

Chemotherapy versus allogeneic transplantation for very-high-risk childhood acute lymphoblastic leukaemia in first complete remission: comparison by genetic randomisation in an international prospective study

Balduzzi A, Valsecchi MG, Uderzo C i wsp.
Lancet 2005; 366: 635-42.

Rokowanie u dzieci chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną z czynnikami wysokiego ryzyka (*very-high-risk acute lymphoblastic leukemia* – ALL) może być lepsze po zastosowaniu allogenicznego przeszczepienia komórek macierzystych krwi obwodowej (*allogeneic haemopoietic cell transplantation*). W celu poprawy wyników leczenia dzieci chorych na ALL wysokiego ryzyka po uzyskaniu pierwszej całkowitej remisji porównano ten sposób leczenia ze schematami intensywnej chemioterapii.

Metody. Prospektywne badanie przeprowadzono w 7 krajach. ALL po uzyskaniu pierwszej całkowitej remisji określano jako chorobę wysokiego ryzyka po spełnieniu przynajmniej jednego z poniższych kryteriów: (1) brak całkowitej remisji po pierwszej fazie indukcji z użyciem 4 leków; (2) obecność translokacji t(9;22) lub t(4;11) oraz (3) słaba odpowiedź na prednizon w powiązaniu z immunofenotypem T, liczbą leukocytów $\geq 100 \times 10^9/L$ lub oboma tymi czynnikami. Dzieci poddawano chemioterapii lub przeszczepieniu macierzystych komórek krwi obwodowej w zależności od obecności cech genetycznych umożliwiających znalezienie dawcy. Głównym przedmiotem oceny był czas do progresji. Analizę przeprowadzono zgodnie z intencją leczenia.

Wyniki. Od kwietnia 1995 r. do grudnia 2000 r. do badania włączono 357 dzieci, z których 280 otrzymało chemioterapię, a 77 przeszczepiono komórki macierzyste krwi obwodowej od dobranej genetycznie dawcy. Udział 5-letnich przeżyć wolnych od choroby u dzieci otrzymujących chemioterapię wyniósł 40,6% (SE 3,1) a u poddanych przeszczepieniu 56,7% (SE 5,7; współczynnik ryzyka 0,67 [95% przedział ufności 0,46-0,99]; $p=0,02$); udział 5-letnich przeżyć wyniósł odpowiednio 50,1% (3,1) oraz 56,4% (5,9; współczynnik ryzyka 0,73 [0,49-1,09]; $p=0,12$).

Wnioski. Dzieci chore na ALL o wysokim ryzyku odnoszą korzyść z przeszczepienia macierzystych komórek krwi obwodowej w porównaniu do chemioterapii. Różnica pomiędzy oboma sposobami leczenia jest większa dla dzieci z większą liczbą niekorzystnych czynników rokowniczych.

Benign breast disease and the risk of breast cancer

Hartmann LC, Sellers TA, Frost MH i wsp.
N Engl J Med 2005; 353: 229-37.

Łagodne choroby piersi są ważnym czynnikiem ryzyka zachorowania na raka piersi. Oceniono dużą grupę kobiet z łagodnymi zmianami piersi w celu wiarygodnego ustalenia tego ryzyka.

Metody. Do badania włączono wszystkie kobiety, u których rozpoznano łagodne choroby piersi w Mayo Clinic pomiędzy 1967 a 1991 rokiem. Dane dotyczące wystąpienia raka piersi uzyskano z dokumentacji medycznej i kwestionariuszy. W celu oceny względnego ryzyka porównano liczbę raków piersi obserwowanych w tej grupie kobiet do przewidywanej na podstawie danych z rejestru *Iowa Surveillance, Epidemiology, and End Results*.

