

Journal Club

„Przegląd piśmiennictwa światowego” – pod nowym tytułem *Journal Club* – przygotowali współpracownicy prof. Jacka Jassem: dr Ewa Szutowicz-Zielińska, dr Krzysztof Konopa i dr Rafał Dziadziuszko. Dziękuję im za trud i zapraszam do stałej współpracy.

Edward Towpik

Favourable and unfavourable effects on long-term survival of radiotherapy for early breast cancer: an overview of the randomised trials

Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group
Lancet 2000; 355: 1757-70

Tłó: Wpływ radioterapii na odległe efekty leczenia raka piersi pozostaje wciąż niewystarczająco poznany.

Metody: Przeprowadzono metaanalizę 10. i 20. letnich wyników 40 randomizowanych badań klinicznych, dotyczących roli radioterapii we wczesnym raku piersi. Przeanalizowano indywidualne dane dotyczące wznów i przyczyn zgonów 20.000 chorych, z których połowa miała stwierdzone zajęcie węzłów chłonnych. Pole napromieniania obejmowało ścianę klatki piersiowej (lub pierś) oraz obszar pachy, okolicę nadobojczykową i zastawkowe węzły chłonne.

Wyniki: We wszystkich badaniach zaobserwowano zmniejszenie częstości występowania wznów miejscowych u chorych napromienianych niezależnie od zastosowanej techniki radioterapii (8,8% vs 27,2% wznów miejscowych po 10 latach). Aby ocenić wpływ istotnego zmniejszenia częstości miejscowych nawrotów na umieralność chorych na raka piersi, przeanalizowano łącznie wyniki wszystkich badań. Stwierdzono, że umieralność z powodu raka piersi była niższa ($2p=0,0001$), ale wzrosła umieralność z innych przyczyn, zwłaszcza naczyniowych ($2p=0,0003$), a odsetek 20-letnich przeżyć wyniósł odpowiednio 37,1% w grupie napromienianej i 35,9% w grupie kontrolnej ($2p=0,06$). Wpływ na wczesne zgony był ograniczony, ale analiza zgonów odległych, przeprowadzona przy użyciu testu logrank, wykazała, że średnio po 2 latach pod wpływem radioterapii obniżał się roczny współczynnik umieralności z powodu raka piersi o 13,2% ((2,5%), równocześnie wzrastała jednak umieralność z innych przyczyn o 21,2% ((5,4%). Zajęcie węzłów chłonnych, wiek oraz czas obserwacji silnie wpływały na stosunek pomiędzy zgonami z powodu raka piersi a zgonami z innych przyczyn, czyli na stosunek bezwzględny zysku do bezwzględnego ryzyka związanego z leczeniem.

Wnioski: W przeanalizowanych badaniach, pod wpływem radioterapii częstość występowania wznowy miejscowej zmniejszała się o dwie trzecie, a spodziewany, wzrost odsetka 20-letnich przeżyć wynosił 2-4% (bez odległego ryzyka związanego z leczeniem). Efekt ten nie dotyczył chorych, u których ryzyko wystąpienia wznowy miejscowej było szczególnie niskie. Średnie ryzyko obserwowane w tych badaniach mogło jednak zmniejszyć tę korzyść w 20-letnich przeżyciach w grupie chorych młodych, natomiast u chorych starszych mogło wręcz przeważać nad korzyściami.

