

A randomized trial of adjuvant chemotherapy with uracil-tegafur for adenocarcinoma of the lung

Kato H, Ichinose Y, Ohta M i wsp.

N Engl J Med 2004, 350: 1713-21

Poprzednie badanie kliniczne III fazy wykazało wydłużenie czasu przeżycia chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca, którzy po zabiegu operacyjnym otrzymywali doustnie chemioterapię z udziałem uracylu i tegafuru (UFT). Największą korzyść uzyskano u chorych na gruczolakoraka płuca w I stopniu zaawansowania.

Metody. Chorych po doszczętnym usunięciu gruczolakoraka płuca w I stopniu zaawansowania przydzielano losowo do doustnego leczenia uracylem i tegafurem (250 mg/m²/d) przez 2 lata lub wyłącznie do obserwacji. Chorych stratyfikowano w zależności od wielkości guza (T1 vs T2), płci i wieku. Oceniano całkowity czas przeżycia.

Wyniki. Od stycznia 1994 r. do marca 1997 r. do badania włączono 999 chorych. 20 chorych, którzy nie spełniali kryteriów włączenia, wyłączono z analizy. 491 chorych otrzymywało UFT, a 488 przydzielono do obserwacji. Mediana czasu obserwacji wyniosła 73 miesiące. Czas przeżycia chorych leczonych UFT był znamienne dłuższy ($p=0,04$) w porównaniu do chorych poddanych wyłącznie obserwacji. Niepożądane objawy w stopniu 3. wystąpiły u 10 (2%) spośród 482 chorych leczonych UFT.

Wnioski. Zastosowanie uzupełniającego leczenia uracylem w połączeniu z tegafurem (UFT), po doszczętnym zabiegu operacyjnym, wydłuża czas przeżycia chorych na gruczolakoraka płuca w I stopniu zaawansowania.

A randomized trial of chemoradiotherapy and chemotherapy after resection of pancreatic cancer

Neoptolemos JP, Stocken DD, Friess H i wsp.

European Study Group for Pancreatic Cancer

N Engl J Med 2004, 350: 1249-51

Wpływ uzupełniającego leczenia na czas przeżycia chorych na raka trzustki nie jest znany. Przedstawiono wyniki badania przeprowadzonego przez *European Study Group for Pancreatic Cancer*.

Metody. W ramach wielośrodkowego badania (2x2 factorial design) 73 chorych po doszczętnym usunięciu przewodowego gruczolakoraka trzustki przydzielono losowo do chemioradioterapii (20 Gy w ciągu 2 tygodni w po-

łączeniu z 5-fluorouracylem), 75 – do leczenia wyłącznie 5-fluorouracylem oraz 69 wyłącznie do obserwacji.

Wyniki. Mediana czasu obserwacji wyniosła 47 miesięcy (zakres 32-63 miesiące). W tym okresie zmarło 237 spośród 289 chorych (82%). Udział 5-letnich przeżyć wśród chorych leczonych w sposób skojarzony wyniósł 10% w porównaniu do 20% wśród chorych, którzy nie otrzymywali takiego leczenia ($p=0,05$). Udział 5-letnich przeżyć wyniósł 21% wśród chorych leczonych 5-fluorouracylem i 8% wśród chorych nie otrzymujących chemioterapii ($p=0,009$). Korzyść związana z chemioterapią utrzymywała się również po uwzględnieniu głównych czynników rokowniczych.

Wnioski. Uzupełniająca chemioterapia wydłuża czas przeżycia chorych po usunięciu raka trzustki, podczas gdy zastosowanie uzupełniającej chemioradioterapii ma niekorzystny wpływ na czas przeżycia.

Abbreviated course of radiation therapy in older patients with glioblastoma multiforme: a prospective randomized clinical trial

Roa W, Brasher PMA, Bauman G i wsp.

J Clin Oncol 2004; 22: 1583-88

Celem badania było prospektywne porównanie standardowej i skróconej radioterapii w leczeniu starszych chorych na glejaka wielopostaciowego.