Wyniki. Mediana czasu obserwacji 9.087 kobiet wyniosła 15 lat. Stwierdzono nierozplemowe zmiany u 67%, rozplemowe zmiany bez atypii u 30% oraz atypową hiperplazję u 4% kobiet. Wykryto 707 raków piersi. Względne ryzyko zachorowania na raka piersi wyniosło 1,56 (95% przedział ufności, 1,45 do 1,68) i pozostawało zwiększone przez 25 lat po biopsji. Względne ryzyko związane z występowaniem atypii wyniosło 4,24 (95% przedział ufności, 3,26 do 5,41) w porównaniu do względnego ryzyka 1,88 (95% przedział ufności, 1,66 do 2,12) dla zmian rozplemowych bez atypii i 1,27 (95% przedział ufności, 1,15 do 1,41) dla zmian nierozplemowych. Występowanie raka piersi w rodzinie (dane dostępne dla 4.808 kobiet) stanowiło czynnik ryzyka niezależny od rozpoznania histopatologicznego. Nie stwierdzono zwiększonego ryzyka występowania raka piersi u kobiet bez obciążającego wywiadu oraz z obecnością zmian nierozplemowych w piersi. W ciągu pierwszych 10 lat po pierwszej biopsji zwiększone występowanie raka dotyczyło tej samej piersi, szczególnie u kobiet z atypią.

Wnioski. Czynnikiem ryzyka raka piersi po rozpoznaniu łagodnej zmiany w piersi są histologiczna klasyfikacja zmiany oraz rodzinne występowanie raka piersi w wywiadzie.

Long-term results of the R-CHOP study in the treatment of elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma: a study by the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte

Feugier P, Van Hoof A, Sebban C i wsp.

J Clin Oncol 2005; 23: 4117-26.

Cel. Ocena odległych wyników leczenia starszych chorych na rozlanego wielkokomórkowego chłoniaka z komórek B, włączonych do badania LNH98-5, porównującego CHOP (cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna i prednizon) z udziałem (R-CHOP) lub bez rituksymabu.

Chorzy i metody. Do randomizowanego badania LNH98-5 włączono 399 wcześniej nie leczonych chorych na rozlanego wielkokomórkowego chłoniaka z komórek B, w wieku od 60 do 80 lat. Chorzy otrzymali 8 cykli klasycznego CHOP (cyklofosfamid 750 mg/m², doksorubicyna 50 mg/m², winkrystyna 1,4 mg/m² i prednizon 40 mg/m² przez 5 dni), podawanych co 3 tygodnie. W grupie leczonej R-CHOP, rituksymab w dawce 375 mg/m² podawano w tym samym dniu co CHOP. Czas przeżycia analizowano zgodnie z intencją leczenia.

Wyniki. Mediana czasu obserwacji wyniosła 5 lat. Czas wolny od zdarzeń, czas do progresji, czas wolny od choroby oraz całkowity czas przeżycia były znacząco dłuższe w grupie leczonej R-CHOP (odpowiednio $p=0,00002$, $p<0,00001$, $p<0,00031$ oraz $p<0,0073$, test log-rank). Czas przeżycia chorych na chłoniaka o niskim lub wysokim stopniu ryzyka według Międzynarodowego Indeksu Rokowniczego (*International Prognostic Index*) po uwzględnieniu wieku był dłuższy wśród chorych leczonych R-CHOP. Nie wystąpiły późne powikłania związane z leczeniem R-CHOP.

Wnioski. Zastosowanie R-CHOP znacząco poprawia wyniki leczenia starszych chorych na rozlanego wielkokomórkowego chłoniaka z komórek B, ze znaczącym wydłużeniem czasu przeżycia, utrzymującym się w ciągu 5-letniej obserwacji. Połączenie rituksymabu z CHOP powinno stanowić standard leczenia tej grupy chorych.

Erlotinib in lung cancer – molecular and clinical predictors of outcome

Tsao MS, Sakurada A, Cutz JC i wsp.

N Engl J Med 2005; 353: 133-44.

Randomizowane badanie kliniczne wykazało wydłużenie czasu przeżycia chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca leczonych erlotynibem. Wykorzystano wycinki z guza uczestników badania w celu oceny czy odpowiedź na leczenie erlotynibem i jego wpływ na czas przeżycia były związane z ekspresją receptora naskórkowego czynnika wzrostu (*epidermal growth factor receptor* – EGFR) oraz mutacjami i amplifikacją EGFR w guzie.

