

A randomized trial of antioxidant vitamins to prevent second primary cancers in head and neck cancer patients

Bairati I, Meyer F, Gelinas M i wsp.
J Natl Cancer Inst 2005; 97: 481-88.

Pomimo że niskie spożycie przeciwutleniaczy – witamin i minerałów kojarzone jest z wyższym ryzykiem zachorowania na raka, wyniki badań oceniających skuteczność antyoksydantów w profilaktyce farmakologicznej nowotworów są niejednoznaczne. Oceniono, czy dodatkowe podawanie witamin o działaniu antyoksydacyjnym obniży ryzyko zachorowania na drugi nowotwór u chorych na nowotwory głowy i szyi.

Metody. Przeprowadzono wielośrodkowe, podwójnie ślepe, z placebo w grupie kontrolnej, randomizowane badanie nad chemioprewencją. Do badania włączono 540 chorych napromienianych z powodu nowotworów głowy i szyi w I i II stopniu zaawansowania od 1 października 1994 r. do 6 czerwca 2000 r. Podawanie alfa-tokoferolu (400 UI/dzień) i beta-karotenu (30 mg/dzień) lub placebo rozpoczynano pierwszego dnia radioterapii i kontynuowano przez trzy lata od chwili zakończenia napromieniania. Z przyczyn etycznych w trakcie badania po włączeniu 156 chorych przerwano podawanie beta-karotenu. Pozostali chorzy otrzymywali wyłącznie alfa-tokoferol lub placebo. Przeżycia oceniano metodą Kaplana-Meyera. Do oszacowania współczynników ryzyka i 95% przedziałów ufności zastosowano model Coxa. Wszystkie stosowane testy były dwustronne.

Wyniki. Po medianie czasu obserwacji wynoszącej 52 miesiące drugie pierwotne nowotwory oraz nawroty nowotworów leczonych uprzednio rozpoznano odpowiednio u 113 i 119 chorych. Wpływ stosowania suplementacji na występowanie wtórnych nowotworów zmienił się w czasie. W okresie przyjmowania leku wtórne nowotwory występowały częściej u chorych otrzymujących alfa-tokoferol, w porównaniu do chorych otrzymujących placebo (współczynnik ryzyka 2,88, 95% przedział ufności 1,56 do 5,31), natomiast rzadziej po zakończeniu okresu suplementacji (współczynnik ryzyka 0,41, 95% przedział ufności 0,16 do 1,03). Podobnie częstość występowania nawrotów lub wtórnych nowotworów była wyższa w trakcie leczenia alfa-tokoferolem (współczynnik ryzyka 1,86, 95% przedział ufności 1,27 do 2,72) i niższa po zaprzestaniu jego podawania (współczynnik ryzyka 0,71, 95% przedział ufności 0,33 do 1,53). Odsetek chorych uczestniczących w badaniu, u których nie rozpoznano wtórnego nowotworu w trakcie 8-letniej obserwacji, był podobny w obu grupach.

Wnioski. Podawanie alfa-tokoferolu wywierało nieoczekiwane niekorzystny wpływ na występowanie wtórnych nowotworów oraz na czas przeżycia bez nowotworu.

ACVBP versus CHOP plus radiotherapy for localized aggressive lymphoma

Reyes F, Lepage E, Ganem G i wsp.
Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte (GELA)
N Engl J Med 2005; 352: 1197-205.

Chemioradioterapia stanowi standard leczenia agresywnego chłoniaka. W celu oceny optymalnego sposobu leczenia chorych na chłoniaka o niskim stopniu ryzyka przeprowadzono randomizowane badanie porównujące chemioradioterapię z wyłączną chemioterapią

Metody. Uprzednio nie leczonych chorych (poniżej 61 roku życia) na agresywnego chłoniaka w I lub II stopniu zaawansowania, bez niekorzystnych czynników rokowniczych zgodnie z *International Prognostic Index*, przydzielano losowo do leczenia 3 cyklami CHOP (cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizon) w połączeniu z napromienianiem obszaru zajętego przez chorobę (329 chorych) lub do wyłącznej chemioterapii z intensyfikacją dawki (doksorubicyna, cyklofosfamid, windezyzna, bleomycyna, prednizon – ACVBP) z uzupełniającą konsolidacją (318 chorych).