Metody. Stu chorych na glejaka wielopostaciowego powyżej 60. roku życia po zabiegu operacyjnym losowo przydzielano do radioterapii standardowej (60 Gy w 30 frakcjach przez 6 tygodni) lub skróconej (40 Gy w 15 frakcjach przez 3 tygodnie). Przedmiotem oceny był całkowity czas przeżycia chorych. Dodatkowo porównano odsetki przeżyć sześciomiesięcznych, jakość życia związaną ze stanem zdrowia oraz zapotrzebowanie na kortykosteroidy. Jakość życia oceniano na podstawie stanu sprawności w skali Karnofskiego oraz kwestionariusza FACT-Br (*Functional Assessment of Cancer Therapy – Brain*).

Wyniki. Do chwili przeprowadzenia analizy wszyscy chorzy zmarli. Całkowity czas przeżycia mierzony od randomizacji nie różnił się znamienne i wynosił 5,1 miesięcy w grupie chorych leczonych standardowo i 5,6 miesięcy w grupie otrzymującej leczenie skrócone (test log-rank, $p=0,57$). Prawdopodobieństwo przeżycia 6 miesięcy również było podobne i wynosiło 44,7% i 41,7% odpowiednio dla radioterapii standardowej i skróconej (dolna granica 95% przedziału ufności, -13,7). Stan sprawności w skali Karnofskiego różnił się znacząco pomiędzy grupami, ale

różnica ta nie była znamienna (test Wilcoxon, $p=0,63$). Niski odsetek wypełnionych kwestionariuszy FACT-BR (45%) uniemożliwił przeprowadzenie porównania jakości życia pomiędzy grupami. Spośród chorych, którzy ukończyli radioterapię zgodnie z planem, 49% chorych leczonych standardowo i 23% leczonych w sposób skrócony wymagało zwiększenia dawki kortykosteroidów po zakończeniu radioterapii (test X^2 , $p=0,02$).

Wnioski. Nie stwierdzono różnicy w czasie przeżycia pomiędzy chorymi napromienianymi standardowo i w sposób skrócony. Ze względu na podobny stan sprawności, mniejsze zapotrzebowanie na steroidy i skrócony czas leczenia, skrócona radioterapia wydaje się rozsądnym sposobem leczenia starszych chorych na glejaka wielopostaciowego.

A randomized trial of exemestane after two to three years of tamoxifen therapy in postmenopausal women with primary breast cancer

Coombes RC, Hall E, Gibson LJ i wsp.
N Engl J Med 2004, 350: 1081-92

Chore na raka piersi z dodatnimi receptorami estrogenowymi, po menopauzie, otrzymują standardowo uzupełniające leczenie tamoksyfenem przez 5 lat. Pomimo takiego leczenia, u niektórych chorych dochodzi do nawrotu. **Metody.** Przeprowadzono podwójnie ślepe randomizowane badanie oceniające, czy leczenie egzestemestanem po 2-3 latach przyjmowania tamoksyfenu było bardziej skuteczne niż kontynuacja leczenia tamoksyfenem łącznie przez 5 lat. Oceniano czas do nawrotu choroby.

Wyniki. Spośród 4.742 chorych włączonych do badania, 2.362 przydzielono losowo do leczenia egzestemestanem, a 2.380 kontynuowało leczenie tamoksyfenem. Mediana czasu obserwacji wyniosła 30,6 miesięcy. W tym okresie wystąpiło 449 zdarzeń (wznowa miejscowa, odległe przerzuty, rak drugiej piersi, zgon), z czego 183 – w grupie leczonej egzestemestanem i 266 – w grupie otrzymującej tamoksyfen. Współczynnik ryzyka nawrotu w grupie leczonej egzestemestanem w porównaniu do grupy leczonej tamoksyfenem wyniósł 0,68 (95% przedział ufności, 0,56 do 0,82, $p<0,001$, test log-rank), co odpowiada obniżeniu względnego ryzyka niepowodzenia o 32% i zwiększeniu udziału 3-letnich przeżyć bez nawrotu o 4,7% (95% przedział ufności, 2,6% do 6,8%). Całkowity czas przeżycia nie różnił się pomiędzy obiema grupami – zmarły 93 chore leczone egzestemestanem oraz 106 – tamoksyfenem. Poważne niepożądane objawy w grupie otrzymującej egzestemestan występowały rzadko. Rak drugiej piersi wystąpił u 20 chorych leczonych tamoksyfenem oraz u 9 leczonych egzestemestanem ($p=0,04$).