Metody. Ekspresję EGFR oceniono immunohistochemicznie u 325 spośród 731 chorych; mutacje *EGFR* u 197, a liczbę kopii genu u 221 chorych.

Wyniki. W jednoczynnikowej analizie czasu przeżycia był dłuższy w grupie leczonej erlotynibem w porównaniu do placebo u chorych z ekspresją EGFR (współczynnik ryzyka zgonu 0,68; $p=0,02$) lub z dużą liczbą kopii genu *EGFR* (współczynnik ryzyka 0,44; $p=0,008$). W analizie wieloczynnikowej obiektywną odpowiedź na leczenie uzyskano u chorych z rozpoznaniem gruczolakoraka ($p=0,01$), u chorych, którzy nigdy nie palili tytoniu ($p<0,001$) oraz u chorych z ekspresją EGFR ($p=0,03$). W analizie wieloczynnikowej nie stwierdzono zależności pomiędzy czasem przeżycia po leczeniu erlotynibem a ekspresją EGFR, liczbą kopii genu oraz występowaniem mutacji *EGFR*.

Wnioski. Wśród chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca leczonych erlotynibem, obecność mutacji *EGFR* może zwiększać odpowiedź na leczenie, ale nie wiąże się z wydłużeniem czasu przeżycia.

Mutations in the epidermal growth factor receptor and in KRAS are predictive and prognostic indicators in patients with non-small-cell lung cancer treated with chemotherapy alone and in combination with erlotinib

Eberhard DA, Johnson BE, Amler LC i wsp.

J Clin Oncol 2005; 23: 5900-9.

Cel. Mutacje genu kodującego receptor naskórkowego czynnika wzrostu (*epidermal growth factor receptor* – EGFR) wiązały się z odpowiedzią na leczenie inhibitorem kinazy tyrozynowej EGFR u chorych z progresją niedrobnokomórkowego raka płuca (*non-small-cell lung cancer* – NSCLC). Nie jest znane znaczenie występowania mutacji *EGFR* u chorych leczonych inhibitorem EGFR w połączeniu z chemioterapią pierwszej linii. Aktywność genu *KRAS* jest często zwiększona w NSCLC. Zależność pomiędzy występowaniem mutacji genu *KRAS* a wynikami leczenia inhibitorami EGFR nie została dotychczas opisana.

Chorzy i metody. Oceniono czas przeżycia, odpowiedź na leczenie oraz czas do progresji chorych na zaawansowanego NSCLC leczonych, w ramach randomizowanego badania III fazy TRIBUTE, w pierwszej linii karboplatiną z paklitakselem w połączeniu z erlotynibem lub placebo. Sekwencjonowaniu poddano egzony od 18. do 21. genu *EGFR* oraz egzony 2. genu *KRAS* w guzach 274 chorych. Wyniki leczenia porównano z obecnością mutacji *EGFR* i *KRAS* w retrospektywnej analizie.

Wyniki. Mutacje *EGFR* stwierdzono w 13% guzów. Ich występowanie wiązało się z dłuższym czasem przeżycia, niezależnie od zastosowanego leczenia ($p<0,001$).

Wśród chorych leczonych erlotynibem, występowanie mutacji *EGFR* wiązało się z większym udziałem odpowiedzi na leczenie ($p < 0,05$); obserwowano również trend w kierunku wydłużenia czasu do progresji ($p = 0,092$), ale nie stwierdzono wpływu na wydłużenie czasu przeżycia ($p = 0,96$). Obecność mutacji *KRAS* (21% guzów) wiązała się ze znaczącym skróceniem czasu do progresji oraz czasu przeżycia w grupie chorych otrzymujących erlotynib w połączeniu z chemioterapią.

Wnioski. Mutacje *EGFR* mogą stanowić korzystny czynnik rokowniczy u chorych na zaawansowanego NSCLC, otrzymujących chemioterapię z lub bez udziału erlotynibu oraz mogą być związane z większym prawdopodobieństwem odpowiedzi na leczenie. Wyniki leczenia erlotynibem i cytostatykami chorych z mutacjami *KRAS* były gorsze. Konieczne jest przeprowadzenie dalszych badań w celu potwierdzenia wyników niniejszej retrospektywnej analizy.