Wyniki. Po medianie czasu obserwacji 7,7 lat udziały przeżyć bez zdarzeń oraz całkowitych były znacząco wyższe w grupie poddanej wyłącznej chemioterapii w porównaniu do chorych leczonych CHOP i napromienianiem (odpowiednio $p < 0,001$ i $p = 0,001$). Udział 5-letnich przeżyć wolnych od zdarzeń wyniósł 82% (95% przedział ufności, 78% do 87%) dla chorych otrzymujących wyłącznie chemioterapię oraz 74% (95% przedział ufności, 69% do 78%) w grupie poddanej chemioradioterapii. Udział 5-letnich przeżyć wyniósł odpowiednio 90% (95% przedział ufności, 87% do 93%) oraz 81% (95% przedział ufności, 77% do 86%). W analizie wieloczynnikowej udziały przeżyć wolnych od zdarzeń oraz całkowitych różniły się dla obu grup, niezależnie od stopnia zaawansowania oraz obecności nowotworu o dużej masie.

Wnioski. U chorych na chłoniaka o niskim stopniu ryzyka, poniżej 61 roku życia, zastosowanie 3 cykli ACVBP z uzupełniającą konsolidacją daje lepsze wyniki niż leczenie 3 cyklami CHOP w połączeniu z napromienianiem.

Cardiovascular risk associated with celecoxib in a clinical trial for colorectal adenoma prevention

Solomon SD, McMurray JJV, Pfeffer MA i wsp.
N Engl J Med 2005; 352: 1071-80.

Ocenie poddano selektywne inhibitory cyklooksygenazy 2 (COX-2) ze względu na doniesienia sugerujące zwiększone ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych, związane z ich stosowaniem. Badania przedkliniczne sugerują, iż leki te mogą wpływać na układ krzepnięcia.

Metody. Oceniono występowanie wszystkich poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych wśród 2.035 chorych na raka jelita grubego, włączonych do badania porównującego dwie dawki celekoksibu (200 mg lub 400 mg 2 razy dziennie) z placebo w zapobieganiu powstawaniu gruczolaków jelita grubego. Wszystkie przyczyny zgonu podzielono na sercowo-naczyniowe i inne, a pozostałe zdarzenia sercowo-naczyniowe podzielono losowo zgodnie z ustalonym schematem.

Wyniki. Mediana czasu obserwacji wyniosła 2,8 do 3,1 lat. Zgon z przyczyny sercowo-naczyniowej: zawału serca, udaru lub niewydolności mięśnia sercowego wystąpił u 7 spośród 679 chorych w grupie otrzymującej placebo (1,0%) oraz u 16 spośród 685 chorych otrzymujących 200 mg celekoksibu 2 razy dziennie (2,3%, współczynnik ryzyka 2,3; 95% przedział ufności, 0,9 do 5,5) i u 23 spośród 671 otrzymujących 400 mg celekoksibu dwa razy dziennie (3,4%, współczynnik ryzyka 3,4; 95% przedział ufności, 1,4 do 7,8). Podobne trendy obserwowano dla pozostałych ocenianych zmiennych. Na podstawie tych danych komisja etyczna podjęła decyzję o wcześniejszym zakończeniu badania.

Wnioski. Stosowanie celekoksibu wiązało się z zależnym od dawki zwiększeniem ryzyka zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawału serca, udaru i niewydolności mięśnia sercowego. W świetle doniesień dotyczących powikłań sercowo-naczyniowych po stosowaniu innych inhibitorów cyklooksygenazy 2, niniejsze dane potwierdzają, że stosowanie tych leków może wiązać się ze zwiększonym ryzykiem poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych.

MGMT gene silencing and benefit from temozolomide in glioblastoma

Hegi ME, Diserens AC, Gorlia T i wsp.
N Engl J Med 2005; 352: 997-1003.

Epigenetyczne unieczynnienie *MGMT* (metylotransferaza O6-metyloguanino-DNA) – genu naprawiającego DNA – poprzez metylację jego promotora zapobiega naprawie DNA, co wiąże się z dłuższym czasem przeżycia chorych na glejaka wielopostaciowego leczonych cytostatykami alkilującymi.

