnych popraw wyniósł 69,2% (250 mg/d) oraz 85,7% (500 mg/d). Objawy niepożądane leczenia dla obu dawek były zazwyczaj niewielkie (stopień 1 i 2) i obejmowały odczyny skórne i biegunki. Toksyczność związana z lekiem była częstsza u chorych leczonych wyższą dawką. Leczenie przerwano z powodu objawów niepożądanych odpowiednio u 1,9% i 9,4% chorych otrzymujących 250 i 500 mg gefitinibu.

**Wnioski.** Gefitinib zastosowany w drugim lub trzecim rzucie leczenia wykazał istotną aktywność przeciwnowotworową oraz pozwolił uzyskać zmniejszenie dolegliwości związanych z chorobą. Stosowany w dawce 250 mg/d powodował mniej objawów niepożądanych. Gefitinib w dawce 250 mg/d stanowi nową ważną metodę leczenia chorych na zaawansowanego raka płuca po niepowodzeniu chemioterapii.

## Neoadjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer: a systematic review meta-analysis

Advanced Bladder Cancer (ABC) Meta-analysis  
 Collaboration  
*Lancet* 2003; 361: 1927-34

Pomimo przeprowadzenia wielu randomizowanych badań, w których wzięło udział ponad 3000 chorych, nadal istnieją wątpliwości, czy indukcyjna chemioterapia wydłuża czas przeżycia chorych na inwazyjne postacie raka pęcherza moczowego. Przeprowadzono systematyczny przegląd piśmiennictwa i metaanalizę, aby ocenić wpływ takiego leczenia na czas przeżycia w tej grupie chorych.

**Metody.** Analizie poddano uaktualnione dane 2688 chorych, którzy wzięli udział w 10 dostępnych do oceny badaniach randomizowanych.

**Obserwacje.** Zastosowanie chemioterapii zawierającej związki platyny znamienne wpływa na wydłużenie całkowitego czasu przeżycia (zbiorczy współczynnik ryzyka [HR] 0,87 [95% przedział ufności od 0,78 do 0,98; P=0,016]), co oznacza zmniejszenie względnego ryzyka zgonu o 13% i bezwzględnego o 5% po 5 latach (z 45 na 50%). Efekt ten był niezależny od rodzaju leczenia miejscowego lub podgrupy chorych. Współczynniki ryzyka wszystkich badań, również tych, w których stosowano monoterapię cisplatyną, wykazywały tendencję na korzyść chemioterapii indukcyjnej (HR=0,91; 95% przedział ufności od 0,83 do 1,01), jednak różnica ta nie osiągnęła poziomu znamienności (P=0,084). Pomimo że schematy zawierające związki platyny wykazywały korzyść, nie ma dowodów na zysk ze stosowania tych leków w monoterapii. Co więcej, wykazano znamienne różnicę w skuteczności schematów wielolekowych w porównaniu z jednolekowymi (P=0,044).

**Wnioski.** Wydłużenie czasu przeżycia zachęca do stosowania schematów chemioterapii zawierających związki platyny u chorych na inwazyjne postacie raka pęcherza moczowego.

## Noninvasive detection of clinically occult lymph-node metastases in prostate cancer

MG Harisinghani, J Barentsz, PF Hahn i wsp.  
*N Engl J Med* 2003; 348: 2491-9

Wykrycie przerzutów do węzłów chłonnych jest bardzo ważnym elementem w planowaniu właściwego leczenia raka gruczołu krokowego. Podjęto próbę zastosowania limfotropowych nanocząsteczek superparamagnetyku, przenikających do wnętrza węzłów chłonnych, drenowanie chłonki i płynu międzykomórkowego, do badania obecności przerzutów do węzłów chłonnych przy użyciu rezonansu magnetycznego (MRI) o wysokiej rozdzielczości.

**Metody.** Do badania włączono 80 chorych na raka stercza w stopniach zaawansowania T1-3, u których plano-

wano wykonanie resekcji lub biopsji węzłów chłonnych. U wszystkich chorych wykonano MRI przed i w 24 godziny po podaniu kontrastu, zawierającego limfotropowe nanocząsteczki superparamagnetyku (2,6 mg żelaza na kg masy ciała). Wyniki badań obrazowych porównano z wynikami badań histopatologicznych.

**Wyniki.** Spośród 334 węzłów chłonnych poddanych resekcji bądź biopsji, w 63 węzłach (18,9%) u 33 chorych (41%) badanie histopatologiczne wykazało obecność przerzutów. W 45 (71,4%) spośród tych 63 węzłów nie stwierdzono w badaniu obrazowym typowych cech obecności przerzutów. Badanie MRI z zastosowaniem kontrastu z limfotropowych nanocząsteczek superparamagnetyku ujawniło wszystkich chorych z przerzutami do węzłów chłonnych. Ocena za pomocą tej metody każdego węzła osobno miała znacznie większą czułość od klasycznego badania MRI (90,5% w porównaniu do 35,4%;  $P < 0,001$ ) lub nomogramów.