Enhanced tumorocidal effect of chemotherapy with preoperative radiotherapy for rectal cancer: preliminary results – EORTC 22921

Bosset JF, Calais G, Mineur L i wsp.

J Clin Oncol 2005; 23: 5620-7.

W badaniu przeprowadzonym przez EORTC (*European Organisation for Research and Treatment of Cancer*) oceniono wpływ dodania chemioterapii do przedoperacyjnej radioterapii oraz wpływ chemioterapii pooperacyjnej na poprawę wyników leczenia chorych na pierwotnie operacyjnego raka odbytnicy w stopniu zaawansowania T3-4. Chorych przydzielono losowo do jednego z czterech ramion badania: ramię 1. – przedoperacyjna radioterapia 45 Gy w ciągu 5 tygodni; ramię 2. – przedoperacyjna radioterapia z dwoma pięciodniowymi cyklami chemioterapii (fluorouracyl 350 mg/m²/d z leukoworyną 20 mg/m²/d) w pierwszym i piątym tygodniu radioterapii; ramię 3. – przedoperacyjna radioterapia z czterema cyklami chemioterapii pooperacyjnej; i ramię 4. – przedoperacyjna radiochemioterapia, a następnie chemioterapia pooperacyjna. Oceniono wpływ dodania chemioterapii na wynik badania histopatologicznego.

Metody. Do badania włączono 1.011 chorych; 505 otrzymało przedoperacyjną radioterapię (ramię 1. i 3.), a 506 otrzymało przedoperacyjną radioterapię i chemioterapię (ramiona 2. i 4.). Przeanalizowano różnice w wymiarach guza, stanie węzłów chłonnych, liczbie usuniętych węzłów chłonnych oraz obecność naciekania naczyń limfatycznych i krwionośnych, naciekania okołonowego, stopień zróżnicowania guza oraz typ guza.

Wyniki. Po przedoperacyjnej radiochemioterapii guzy były mniejsze ($p < 0,0001$) oraz mniej zaawansowane – pT ($p < 0,001$) i pN ($p < 0,001$) w porównaniu z wyłączną radioterapią przedoperacyjną. Mniejsza była także liczba usuniętych węzłów chłonnych ($p = 0,046$), a naciekanie

naczyń limfatycznych występowało rzadziej ($p \leq 0,008$). Liczba raków śluzowych była większa po przedoperacyjnej radiochemioterapii ($p < 0,001$).

Wnioski. Wstępne wyniki badania EORTC 22921 wskazują, że dodanie chemioterapii do przedoperacyjnej radioterapii u chorych na raka odbytnicy prowadzi do zmniejszenia wymiarów guza, obniżenia stopnia zaawansowania oraz znamiennej zmian w obrazie histopatologicznym. Aby ocenić wpływ tego leczenia na prawdopodobieństwo miejscowego wyleczenia i czas przeżycia konieczny jest dłuższy czas obserwacji.

Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer

Shepherd FA, Pereira JR, Ciuleanu T i wsp.

N Engl J Med 2005; 353: 123-32.

Przeprowadzono randomizowane, podwójnie ślepe badanie kliniczne z placebo w grupie kontrolnej, oceniające wpływ inhibitora kinazy tyrozynowej receptora naskórkowego czynnika wzrostu – erlotynibu na czas przeżycia chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca z progresją choroby po pierwszej lub drugiej linii leczenia chemicznego.

Do badania włączano chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca w stopniu zaawansowania IIIB lub IV, ze stopniem sprawności 0-3, po chemioterapii pierwszej lub drugiej linii. W stratyfikacji uwzględniono ośrodek włączający, stopień sprawności, odpowiedź na chemioterapię, liczbę otrzymanych uprzednio linii leczenia oraz uprzednie leczenie cisplatyną. Chorych przydzielano losowo, w stosunku 2:1 do leczenia erlotynibem (w dawce 150 mg dziennie) lub do placebo.