Komentarz

Z ogromnym szacunkiem i uznaniem odnoszę się do metaanaliz prowadzonych przez Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group, niemniej przedstawiona powyżej praca budzi moje zasadnicze wątpliwości. Sugeruje ona, że rola pooperacyjnego napromieniania chorych jest wątpliwa, a w niektórych przypadkach wręcz pogarsza rokowanie. Problem w tym, że wniosek ten wyciągnięto na podstawie blisko 40-letnich doświadczeń dotyczących tej metody leczenia, a zatem włączono do analizy także te badania, w których stosowano archaiczne i dziś zupełnie zarzucone metody radioterapii. Obecnie wiadomo, że metody te nie mogły spełniać swojej roli, zatem analizowanie ich razem ze współczesnymi technikami leczenia musi znacząco zmniejszyć sumaryczny efekt wszystkich badań. W efekcie uzyskane w metaanalizie wnioski rażąco odbiegają od wyników trzech dużych, niedawno opublikowanych, badań z losowym doбором chorych, które jednoznacznie wykazały wydłużenie czasu przeżycia pod wpływem pooperacyjnej radioterapii u chorych z wysokim ryzykiem nawrotu [1, 2]. To nieco mechanistyczne traktowanie radioterapii, niezależnie od jej jakości, przewija się w wielu opracowaniach. Pozwolę sobie tu zatem przytoczyć pochodzące z 1932 roku stwierdzenie Pfahlera: „My, radioterapeuci, jesteśmy przekonani, że napromienianie ma duże znaczenie w leczeniu raka piersi, ale nie wszyscy lekarze innych specjalności podzielają tę opinię. Niektórzy skrupulatni i sumienni chirurdzy, którzy podkreślają wagę doświadczenia i umiejętności w ich dziedzinie, nie rozumieją, że podobne wymagania są warunkiem osiągnięcia dobrych wyników leczenia radem lub promieniami Roentgena. Wiara w magię radioterapii, przy braku umiejętności jej stosowania, jest często przyczyną rozczarowujących wyników i w efekcie sceptycyzmu”. Odnoszę wrażenie, że po blisko 70 latach stwierdzenie to zachowało swą aktualność.

Jacek Jassem

Piśmiennictwo:

1. Ragaz J, Jackson SM, Le N, Plenderleith IH i wsp. Adjuvant radiotherapy and chemotherapy in node-positive premenopausal women with breast cancer. *N Engl J Med* 1997; 337: 956-62
2. Overgaard M, Hansen PS, Overgaard J i wsp. Postoperative radiotherapy in high-risk premenopausal women with breast cancer who receive adjuvant chemotherapy. *N Engl J Med* 1997; 337: 949-55

Tumor characteristics and clinical outcome of elderly women with breast cancer

Diab SG, Elledge RM, Clark GM
J Natl Cancer Inst 2000; 92: 550-556

Tłó: Liczba kobiet w podeszłym wieku, zapadających na raka piersi, wzrasta. Niewielka ilość dostępnych danych o tej grupie wiekowej skłoniła nas do przeprowadzenia niniejszego badania.

Chorzy i metody: Badana populacja pochodziła z rejestru chorych na raka piersi w San Antonio oraz z rejestru SEER (ang. *Surveillance, Epidemiology, and End Results*); odpowiednio 50 828 i 256 287 chorych. Analizowano biologię guza, charakterystykę kliniczną, leczenie miejscowe i systemowe oraz czas przeżycia w zależności od wieku chorych. Czas przeżycia porównano również z wiekowo dobraną grupą zdrowych kobiet.

Wyniki: U chorych 55 letnich i starszych zaobserwowano związek pomiędzy wiekiem a występowaniem korzystnych cech guza, takich jak obecność receptorów steroidowych, niższy indeks mitotyczny, diploidia, brak mutacji genu *P53* oraz brak ekspresji receptora dla nabłonkowego czynnika wzrostu i c-erbB2. U starszych kobiet z ujemnymi węzłami chłonnymi i/lub małym guzem obserwowane i przewidywane czasy przeżycia były prawie identyczne. W rejestrze SEER, stosunek ośmioletnich przeżyć chorych bez przerzutów do węzłów chłonnych w porównaniu do przewidywanych przeżyć dobranej wiekowo grupy kobiet z populacji zdrowej wynosił 1,01 (95% przedział ufności [CI]=0,98-1,04) dla chorych w wieku 70-74 lata, 1,06 (95% CI=1,01-1,11) dla chorych w wieku 75-79 lat i 1,09 (95% CI=0,98-1,20) dla chorych w wieku 80-84 lata.

Wnioski: U chorych powyżej 55 roku życia, bardziej zaawansowany wiek związany jest z korzystniejszą biologią nowotworu, a czas przeżycia jest zbliżony do czasu przeżycia zdrowej populacji, niezależnie od stanu choroby. Korzystne rokowanie u tych chorych powinno być brane pod uwagę przy podejmowaniu decyzji klinicznych.

Does locoregional radiation therapy improve survival in breast cancer?