Metody. Oceniono zależność pomiędzy unieczynnieniem *MGMT* (*MGMT silencing*) w guzie oraz czasem

przeżycia chorych włączonych do randomizowanego badania, porównującego wyłącznie napromienianie z napromienianiem połączonym z jednoczasową i uzupełniającą chemioterapią z udziałem temozolomidu. Stan metylacji promotora *MGMT* oceniano przy użyciu reakcji łańcuchowej polimerazy swoistej dla metylacji (*methylation-specific polymerase-chain-reaction analysis*).

Wyniki. Metylację promotora *MGMT* stwierdzono w 45% spośród 206 dostępnych guzów. Niezależnie od rodzaju zastosowanego leczenia, metylacja promotora *MGMT* była niezależnym korzystnym czynnikiem rokowniczym ($p < 0,001$ test log-rank; współczynnik ryzyka 0,45; 95% przedział ufności, 0,32 do 0,61). Wśród chorych z guzem zawierającym metylację promotora *MGMT*, czas przeżycia był dłuższy w grupie leczonej temozolomidem i napromienianiem; mediana czasu przeżycia wyniosła 21,7 miesięcy (95% przedział ufności; 17,4 do 30,4), w porównaniu do 15,3 miesięcy (95% przedział ufności; 13,0 do 20,9) wśród chorych poddanych wyłącznie napromienianiu ($p = 0,007$ test log-rank). Przy nieobecności metylacji promotora *MGMT* różnica w czasie przeżycia pomiędzy obiema grupami była mniejsza i nieistotna statystycznie.

Wnioski. Korzyść z leczenia temozolomidem stwierdzano u chorych na glejaka wielopostaciowego, zawierającego metylację promotora *MGMT*, podczas gdy nie stwierdzono tej korzyści u chorych bez metylacji.

Overall survival after concurrent cisplatin-radiotherapy compared with radiotherapy alone in locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma

Chan AT, Leung SF, Ngan RK i wsp.
J Natl Cancer Inst 2005; 97: 536-9.

W randomizowanym badaniu klinicznym III fazy porównano zastosowanie jednoczasowej chemioradioterapii z udziałem cisplatyny z wyłącznym napromienianiem w leczeniu chorych na miejscowo zaawansowanego raka nosogardła.

Metody. 350 chorych przydzielono losowo do leczenia wyłącznie napromienianiem lub w połączeniu z cisplatyną w dawce 40 mg/m² raz w tygodniu. Głównym przedmiotem oceny był całkowity czas przeżycia przy medianie czasu obserwacji 5,5 lat.

Wyniki. Udział 5-letnich przeżyć wyniósł 58,6% (95% przedział ufności, 50,9% do 66,2%) wśród chorych wyłącznie napromienianych oraz 70,3% (95% przedział ufności, 63,4% do 77,3%) wśród chorych poddanych chemioradioterapii. W analizie regresji Coxa uwzględniającej wielkość guza (cecha T), wiek oraz stan ogólny chorych, wykazano znamiennej różnicę w całkowitym czasie przeżycia na korzyść chemioradioterapii ($p = 0,049$, współczynnik ryzyka 0,71; 95% przedział ufności 0,5 to 1,0). Analiza podgrup nie wykazała różnic w całkowitym czasie przeży-

cia wśród chorych z guzem T1/T2 ($p=0,74$, współczynnik ryzyka 0,93; 95% przedział ufności 0,59 do 1,4), natomiast w grupie z guzem T3/T4 stwierdzono różnicę na korzyść leczenia skojarzonego ($p=0,013$, współczynnik ryzyka 0,51; 95% przedział ufności 0,3 do 0,88).

Wnioski. Napromienianie z jednoczasową chemioterapią podawaną raz w tygodniu stanowi obiecujący sposób standardowego leczenia chorych na miejscowo zaawansowanego raka nosogardła.

Prediction of cancer outcome with microarrays: a multiple random validation strategy

Michiels S, Koscielny S i Hill K

Lancet 2005; 365: 488-92

Podjęto szereg prób wykorzystania w celach rokowniczych w onkologii oceny ekspresji DNA za pomocą techniki mikromacierzy. Informacja o profilu ekspresji („wzorce molekularnym”) powinna pozwolić na skuteczniejsze leczenie poprzez jego indywidualizację u poszczególnych chorych. Postanowiono ponownie przeanalizować dane z siedmiu największych opublikowanych badań, oceniających wartość rokowniczą analizy mikromacierzy DNA w różnych chorobach nowotworowych.