Wyniki. Mediana wieku 731 chorych poddanych losowemu doborowi wyniosła 61,4 lat; 49% chorych otrzymało uprzednio dwie linie leczenia, a 93% otrzymało chemioterapię z udziałem związków platyny. Udział odpowiedzi wyniósł 8,9% w grupie leczonej erlotynibem i mniej niż 1% wśród chorych otrzymujących placebo ($p < 0,001$); mediana czasu trwania odpowiedzi wyniosła odpowiednio 7,9 i 3,7 miesięcy. Czas do progresji wyniósł odpowiednio 2,2 i 1,8 miesiąca (współczynnik ryzyka 0,61; $p < 0,001$) Całkowity czas przeżycia był dłuższy wśród leczonych erlotynibem i wyniósł odpowiednio 6,7 i 4,7 miesięcy (współczynnik ryzyka 0,70; $p < 0,001$). 5% chorych przerwało leczenie erlotynibem z powodu powikłań.

Wnioski. Erlotinib może wydłużyć czas przeżycia chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca z progresją choroby po chemioterapii pierwszej lub drugiej linii.

Randomized comparison of ABVD chemotherapy with a strategy that includes radiation therapy in patients with limited-stage Hodgkin's lymphoma: National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group and the Eastern Cooperative Oncology Group

Meyer RM, Gospodarowicz MK, Connors JM i wsp.
National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group; Eastern Cooperative Oncology Group
J Clin Oncol 2005; 23: 4634-42.

Ce l. W randomizowanym badaniu porównano zastosowanie wyłącznie chemioterapii wg schematu ABVD (doxorubicyna, bleomycyna, winblastyna i dakarbazyna) z leczeniem z użyciem napromieniania, u chorych na ziarnicę złośliwą w niskim stopniu zaawansowania.

Chorzy i metody. Chorych na ziarnicę złośliwą w stopniu zaawansowania I lub IIA, bez masywnego zajęcia węzłów chłonnych, podzielono na grupy o korzystnym i niekorzystnym rokowaniu. Chorzy przydzieleni do leczenia z udziałem napromieniania otrzymywali wyłączną radioterapię (*subtotal nodal radiation*) w przypadkach o korzystnym rokowaniu lub leczenie skojarzone przy występowaniu niekorzystnych czynników rokowniczych. Chorzy przydzieleni do wyłącznej chemioterapii otrzymywali od 4 do 6 cykli ABVD.

Wyniki. Oceniono 399 chorych. Mediana czasu obserwacji wyniosła 4,2 lata. Udział 5-letnich przeżyć wolnych od progresji był wyższy wśród chorych leczonych z udziałem napromieniania w porównaniu do leczonych wyłącznie ABVD ($p=0,006$; 93% w porównaniu do 87%); nie stwierdzono różnic w czasie wolnym od zdarzeń ($p=0,06$; 88% w porównaniu do 86%) i całkowitym czasie przeżycia ($p=0,4$; 94% w porównaniu do 96%). W analizie podgrup, porównującej wyniki leczenia chorych z niekorzystnymi czynnikami rokowniczymi, czas do progresji był dłuższy dla leczonych w sposób skojarzony ($p=0,004$; 95% w porównaniu do 88%); nie stwierdzono różnicy w całkowitym czasie przeżycia ($p=0,3$; 92% w porównaniu do 95%). Spośród 15 zgonów, 9 było spowodowanych przyczynami innymi niż ziarnica złośliwa czy ostre powikłania leczenia.

Wnioski. Nie stwierdzono różnic w całkowitym czasie przeżycia chorych na ziarnicę złośliwą we wczesnych stopniach zaawansowania pomiędzy leczonymi z udziałem napromieniania lub wyłącznie schematem ABVD. Udział 5-letnich przeżyć wolnych od progresji był wyższy wśród chorych napromienianych, ale było to związane z występowaniem zgonów z przyczyn innych niż progresja ziarnicy złośliwej czy ostre powikłania leczenia.

Screening for the Lynch syndrome (Hereditary nonpolyposis colorectal cancer)

Hampel H, Frankel WL, Martin E i wsp.
N Engl J Med 2005; 352:1851-60.