A meta-analysis
Whelan TJ, Julian J, Wright J i wsp.
J Clin Oncol 2000; 18: 1220-1229

Tłó: Z przeprowadzonych ostatnio randomizowanych badań klinicznych z udziałem kobiet chorych na raka pier-

si z zajęciem węzłów chłonnych, które otrzymały leczenie systemowe, wynika, że zastosowanie radioterapii wydłuża czas przeżycia. Badania prowadzone wcześniej nie wykazywały wpływu radioterapii na czas przeżycia. Dokonano przeglądu badań, których przedmiotem była ocena skuteczności napromieniania chorych po radykalnym zabiegu operacyjnym, otrzymujących uzupełniające leczenie systemowe.

Metody: Z baz danych medycznych MEDLINE i CancerLit uzyskano dane dotyczące randomizowanych badań klinicznych, których wyniki opublikowano pomiędzy 1967 a 1999 rokiem. Wyniki badań z losowym doborem chorych poddano metaanalizie celem określenia wpływu zastosowanego leczenia na występowanie wznów miejscowych i umieralność.

Wyniki: Przedmiotem metaanalizy było 18 badań klinicznych, w których brało udział 6367 chorych. Do większości badań włączano chore zarówno przed – jak i po menopauzie, po radykalnym zabiegu operacyjnym ze stwierdzonym zajęciem węzłów chłonnych. Rodzaj leczenia systemowego, zakres obszaru napromienianego i zastosowane techniki radioterapii były różne w poszczególnych badaniach. Dane dotyczące toksyczności leczenia dostępne były w niewielu przypadkach. Wykazano, że radioterapia obniża ryzyko wystąpienia jakiegokolwiek nawrotu (współczynnik ryzyka 0,69, 95% przedział ufności, 0,58-0,83), wznowy miejscowej (współczynnik ryzyka 0,25, 95% przedział ufności, 0,19-0,34), i zgonu (współczynnik ryzyka 0,83, 95% przedział ufności, 0,74-0,94).

Wnioski: Uzupełniająca radioterapia po zabiegu operacyjnym, u chorych leczonych systemowo, powodowała obniżenie umieralności. Pozostaje wiele niejasności co do sposobu zastosowania powyższych wniosków w praktyce.

Surgery and postoperative radiotherapy versus surgery alone for patients with stage I endometrial carcinoma: multicentre randomised trial

Creutzberg CL, van Putten WLJ, Koper PCM i wsp. for PORTEC Study Group
Lancet 2000; 355: 1404-11

Tłó: Zastosowanie pooperacyjnej radioterapii u chorych na raka trzonu macicy w I stopniu zaawansowania według FIGO jest przedmiotem wielu kontrowersji w związku z niskim odsetkiem wznów i brakiem danych z randomizowanych badań klinicznych. Przeprowadzono wieloosrodkowe prospektywne badanie kliniczne, oceniające wpływ pooperacyjnej radioterapii na obszar miednicy na odsetek miejscowych wyleczeń i czas przeżycia chorych na raka trzonu macicy w I stopniu zaawansowania.

Metody: Badaniem objęto chore na raka trzonu macicy w I stopniu zaawansowania klinicznego (1 stopień złośliwości histologicznej z naciekaniem ponad połowy grubości błony mięśniowej, 2 stopień złośliwości histologicz-

nej z naciekaniami błony mięśniowej i 3 stopień złośliwości histologicznej z powierzchownym, nie przekraczającym 50% grubości naciekaniami błony mięśniowej macicy). 715 chorych z 19 ośrodków, po usunięciu macicy i przydatków, bez usunięcia węzłów chłonnych, przydzielono losowo do obserwacji lub radioterapii (46 Gy) na obszar miednicy. Głównym celem badania była ocena wznów lokalnych i zgonów; oprócz tego oceniano powikłania leczenia i czas przeżycia po wystąpieniu wznowy.