Metody. Typowy sposób walidacji ekspresji mikromacierzy DNA polega na określeniu profilu ekspresji (wyodrębnieniu grupy genów o najbardziej odrębnej ekspresji u chorych o różnym przebiegu choroby nowotworowej) w testowej grupie chorych, a następnie na ocenie odsetka nieprawidłowych przyporządkowań chorych za pomocą tego profilu w odrębnej grupie chorych. W celu oceny stabilności wyznaczonego profilu ekspresji i odsetka nieprawidłowych klasyfikacji postanowiono poszerzyć tę strategię (opartą o unikatowe grupy testowe i sprawdzające chorych) o zastosowanie wielu losowo dobranych grup.

Wyniki. Lista genów określonych jako rokownicze była bardzo zmienna. Profil ekspresji był silnie zależny od doboru chorych do grupy testowej. Dla wszystkich badań z wyjątkiem jednego odsetek błędnych klasyfikacji obniżał się wraz ze wzrostem liczby chorych w grupie testowej. Z powodu niewystarczającej walidacji opublikowane badania przedstawiały nadmiernie optymistyczne wyniki w porównaniu z wynikami wyjściowych analiz. Pięć spośród siedmiu badań nie przyporządkowywało chorych lepiej niż czysty przypadek.

Wnioski. Wartość rokownicza dotychczas opublikowanych badań, opartych na ocenie ekspresji z zastosowaniem mikromacierzy DNA w chorobach nowotworowych, powinna być przyjmowana bardzo ostrożnie. Zaleca się stosowanie walidacji z użyciem wielu losowo dobranych grup.

Randomized comparison of low molecular weight heparin and coumarin derivatives on the survival of patients with cancer and venous thromboembolism

Lee AY, Rickles FR, Julian JA i wsp.

J Clin Oncol 2005; 23: 2123-9.

Cel. Badania przedkliniczne oraz pośrednie dowody kliniczne wskazują na możliwe działanie przeciwnowotworowe niskocząsteczkowych heparyn. Oceniono wpływ niskocząsteczkowej heparyny – dalteparyny na czas przeżycia chorych z aktywną postacią nowotworu i współistniejącą ostrą żylną chorobą zatorowo-zakrzepową.

Metody. Chorzy na nowotwory lite oraz żylną chorobę zatorowo-zakrzepową byli przydzielani losowo do leczenia dalteparyną lub pochodnymi kumaryny przez 6 miesięcy w wieloośrodkowym, kontrolowanym badaniu klinicznym. Umieralność z wszystkich przyczyn w ciągu 12 miesięcy porównano pomiędzy obiema grupami z uwzględnieniem ewentualnej obecności odległych przerzutów. Porównano wpływ dalteparyny na czas przeżycia w obu podgrupach chorych.

Wyniki. Podczas 12 miesięcy obserwacji zmarło 356 spośród 602 chorych na nowotwór lity oraz ostrą żylną chorobę zatorowo-zakrzepową. Wśród chorych bez przerzutów odległych prawdopodobieństwo zgonu w ciągu 12 miesięcy wyniosło 20% w grupie leczonej dalteparyną w porównaniu do 36% w grupie otrzymującej doustne leki przeciwzakrzepowe (współczynnik ryzyka 0,50; 95% przedział ufności, 0,27 do 0,95; $p=0,03$). U chorych bez przerzutów odległych nie stwierdzono różnic w umieralności w obu leczonych grupach (odpowiednio 72% i 69%, współczynnik ryzyka 1,1; 95% przedział ufności 0,87 do 1,4; $p=0,46$). Obserwowany wpływ dalteparyny na przeżycie był istotnie różny w zależności od obecności rozsiewu choroby ($p=0,02$).

Wnioski. Zastosowanie dalteparyny podczas zaostrzenia żylnej choroby zatorowo-zakrzepowej wiązało się z wydłużeniem czasu przeżycia chorych na nowotwory lite bez rozsiewu choroby w porównaniu do pochodnych kumaryny. Niezbędne jest przeprowadzenie dalszych badań w tym zakresie.