Wnioski. Leczenie egzestemestanem po 2-3 latach przyjmowania tamoksyfenu znacząco wydłuża czas do nawrotu w porównaniu do standardowego leczenia tamoksyfenem przez 5 lat.

Initial treatment of aggressive lymphoma with high-dose chemotherapy and autologous stem-cell support

Milpied N, Deconinck E, Gaillard F i wsp.
N Engl J Med 2004, 350: 1277-8

Skuteczność intensywnej chemioterapii w połączeniu z przeszczepieniem macierzystych komórek szpiku u dorosłych chorych na agresywną postać chłoniaka jest nieznaną.

Metody. W randomizowanym badaniu klinicznym porównano wysokodawkową chemioterapię skojarzoną z przeszczepieniem macierzystych komórek szpiku ze standardowym schematem CHOP (cyklofosfamid, dokso-rubicyna, winkrystyna, prednizon). Przedmiotem badania byli nie leczeni wcześniej chorzy w wieku od 15 do 60 lat z rozpoznaniem agresywnego chłoniaka o niskim, średnim i średnio wysokim ryzyku (nie więcej niż 2 niekorzystne czynniki rokownicze), określonym według Międzynarodowego Wskaźnika Rokowniczego (*International Prognostic Index -IPI*) z uwzględnieniem wieku. Oceniano udział 5-letnich przeżyć wolnych od zdarzeń.

Wyniki. Spośród 207 leczonych chorych, 197 poddano randomizacji: w tym 99 do leczenia wg schematu CHOP, a 98 – do wysokodawkowej chemioterapii z przeszczepieniem macierzystych komórek szpiku. 78% chorych ukończyło zaplanowane leczenie. Mediana czasu obserwacji wyniosła 4 lata. Udział 5-letnich przeżyć wolnych od zdarzeń (\pm SD) był istotnie wyższy wśród chorych poddanych intensywnemu leczeniu w porównaniu do chorych leczonych wyłącznie CHOP (odpowiednio $55\% \pm 5\%$ i $37\% \pm 5\%$; $p=0,037$). Wśród chorych o średnio wysokim ryzyku wg IPI udział 5-letnich przeżyć był znacząco wyższy w grupie leczonej z przeszczepieniem macierzystych komórek szpiku w porównaniu do CHOP (odpowiednio $74 \pm 6\%$ w porównaniu do $44 \pm 7\%$; $P=0,001$). **Wnioski.** Wysokodawkowa chemioterapia z autologicznym przeszczepieniem macierzystych komórek szpiku jest skuteczniejsza od CHOP u dorosłych chorych na rozsiały agresywny chłoniak.

Laparoscopic resection of rectosigmoid carcinoma: prospective randomised trial

Leung KL, Kwok SPY, Lam SCW i wsp.
Lancet 2004; 363: 1187-92

Laparoskopowe wycięcie nowotworów esicy i odbytnicy związane jest z poprawą stanu chorych w okresie pooperyacyjnym, jednak czynnikiem decydującym o stosowaniu tej metody powinna być ocena czasu przeżycia i możliwości wyleczenia choroby nowotworowej. W niniejszym badaniu przyjęto hipotezę, że wyniki leczenia raków odbytnicy

i esicy z zastosowaniem resekcji otwartej i laparoskopowej nie różnią się.

Metody. Pomiędzy 21 września 1993 r. a 21 października 2002 roku chorzy na raka odbytnicy i esicy byli losowo przydzielani do resekcji laparoskopowej (203 chorych) lub do klasycznego zabiegu operacyjnego (200 chorych). Oceniano czas przeżycia i czas przeżycia bez nawrotu nowotworu. Ostatnią aktualizację danych przeprowadzono w marcu 2003 roku. Zebrano dane okołoperacyjne oraz oszacowano koszt zabiegów. Dane analizowano zgodnie z zasadą intencji leczenia.