Mutacje zarodkowe w genach *mismatch-repair* MLH1, MSH2, MSH6 i PMS2 prowadzą do powstania zespołu Lynch'a (*hereditary nonpolyposis colorectal cancer*), związanego z dużym ryzykiem zachorowania na nowotwór. Oceniono częstość występowania wymienionych mutacji u chorych na raka jelita grubego oraz strategię prowadzenia badań przesiewowych, w celu zidentyfikowania osób z zespołem Lynch'a.

Metody. Do badania włączano uprzednio nie leczonych chorych z rozpoznaniem gruczolaka jelita grubego, którzy zgłaszali się do szpitala w Columbus, Ohio. Pierwszą metodą badań przesiewowych była ocena obecności niestabilności mikrosatelitarnej w komórkach guza. U chorych z niestabilnością mikrosatelitarną poszukiwano zaburzeń w genach *mismatch-repair* MLH1, MSH2, MSH6 i PMS2 przy użyciu badań immunohistochemicznych na obecność białek *mismatch-repair*, sekwencjonowania oraz oceny występowania delecji. Następnie zaproponowano badania genetyczne w kierunku wykrywania obecności mutacji członkom rodzin nosicieli mutacji, u których stwierdzono wyższe ryzyko zachorowania.

Wyniki. Niestabilność mikrosatelitarną stwierdzono u 208 (19,5%) spośród 1.066 chorych włączonych do badania. U 23 (2,2%) chorych z tej grupy znaleziono mutacje związane z występowaniem zespołu Lynch'a. Spośród 23 chorych z zespołem Lynch'a 10 miało ponad 50 lat, a 5 nie spełniało ani kryteriów amsterdamskich, ani kryteriów Bethesda, koniecznych do rozpoznania dziedzicznego raka jelita grubego nie związanego z polipowatością (aby zidentyfikować chorych o wysokim ryzyku występowania zespołu Lynch'a uwzględniano wiek oraz dane z wywiadu rodzinnego). Stosując wyłącznie ocenę niestabilności mikrosatelitarnej lub wyłącznie analizę immunohistochemiczną, nie wykryto zmian w dwóch przypadkach. Zespół Lynch'a rozpoznano u 52 spośród 117 członków rodzin 21 probantów.

Wnioski. Rutynowe badania molekularne w kierunku zespołu Lynch'a prowadzone u chorych na gruczolaka jelita grubego i członków ich rodzin pozwoliły na znalezienie mutacji, które bez przeprowadzenia opisanych badań pozostałyby nie wykryte. Uzyskane wyniki sugerują, że skuteczność badań przesiewowych z zastosowaniem analizy immunohistochemicznej białek *mismatch-repair* jest podobna do uzyskiwanej z zastosowaniem bardziej złożonej metody wykrywania niestabilności mikrosatelitarnej na podstawie genotypowania.

Direct decompressive surgical resection in the treatment of spinal cord compression caused by metastatic cancer: a randomised trial

Patchell RA, Tibbs PA, Regine WF i wsp.
Lancet 2005; 366: 643-8.

Standardowym leczeniem ucisku rdzenia kręgowego spowodowanego przez przerzuty jest stosowanie kortykosteroidów i napromieniania. Rola chirurgii nie jest ustalona. Oceniono skuteczność bezpośredniego odbarczenia chirurgicznego (*direct decompressive surgery*).

Metody. W ramach randomizowanego wieloośrodkowego badania chorych z uciskiem rdzenia kręgowego, wywołanym przerzutami, przydzielano losowo do chirurgii poprzedzającej napromienianie (n=50) lub wyłącznie do napromieniania (n=51). Obie grupy napromieniano dawką 30 Gy w 10 frakcjach. Głównym przedmiotem końcowej oceny była zdolność do chodzenia. Pozostałymi przedmiotami oceny końcowej były: zdolność do kontrolowania oddawania moczu, siła i funkcja mięśniowa, zapotrzebowanie na kortykosterydy i opioidowe środki przeciwbólowe oraz czas przeżycia. Wszystkie analizy przeprowadzono zgodnie z intencją leczenia.