Systematic aortic and pelvic lymphadenectomy versus resection of bulky nodes only in optimally debulked advanced ovarian cancer: a randomized clinical trial

Panici PB, Maggioni A, Hacker N, Landoni F, Ackermann S, Campagnutta E, Tamussino K, Winter R, Pellegrino A i wsp.

J Natl Cancer Inst 2005; 97: 560-6.

Znaczenie usunięcia węzłów chłonnych miednicy mniejszej oraz okołoaortalnych (*systematic aortic and pelvic lymphadenectomy*) u chorych na zaawansowanego raka jajnika, poddanych optymalnemu zabiegowi cytoredukcyjnemu jest niejasne i nie było poddane weryfikacji w badaniach randomizowanych. Przeprowadzono randomizowane badanie kliniczne w celu oceny, czy systematyczne usunięcie paraaortalnych i miednicznych węzłów chłonnych wpływa na wydłużenie czasu do progresji oraz całkowitego czasu przeżycia chorych w porównaniu do usunięcia wyłącznie powiększonych węzłów chłonnych.

Metody. Od stycznia 1991 r. do maja 2003 r., 427 chorych na raka jajnika w stopniu zaawansowania IIIB-C lub IV wg *International Federation of Gynecology and Obstetrics* (FIGO) przydzielono losowo do usunięcia wszystkich (216 chorych) lub jedynie powiększonych węzłów chłonnych (211 chorych). Czas do progresji i całkowity czas przeżycia oceniano przy użyciu testu log-rank oraz wieloczynnikowej analizy regresji Coxa. Stosowano dwustronne testy statystyczne.

Wyniki. Po medianie czasu obserwacji 68,4 miesiący wystąpiły 292 zdarzenia (tj. wznowa lub zgon), z czego 202 stanowiły zgony. Miejsca wystąpienia pierwszej wznowy były podobne w obu grupach. Względne ryzyko pierwszego zdarzenia było istotnie niższe w grupie poddanej systematycznemu usunięciu węzłów chłonnych (współczynnik ryzyka 0,75, 95% przedział ufności 0,59 to 0,94; $p=0,01$) w porównaniu do chorych poddanych jedynie cytoredukcji; udział 5-letnich przeżyć wyniósł odpowiednio 31,2% i 21,6% (różnica 9,6%, 95% przedział ufności 1,5% do 21,6%), a mediana czasu do progresji – odpowiednio 29,4 i 22,4 miesiące (różnica 7 miesięcy, 95% przedział ufności 1,0 to 14,4 miesiący). Ryzyko zgonu było podobne w obu grupach (współczynnik 0,97, 95% przedział ufności 0,74 do 1,29; $p=0,85$). Udział 5-letnich przeżyć wyniósł odpowiednio 48,5% oraz 47% (różnica 1,5%, 95% przedział ufności – 8,4% do 10,6%), a mediana całkowitego czasu przeżycia – odpowiednio 58,7 oraz 56,3 miesiący (różnica 2,4 miesiące, 95% przedział ufności – 11,8 do 21,0 miesiący). W grupie poddanej systematycznemu usunięciu węzłów chłonnych mediana czasu trwania zabiegu była dłuższa oraz wyższy był odsetek chorych wymagających przetoczenia krwi w porównaniu do grupy kontrolnej (odpowiednio 300 i 210 minut, $p<0,001$ oraz 72% i 59%; $p=0,006$).

Wnioski. Usunięcie węzłów chłonnych wydłuża czas do progresji, ale nie wpływa na całkowity czas przeżycia

chorych na zaawansowanego raka jajnika, poddanych optymalnemu zabiegowi cytoredukcyjnemu.

The effect of low molecular weight heparin on survival in patients with advanced malignancy

Klerk CWP, Smorenburg SM, Otten HM i wsp.

J Clin Oncol 2005; 23: 2130-5.

Badania przeprowadzone wśród chorych na nowotwory z żylną chorobą zakrzepowo-zatorową sugerują, że stosowanie heparyn drobnocząsteczkowych może prowadzić do wydłużenia czasu przeżycia. W podwójnie ślepej próbie klinicznej oceniono wpływ heparyn drobnocząsteczkowych na czas przeżycia chorych na zaawansowane nowotwory, bez współistniejącej żylny choroby zakrzepowo-zatorowej. **Wyniki.** Chorych na rozsiane lub miejscowo zaawansowane nowotwory lite przydzielano losowo do leczenia nadroparyną lub placebo. Miarą skuteczności leczenia był czas przeżycia od randomizacji do śmierci. Miarą bezpieczeństwa stosowanego leczenia było występowanie poważnych krwawień.