Wyniki. Rozkład danych demograficznych był podobny w obu grupach. Po radykalnym wycięciu guza prawdopodobieństwo przeżycia 5 lat po zabiegu laparoskopowym i konwencjonalnym wynosiło odpowiednio 76,1% (SE 3,7%) i 72,9% (SE 4,0%). Natomiast prawdopodobieństwo pięcioletniego przeżycia bez nowotworu wyniosło odpowiednio 75,3% (SE 3,7%) i 78,3% (SE 3,7%). Zabiegi laparoskopowe trwały znamienne dłużej od konwencjonalnych, natomiast powrót do zdrowia po ich wykonaniu był znacznie krótszy. Korzyści te osiągnięto przy wyższych kosztach bezpośrednich procedury laparoskopowej. Dystalny margines, liczba węzłów chłonnych znalezionych w usuniętym materiale, oraz udział okołoperacyjnych powikłań nie różniły się pomiędzy grupami.

Wnioski. Laparoskopowe wycięcie nowotworów odbytnicy i esicy nie pogarsza wyników leczenia (czasu przeżycia i czasu do nawrotu nowotworu). Uzasadnieniem wprowadzenia techniki laparoskopowej mogły być zatem krótkoterminowe, pooperacyjne wyniki leczenia.

The influence of resection and aneuploidy on mortality in oral leukoplakia

Sudbo J, Lippman SM, Le JJ i wsp.
N Engl J Med 2004; 350: 1405-13

Standardowe postępowanie w leukoplakii występującej w jamie ustnej obejmuje zarówno ścisłą obserwację jak i radykalne wycięcie, jednak skuteczność obu tych metod nie jest znana.

Metody. Zbadano związek pomiędzy leczeniem operacyjnym, ploidalnością i zgonami z przyczyn nowotworowych w grupie 103 chorych z diploidalną, dysplastyczną leukoplakią w obrębie jamy ustnej, 20 ze zmianami tetraploidalnymi i 27 z aneuploidalnymi. Dane o zachorowaniach na nowotwory i ich leczeniu uzyskano z Rejestru Nowotworów Norwegii, Norweskiego Urzędu Statystycznego oraz z historii chorób.

Wyniki. W trakcie okresu obserwacji o medianie 80 miesięcy (zakres od 4 do 237 miesięcy) u 47 spośród 150 chorych z leukoplakią doszło do rozwoju pierwotnego raka w obrębie jamy ustnej – 5 z diploidalną, 16 z tetraploidalną i 26 z aneuploidalną leukoplakią. W pierwotnej leukoplakii margines resekcji nie miał wpływu na rozwój raka jamy ustnej ($p=0,95$). U 26 (55%) spośród 47 chorych, u których doszło do rozwoju raka (4 z uprzednimi

zmianami tetraploidalnymi i 22 z aneuploidalnymi), stwierdzono nawrót choroby. Wśród chorych ze zmianami aneuploidalnymi nawroty w obrębie jamy ustnej były częściej mnożone i odległe w porównaniu do pozostałych chorych. U wszystkich 47 chorych zastosowano standardowe leczenie z udziałem chirurgii i radioterapii. U 26 chorych z rozpoznaniem nawrotom zastosowano dodatkowo chemioterapię. Zgony z powodu raka jamy ustnej obserwowano wyłącznie u chorych z leukoplakią aneuploidalną; pięcioletni udział zgonów z powodu raka wyniósł 72%. Nowotwory związane z aneuploidią były pierwotnie rozpoznawane w stadium bardziej zaawansowanym niż nowotwory powstające na podłożu zmian diploidalnych i tetraploidalnych ($p=0,03$) i częściej prowadziły do zgonu, niezależnie od stopnia zaawansowania.

Wnioski. Całkowite wycięcie aneuploidalnej leukoplakii nie zmniejsza ryzyka zachorowania na raka jamy ustnej i ryzyka zgonu z tego powodu.