**Wnioski.** Badanie MRI o wysokiej rozdzielczości z zastosowaniem nanocząsteczek magnetycznych pozwala u chorych na raka gruczołu krokowego na wykrycie małych przerzutów do węzłów chłonnych, nierozpoznawalnych innymi metodami.

### **Standard and increased-dose BEACOPP chemotherapy compared with COPP-ABVD for advanced Hodgkin's disease**

Diehl V, Franklin J, Pfreundschuh M i wsp.  
*N Engl J Med* 2003; 348: 2386-95

Biorąc pod uwagę niezadowolające wyniki leczenia zaawansowanej ziarnicy złośliwej, poddano ocenie skuteczność trzech schematów chemioterapii.

**Metody.** Od 1993 r. do 1998 r., 1201 chorych na ziarnicę złośliwą w wieku od 15 do 65 lat, w stadium IIB i IIIA z niekorzystnymi czynnikami rokowniczymi lub w stadium IIIB i IV przydzielano losowo do leczenia 8 cyklami chemioterapii wg schematu COPP-ABVD (cyklofosamid, winkrystyna, prokarbazyna i prednizon), BEACOPP (bleomycyna, etopozyd, doksorubicyna, cyklofosamid, winkrystyna, prokarbazyna i prednizon) lub BEACOPP w podwyższonych dawkach. W przypadku wskazań stosowano następnie radioterapię. Nabór do ramienia COPP-ABVD przerwano w roku 1996 z powodu gorszych wyników.

**Wyniki.** Do ostatecznej analizy włączono 1195 spośród 1201 chorych, z tego 260 leczonych COPP-ABVD, 469 – BEACOPP oraz 466 BEACOPP w podwyższonych dawkach. Mediana czasu obserwacji wyniosła odpowiednio 72, 54 i 51 miesięcy. Udział 5-letnich przeżyć bez niepowodzenia leczenia wyniósł 69% w grupie COPP-ABVD, 76% w grupie BEACOPP oraz 87% w grupie otrzymującej BEACOPP w podwyższonych dawkach ( $P = 0,04$  dla porównania COPP-ABVD z BEACOPP oraz  $P < 0,001$  dla porównania BEACOPP w podwyższonych dawkach

z COPP-ABVD i BEACOPP), udział 5-letnich przeżyć wyniósł odpowiednio 83%, 88% i 91% ( $P = 0,16$  dla porównania COPP-ABVD i BEACOPP,  $P = 0,06$  dla porównania BEACOPP z BEACOPP w podwyższonych dawkach;  $P = 0,002$  dla porównania COPP-ABVD z BEACOPP w podwyższonych dawkach). Odsetek wczesnych progresji był znacząco niższy w grupie leczonej BEACOPP w podwyższonych dawkach w porównaniu do COPP-ABVD i standardowego BEACOPP.

**Wnioski.** Leczenie BEACOPP w podwyższonych dawkach pozwala uzyskać wyższy odsetek wyleczeń nowotworu i wydłużenie czasu przeżycia w porównaniu z COPP-ABVD.

### **Superiority of oxaliplatin and fluorouracil-leucovorin compared with either therapy alone in patients with progressive colorectal cancer after irinotecan and fluorouracil-leucovorin: interim results of a phase III trial**

Rothenberg ML, Oza AM, Bigelow R i wsp.  
*J Clin Oncol* 2003; 21: 2059-69

W Ameryce Północnej nie jest dostępne skuteczne leczenie drugiego rzutu u chorych na rozsiały raka jelita grubego, z progresją choroby po leczeniu irinotekaniem w połączeniu z 5-fluorouracylem (podawanym w bolusie) i leukoworyną (IFL).

**Materiał i metody.** Chorzy na rozsiały raka jelita grubego, u których doszło do progresji choroby po leczeniu IFL, byli losowo przydzielani do leczenia 5-fluorouracylem (w bolusie i wlewie ciągłym) z leukoworyną (LV5FU2), oksaliplatiną w monoterapii lub do leczenia wszystkimi trzema lekami (FOLFOX4). Niniejszą analizę przeprowadzono planowo w trakcie trwania badania, aby ocenić w pierwszej grupie chorych włączonych do badania odsetek odpowiedzi na leczenie (RR), czas do progresji choroby (TTP) oraz stopień ustępowania pod wpływem chemioterapii dolegliwości związanych z chorobą nowotworową.