Wyniki. Po planowej analizie przeprowadzonej w trakcie badania, zostało ono przerwane, ponieważ zostały spełnione kryteria wcześniejszego ukończenia badania. 123 chorych spełniało kryteria włączenia do badania, a 101 chorych poddano przydziałowi losowemu przed zamknięciem badania. Znacząco większa liczba chorych poddanych chirurgii (42/50, 84%) mogła chodzić po zakończeniu leczenia w porównaniu do poddanych wyłącznie napromienianiu (29/51, 57%; współczynnik ryzyka 6,2 [95% przedział ufności 2,0-19,8] p=0,001). Chorzy operowani utrzymywali zdolność do chodzenia znacząco dłużej w porównaniu do wyłącznie napromienianych (mediana 122 dni w porównaniu do 13 dni, p=0,003). 32 chorych w chwili włączenia do badania nie mogło chodzić; zdolność do chodzenia powróciła u znacząco większej liczby chorych poddanych zabiegowi operacyjnemu w porównaniu do chorych wyłącznie napromienianych (10/16 [62%] w porównaniu do 3/16 [19%], p=0,01). Zapotrzebowanie na kortykosterydy i opioidowe środki przeciwbólowe było znacząco zmniejszone w grupie chorych operowanych.

Wnioski Bezpośrednie chirurgiczne odbarczenie rdzenia kręgowego uzupełnione napromienianiem jest lepszym sposobem leczenia niż wyłącznie napromienianie u chorych z uciskiem rdzenia kręgowego, spowodowanym przerzutami.

Postoperative radiotherapy after radical prostatectomy: a randomised controlled trial (EORTC trial 22911)

Bolla M, van Poppel H, Collette L i wsp.
Lancet 2005; 366:572-578.

U leczonych operacyjnie chorych na raka gruczołu krokowego, u których stwierdzono przechodzenie nowotworu poza torebkę, istnieje ryzyko nawrotu miejscowego. Przeprowadzono kontrolowane badanie z losowym doбором chorych, porównujące radykalne chirurgiczne usunięcie gruczołu krokowego w połączeniu z zastosowanym bezpośrednio po zabiegu napromienianiem wiązką zewnętrzną z leczeniem wyłącznie operacyjnym u chorych na raka gruczołu krokowego w stopniu zaawansowania patologicznego T3.

Metody. 503 chorych po operacyjnym usunięciu gruczołu krokowego z dojsia załonowego przydzielono losowo do dalszej obserwacji, natomiast 502 – do uzupełniającej radioterapii (60 Gy, frakcjonowane konwencjonalnie przez 6 tygodni). Do badania włączano chorych bez rozsiewu do węzłów chłonnych oraz przerzutów odległych, u których występował przynajmniej jeden czynnik ryzyka: przechodzenie nacieku przez torebkę, dodatnia linia cięcia chirurgicznego, naciekanie pęcherzyków nasennych. Oceniano czas do nawrotu biochemicznego. Analizę przeprowadzono zgodnie z intencją leczenia.

Wyniki. Mediana wieku chorych wyniosła 65 lat (zakres 61-69). Oceniany po 5 latach obserwacji (mediana) czas do nawrotu biochemicznego był znamienne dłuższy w grupie napromienianej (74%, 98% przedział ufności 68,7-79,3 w porównaniu do 52,6%, 46,6-58,5; p<0,0001). Znamienne dłuższy był również czas do progresji klinicznej (p=0,0009). Skumulowany udział nawrotów miejscowych był znamienne niższy w grupie napromienianej. Powikłania późne drugiego i trzeciego stopnia występowały znamienne częściej u chorych napromienianych (p=0,0005), natomiast poważne powikłania (stopnia trzeciego lub wyższego) występowały rzadko; w ciągu pięciu lat wystąpiły u 2,6% chorych obserwowanych oraz 4,2% napromienianych (p=0,0726).