Wyniki: Analizę przeprowadzono zgodnie z zasadą intencji leczenia (*intention-to-treat*). Ocenie poddano 714 spośród 715 chorych włączonych do badania. Mediana czasu trwania obserwacji wyniosła 52 miesiące. Pięcioletni odsetek wznów miejscowych wyniósł 4% w grupie napromienianej i 14% w grupie kontrolnej ($p < 0,0001$). Odsetek przeżyć pięcioletnich był podobny w obu grupach i wynosił 81% w grupie leczonej napromienianiem i 85% w grupie kontrolnej, $p = 0,31$. Odsetek zgonów związanych z rakiem trzonu macicy wyniósł odpowiednio 9% i 6%. Powikłania związane z leczeniem wystąpiły u 25% chorych napromienianych i 6% chorych w grupie kontrolnej ($p < 0,0001$). Dwie trzecie powikłań było w stopniu pierwszym. Powikłania stopnia 3 i 4 wystąpiły u 8 chorych, z czego 7 otrzymało napromienianie (2%). Dwuletnie przeżycie po rozpoznaniu wznowy w pochwie wynosiło 79% oraz zaledwie 21%, gdy wznowa wystąpiła w miednicy lub doszło do przerzutów odległych. Czas przeżycia po wznowie był statystycznie dłuższy w grupie kontrolnej ($p = 0,02$). W analizie wieloczynnikowej wykazano, że zastosowanie radioterapii i wiek poniżej 60 lat były korzystnymi czynnikami rokowniczymi dla miejscowego wyleczenia.

Wnioski: Zastosowanie pooperacyjnej radioterapii u chorych na raka trzonu macicy w I stopniu zaawansowania zmniejsza częstość występowania wznów miejscowych, ale nie ma wpływu na czas przeżycia. Radioterapia nasila niepożądane objawy leczenia. Pooperacyjna radioterapia nie jest wskazana u chorych na raka trzonu macicy w I stopniu zaawansowania klinicznego poniżej 60. roku życia oraz z powierzchownym naciekaniami warstwy mięśniowej macicy w 2 stopniu złośliwości histologicznej.

Chemotherapy added to locoregional treatment for head and neck squamous-cell carcinoma: three meta-analyses of updated individual data

Pignon JP, Bourhis J, Domenge C i wsp. MACH-NC Collaborative Group
Lancet 2000; 355: 949-55

Tłó: Pomimo ponad 70 badań klinicznych, dotyczących wpływu chemioterapii na miejscowo zaawansowane płaskonabłonkowe raki głowy i szyi, jej rola pozostaje niepewna. Przeprowadzono trzy metaanalizy oceniające wpływ chemioterapii dodanej do leczenia miejscowego na czas przeżycia.

Metody: Uaktualniono dane dotyczące chorych, włączonych do randomizowanych badań klinicznych pomiędzy 1963 a 1993 rokiem. Metaanalizą objęto chorych na raka gardła środkowego, dolnego, krtani i jamy ustnej. **Wyniki:** Przedmiotem metaanalizy były 63 badania kliniczne, w których wzięło udział 10741 chorych leczonych miejscowo z zastosowaniem lub bez zastosowania chemioterapii. Łączne względne ryzyko zgonu wyniosło 0,90 (95% przedział ufności 0,85-0,94, $p < 0,0001$) z 4% wzrostem 2 i 5 letnich przeżyć, wśród chorych otrzymujących chemioterapię. Nie wykazano znamienych korzyści ze stosowania chemioterapii przed lub po leczeniu miejscowym. Chemioterapia stosowana jednocześnie z radioterapią dawała statystycznie korzyści, jednak zróżnicowanie wyników poszczególnych badań nie pozwala na wyciągnięcie jednoznacznych wniosków. Metaanaliza 6 badań (861 chorych) porównujących chemioterapię indukcyjną z podawaną jednocześnie z napromienianiem wykazała współczynnik ryzyka 0,91 (0,79-1,06) na korzyść naprzemiennej radiochemioterapii. W trzech badaniach nad leczeniem oszczędzającym krtani (602 chorych) radykalny zabieg operacyjny w połączeniu z radioterapią porównywano z chemioterapią skojarzoną z radioterapią (w drugim przypadku zabieg chirurgiczny wykonywano wyłącznie u chorych nie odpowiadających na chemioterapię). Współczynnik ryzyka zgonu w grupie otrzymującej chemioterapię w porównaniu z ramieniem kontrolnym wyniósł 1,19 (0,97-1,46).

Wnioski: Biorąc pod uwagę, że główna metaanaliza wykazała tylko nieznaczny wpływ chemioterapii na wydłużenie czasu przeżycia, rutynowe stosowanie tej metody pozostaje kontrowersyjne. W oszczędzającym leczeniu raka krtani negatywny, choć nieznamienny statystycznie, wpływ chemioterapii sprawia, że taktyka ta powinna być stosowana wyłącznie w ramach badań klinicznych.