**Wyniki.** Od listopada 2000 r. do września 2001 r. do badania włączono 463 chorych w 120 ośrodkach w Ameryce Północnej. Leczenie FOLFOX4 okazało się skuteczniejsze od LV5FU2 pod każdym względem. Odsetek obiektywnych odpowiedzi na leczenie, ocenianych przez niezależny zespół radiologów, wyniósł 9,9% dla FOLFOX4 w porównaniu do 0% dla LV5FU2 ( $P < 0,0001$ , test Fishera). Mediana czasu do progresji choroby wyniosła 4,6 miesięcy w grupie otrzymującej FOLFOX4 i 2,7 miesięcy wśród chorych leczonych LV5FU2 (dwustronny, stratyfikowany test log-rank,  $P < 0,0001$ ). Złagodzenie dolegliwości związanych z chorobą nowotworową stwierdzono u 33% chorych leczonych FOLFOX4 i u 12% otrzymujących LV5FU2 (test chi2,  $P < 0,001$ ). Monoterapia oksali-

platyną nie przewyższała skutecznością leczenia LV5FU2. U chorych otrzymujących FOLFOX4 częściej niż w grupie leczonej LV5FU2 występowały klinicznie istotne działania niepożądane chemioterapii, były one jednak przewidywalne i nie powodowały częstszego przerywania leczenia ani wzrostu odsetka zgonów w ciągu 60 dni po leczeniu. **Wnioski.** Chemioterapia FOLFOX4 w porównaniu z chemioterapią LV5FU2 zwiększa odsetek odpowiedzi na leczenie (RR), czas do progresji choroby (TTP) oraz pozwala uzyskać wyższy stopień ustępowania dolegliwości związanych z nowotworem u chorych na rozlanego raka jelita grubego, u których doszło do progresji choroby po leczeniu pierwszego rzutu (ILF).

### **Phase III trial comparing whole-pelvic versus prostate-only radiotherapy and neoadjuvant versus adjuvant combined androgen suppression: Radiation Therapy Oncology Group 9413**

M Roach III, M DeSilvio, C Lawton i wsp.  
*J Clin Oncol* 2003; 21: 1904-11

Celem badania była ocena, czy pełna blokada androgenowa wraz z napromienianiem całej miednicy i dodatkowym napromienianiem na gruczoł krokowy zwiększa odsetek przeżyć wolnych od progresji choroby o 10%, w porównaniu do takiego samego leczenia hormonalnego i napromieniania jedynie gruczołu krokowego, oraz czy hormonoterapia indukcyjna i jednoczasowa zwiększa odsetek przeżyć bez progresji choroby o 10% w porównaniu do hormonoterapii uzupełniającej.

**Materiał i metody.** Do badania włączano chorych na raka stercza o podwyższonym poziomie antygenu sterczowego (PSA)  $\leq 100$  ng/ml i spodziewanym ryzyku rozsiauw do węzłów chłonnych, wynoszącym 15%. Od 1 kwietnia 1995 r. do 1 lipca 1999 r. do badania włączono 1323 chorych. Chorych przydzielano losowo do jednej z czterech form leczenia: napromieniania całej miednicy z dodatkiem na gruczoł krokowy wraz z hormonoterapią indukcyjną i jednoczasową, napromieniania wyłącznie gruczołu krokowego wraz z hormonoterapią indukcyjną i jednoczasową, napromieniania wyłącznie gruczołu krokowego wraz z hormonoterapią uzupełniająca lub napromieniania całej miednicy z dodatkiem na gruczoł krokowy i z hormonoterapią uzupełniająca. Za progresję choroby uznawano pojawienie się wznowy miejscowo-regionalnej, przerzutów odległych, wzrost PSA lub zgon z jakiegokolwiek powodu.

**Wyniki.** Po okresie obserwacji o medianie 59,5 miesięcy, odsetek 4-letnich przeżyć bez progresji choroby wyniósł 54% dla chorych napromienianych na obszar całej miednicy z dodatkiem na gruczoł krokowy w porównaniu do 47% dla chorych napromienianych wyłącznie na gruczoł krokowy ( $P=0,022$ ). Wśród chorych, u których zastosowano hormonoterapię indukcyjną i jednoczaso-

wą, udział 4-letnich przeżyć bez progresji choroby wyniósł 52%, a wśród chorych, u których stosowano hormonoterapię uzupełniająca – 49% ( $P=0,56$ ). Porównując wszystkie cztery ramiona badania stwierdzono różnicę w czasie wolnym od progresji choroby (odpowiednio 60%, 44%, 49%, 50% dla napromieniania całej miednicy z dodatkiem na gruczoł krokowy wraz z hormonoterapią indukcyjną i jednoczasową, napromieniania wyłącznie stercza z hormonoterapią indukcyjną i jednoczasową, napromieniania całej miednicy z dodatkiem na stercz z hormonoterapią uzupełniająca, napromieniania wyłącznie stercza wraz z hormonoterapią uzupełniająca). Dotychczas nie stwierdzono różnic w czasie przeżycia.

**Wnioski.** U chorych na raka stercza, o ryzyku zajęcia węzłów chłonnych wynoszącym co najmniej 15%, napromienianie całej miednicy z dodatkiem na gruczoł krokowy wraz z hormonoterapią indukcyjną i jednoczasową wydłuża czas do progresji w porównaniu do hormonoterapii indukcyjnej i jednoczasowej wraz z napromienianiem wyłącznie stercza, napromieniania stercza wraz z hormonoterapią uzupełniająca i napromieniania całej miednicy z dodatkiem na gruczoł krokowy wraz z hormonoterapią uzupełniająca.

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