Wnioski. Napromienianie wiązką zewnętrzną bezpośrednio po usunięciu gruczołu krokowego wydłuża czas do nawrotu biochemicznego oraz zwiększa udział miejscowych wyleczeń u chorych z dodatnią linią cięcia chirurgicznego lub w stopniu zaawansowania pT3, u których występuje wysokie ryzyko nawrotu miejscowego. Aby ocenić wpływ napromieniania na czas przeżycia konieczna jest dalsza obserwacja.

Radiotherapy versus single-dose carboplatin in adjuvant treatment of stage I seminoma: a randomised trial

Oliver RTD, Mason MD, Mead GM i wsp.
Lancet 2005; 366:293-300.

Uzupełniająca radioterapia jest skutecznym sposobem leczenia chorych na nasieniaka w I stopniu zaawansowania, lecz jej stosowanie wiąże się ze wzrostem ryzyka zachorowania na nowotwory niezarodkowe oraz ze wzrostem ryzyka wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych. Zachęcające wyniki wstępnych badań, oceniających skuteczność jednorazowego podania karboplatyny, skłoniły do przeprowadzenia dużego, randomizowanego badania porównującego zastosowanie radioterapii z chemioterapią u chorych na nasieniaka.

Metody. Od 1996 r. do 2001 roku 1.477 chorych leczonych w 70 szpitalach w 14 krajach przydzielono losowo (w dwóch ośrodkach koordynujących w Wielkiej Brytanii i Belgii) do napromieniania – 904 chorych (węzły paraaortalne lub tzw. „psia łapa”) lub jednego wlewu karboplatyny – 573 chorych (dawkę karboplatyny obliczano wg wzoru $7 \times [\text{GFR} + 25] \text{mg}$). Głównym przedmiotem oceny był udział chorych bez nawrotu choroby; liczebność grupy dobrano tak, aby wykluczyć różnicę powyżej 3% w ciągu 2 lat. Analizę prowadzono zgodnie z intencją leczenia. Badanie otrzymało numer *International Standard Randomised Controlled Trial Number* ISRCTN27163214.

Wyniki. 885 chorych poddano napromienianiu, a 560 otrzymało karboplatynę. Po czasie obserwacji o medianie 4 lat (3,0-4,9) udziały przeżyć do nawrotu choroby w grupie napromienianej i otrzymującej karboplatynę były podobne (96,7% [95% przedział ufności; 95,3% do 97,7%] w porównaniu do 97,7% [96% do 98,6%] po 2 latach; 95,9% [94,4% do 97,1%] w porównaniu do 94,8% [92,5% do 96,4%] po 3 latach; współczynnik ryzyka 1,28 [90% przedział ufności; 0,85 do 1,93], $p=0,32$). Po dwóch latach obserwacji bezwzględna różnica w udziałach przeżyć do nawrotu choroby (radioterapia w porównaniu do chemioterapii) wyniosła 1% (90% przedział ufności, -2,5% do 0,5%) w bezpośrednim porównaniu, a 0,9% (-0,5% do 3%) przy porównaniu współczynników ryzyka. Chorzy leczeni karboplatyną rzadziej zgłaszali senność i zmęczenie oraz rzadziej byli nieobecni w pracy od chorych napromienianych. Drugi pierwotny zarodkowy nowotwór jądra rozpoznano u 10 chorych napromienianych (wszyscy na obszar węzłów paraaortalnych) oraz u 2 chorych otrzymujących karboplatynę (udział zdarzeń w ciągu 5 lat 1,96% [95% przedział ufności 1,0-3,8] w porównaniu do 0,54% [0,1-2,1], $p=0,04$). Z powodu nasieniaka zmarł jeden chory w grupie napromienianej; w grupie otrzymującej karboplatynę nie stwierdzono zgonów związanych z chorobą.

Wnioski. Zastosowanie karboplatyny u chorych na nasieniaka jądra w pierwszym stopniu zaawansowania, pozwala uzyskać wyniki leczenia nie gorsze niż radioterapia.

Pomimo że wyniki niniejszego badania (brak zgonów związanych z chorobą oraz rzadsze występowanie drugich pierwotnych nowotworów jądra) przemawiają na korzyść leczenia karboplatyną, wyniki te muszą być potwierdzone w dalszej obserwacji.

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