Prediction of survival in diffuse large-B-cell lymphoma based on the expression of six genes

Lossos IS, Czerwinski DK, Alizadeh AA i wsp.
N Engl J Med 2004; 350: 1828-37

Istnieje kilka wzorów ekspresji genów, które można zastosować w określaniu rokowania u chorych na rozlane chłoniaki z dużych komórek B, ale brak praktycznych testów analizy całego genomu ograniczał możliwość zastosowania tej metody.

Metody. Przeanalizowano 36 genów, których ekspresja była wiązana z wpływem na czas przeżycia w rozlanych chłoniakach z dużych komórek B. Ekspresję każdego z genów mierzono za pomocą ilościowej reakcji polimerazy łańcuchowej w niezależnych próbkach tkanek od 66 chorych i uzyskane wyniki odnoszono do całkowitego czasu przeżycia.

Wyniki. Przy użyciu analizy jednoczynnikowej sklasyfikowano kolejno geny w zależności od ich wpływu na czas przeżycia. Genami, które w największym stopniu wpływały na czas przeżycia były: LMO2, BCL6, FN1, CCND2, SCYA3 i BCL2. Stworzono model wieloczynnikowy oparty na ekspresji tych sześciu genów. Sprawdzone prawidłowość modelu na dwóch niezależnych zestawach mikromacierzy. Model okazał się niezależny od międzynarodowego Indeksu Progностycznego i wzmacniał jego wartość rokowniczą.

Wnioski. Pomiar ekspresji sześciu genów jest wystarczający dla przewidzenia całkowitego czasu przeżycia u chorych na rozlane chłoniaki z dużych komórek B.

Monotherapy for stage T1-T2 prostate cancer: radical prostatectomy, external beam radiotherapy, or permanent seed implantation

Potters L, Klein EA, Kattan MW i wsp.

Radiother Oncol 2004; 71: 29-33

Dokonano przeglądu wyników leczenia, mierzonych odsetkiem przeżyć bez wznowy biochemicznej, dla trzech metod miejscowego leczenia gruczolakoraka stercza w stopniu T1 i T2: trwałej brachyterapii śródtkankowej, radioterapii wiązką zewnętrzną dawką co najmniej 70 Gy oraz radykalnej prostatektomii.

Chorzy i metody. Przedmiotem oceny było 1819 kolejnych chorych na raka stercza w stopniu zaawansowania T1 i T2 (AJCC 1997) leczonych w latach 1992–1998. Wszyscy chorzy otrzymali leczenie przy użyciu wyłącznie jednej metody bez leczenia uzupełniającego. 340 chorych otrzymało radioterapię wiązką zewnętrzną, u 746 wykonano radykalną prostatektomię i u 733 – brachyterapię. Mediana czasu obserwacji wynosiła dla wszystkich chorych 58 miesięcy (odpowiednio 51, 56 i 64 miesiące dla poszczególnych metod leczenia). Poprzez wznowę biochemiczną rozumiano mierzalny wzrost stężenia PSA u chorych operowanych i spełnianie kryteriów wznowy wg kryteriów ASTRO dla chorych poddanych radioterapii.

Wyniki. Siedmioletnie przeżycia bez cech wznowy biochemicznej wynosiły odpowiednio 74%, 77% i 79% dla chorych poddanych brachyterapii, teleradioterapii i leczonych operacyjnie. Analiza wieloczynnikowa wykazała znamienne wpływy stężenia PSA przed rozpoczęciem leczenia ($p < 0,001$) i stopień zróżnicowania guza w skali Gleasona ($p < 0,001$) na ryzyko wznowy. Sposób leczenia, wiek, stopień T oraz rasa nie były niezależnymi czynnikami ryzyka wystąpienia wznowy.

Wnioski. Stężenie PSA przed rozpoczęciem leczenia i stopień zróżnicowania guza w skali Gleasona były czynnikami mającymi wpływ na rokowanie w tej grupie chorych. Odsetki wznów biochemicznych w tym badaniu nie zależały od sposobu leczenia.

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