Wyniki. 148 chorych otrzymało nadroparynę, a 154 placebo. Mediana czasu obserwacji wyniosła rok. W analizie wg intencji leczenia całkowity współczynnik ryzyka zgonu wyniósł 0,75 (95% przedział ufności, 0,59-0,96) z medianą czasu przeżycia 8,0 miesiący w grupie otrzymującej nadroparynę, i 6,6 miesiący w grupie otrzymującej placebo. Po uwzględnieniu potencjalnie istotnych czynników wyniki te pozostały nadal znamienne statystycznie. Poważne krwawienia wystąpiły u 5 chorych (3%) otrzymujących nadroparynę i u 1 chorego (1%) otrzymującego placebo (placebo=0,12). Wśród chorych, u których w chwili włączenia do badania spodziewany czas przeżycia oszacowano na 6 lub więcej miesiący, współczynnik ryzyka wyniósł 0,64 (95% przedział ufności, 0,45-0,90), a mediana czasu przeżycia odpowiednio 15,4 i 9,4 miesiący. Wśród chorych z krótszym spodziewanym czasem przeżycia współczynnik ryzyka wyniósł 0,88 (95% przedział ufności, 0,62-1,25).

Wnioski. Krótkie leczenie heparyną drobnocząsteczkową korzystnie wpływa na czas przeżycia chorych na zaawansowane nowotwory i metoda ta powinna być przedmiotem dalszych badań.

Treatment of nonmetastatic rhabdomyosarcoma in childhood and adolescence: third study of the International Society of Paediatric Oncology- SIOP Malignant Mesenchymal Tumor 89

Stevens MCG, Rey A, Bouvet N i wsp.

J Clin Oncol 2005; 23: 2618-28.

Celem badania była poprawa wyników leczenia dzieci chorych na mięsaka prążkowanokomórkowego oraz ograniczenie rutynowego stosowania leczenia miejscowego. **Metody.** W latach 1989-95 do badania włączono 503 chorych uprzednio nie leczonych, w wieku 0-18 lat. W zależności od lokalizacji i stopnia zaawansowania choroby stosowano jeden z sześciu schematów leczenia.

Wyniki. Odsetki pięcioletnich przeżyć i pięcioletnich przeżyć wolnych od zdarzeń wyniosły odpowiednio 71% i 57%. W analizie wieloczynnikowej niezależnymi czynnikami rokowniczymi dla czasu przeżycia były: pierwotna lokalizacja guza, stopień T oraz typ histopatologiczny. Różnice w czasie przeżycia i czasie wolnym od zdarzeń były odzwierciedleniem strategii leczenia miejscowego i skutecznego leczenia ratunkowego po nawrocie. Najlepsze rokowanie mieli chorzy z nowotworami zlokalizowanymi w układzie moczowo-płciowym, poza pęcherzem moczowym (odsetek pięcioletnich przeżyć 94%): większość tej grupy stanowili chłopcy z guzami okolicy okołojądrowej, skutecznie leczeni bez zastosowania leków alkilujących. U chorych w III stopniu zaawansowania leczonych nowymi schematami sześciolekowymi uzyskano wyniki lepsze w porównaniu do chorych leczonych w ramach protokołu MMT84 (odsetek 5-letnich przeżyć odpowiednio 60% i 42%). Całkowity czas przeżycia nie był znamienne dłuższy od uzyskanego wśród chorych leczonych wg MMT84, ale u 49% chorych uzyskano długoletnie przeżycia bez stosowania znaczącego leczenia miejscowego.

Wnioski. Wybiórcze unikanie leczenia miejscowego jest uzasadnione u niektórych chorych na mięsaka prążkowanokomórkowego, ale konieczne są dalsze badania w celu precyzyjnego określenia grupy chorych, u których takie postępowanie jest najwłaściwsze. Zaniechanie stosowania leków alkilujących jest uzasadnione u większości chorych o korzystnym rokowaniu. Wartość nowych, sześciolekowych schematów chemioterapii jest oceniana w badaniu randomizowanym (MMT95).

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