Urinary and sexual function after radical prostatectomy for clinically localized prostate cancer. The prostate cancer outcomes study

Stanford JL, Feng Z, Hamilton AS i wsp.
JAMA 2000; 283:354-360

Tłó: Chorzy na raka stercza oraz leczący ich lekarze powinni znać możliwości leczenia i związane z nimi powikłania. Niestety dostępne dane na temat powikłań w niewyselekcjonowanych populacjach chorych są ograniczone. Celem pracy była ocena zaburzeń funkcjonowania układu moczowo-płciowego u chorych po radykalnym usunięciu gruczołu krokowego z powodu klinicznie zlokalizowanego raka stercza.

Metody: Kohortowe badanie populacyjne z 24 miesięcznym okresem obserwacji. Wykorzystano rejestr nowotworów z sześciu regionów geograficznych Stanów Zjednoczonych. Analizowano grupę 1291 mężczyzn różnych ras w wieku od 39 do 79 lat, u których w okresie od 1

października 1994 do 31 października 1995 wykonano radykalne usunięcie gruczołu krokowego w ciągu sześciu miesięcy od rozpoznania klinicznie zlokalizowanego raka stercza.

Oceniano zmiany czynnościowe układu moczowego oraz zaburzenia seksualne zgłaszane przez chorych – 6, 12 i 24 miesiące po rozpoznaniu.

Wyniki: 18 miesięcy po radykalnym zabiegu usunięcia gruczołu krokowego, 8,4% chorych zgłaszało nietrzymanie moczu, a 59,9% – impotencję. W grupie chorych, u których nie występowały zaburzenia potencji przed zabiegiem operacyjnym, odsetek tego powikłania był różny, w zależności od rodzaju przeprowadzonej operacji (65,6% po zabiegu nie oszczędzającym nerwów, 58,6% po zabiegu oszczędzającym nerwy jednostronnie oraz 56% po zabiegu obustronnie oszczędzającym nerwy). 18 miesięcy po zabiegu 41,9% chorych podawało, że zaburzenia płciowe są dla nich dużym lub umiarkowanym problemem. Zarówno czynność układu moczowego, jak i płciowego, zależały od wieku (39% chorych poniżej 60. roku życia i 15,3-21,7% chorych starszych nie zgłaszało zaburzeń potencji; $p < 0,001$). 13,8% mężczyzn pomiędzy 75. a 79. rokiem życia w porównaniu z 0,7 do 3,6% chorych młodszych zgłaszało nietrzymanie moczu najwyższego stopnia po 18 miesiącach obserwacji ($p = 0,03$). Sprawność płciowa zależała również od rasy; prawidłowa erekcja 18 miesięcy po zabiegu była możliwa u 38,4% mężczyzn rasy czarnej, 25,9% Latynosów i 21,3% mężczyzn rasy białej.

Wnioski: Wyniki badania sugerują, że radykalne usunięcie gruczołu krokowego jest związane ze znacznymi zaburzeniami czynności płciowych oraz pewnym pogorszeniem czynności układu moczowego. Wyniki niniejszego badania powinny pomóc chorym na raka gruczołu krokowego i ich lekarzom w podejmowaniu decyzji dotyczących wyboru sposobu leczenia.

Cytokeratin-positive cells in the bone marrow and survival of patients with stage I, II or III breast cancer

Braun S, Pantel K, Muller P i wsp.
N Engl J Med 2000; 342: 525-33

Tło: Cytokeratyny są specyficznymi markerami obecności komórek nowotworów nabłonkowych w szpiku kostnym. W badaniu oceniano rokownicze znaczenie obecności zawierających cytokeratyny mikroprzerzutów w szpiku kostnym u chorych na raka piersi.

Metody: Szpik kostny pobierano metodą aspiracji z górnych grzebieni obu kości biodrowych. Materiał pobrano od 552 chorych na raka piersi w I, II lub III stopniu zaawansowania po radykalnym usunięciu guza oraz od 191 osób z chorobami nienowotworowymi. Pobrany materiał znakowano przeciwciałem monoklonalnym A45-B/B3, które wiąże się z antygenem cytokeratyn. Mediana czasu obserwacji wynosiła 38 miesięcy (od 10 do 70). Celem badania była analiza czasu przeżycia chorych.

Wyniki: Komórki zawierające cytokeratyny wykryto u 2 spośród 191 chorych ze zmianami nienowotworowymi (1%) oraz u 199 spośród 552 chorych na raka piersi (36%). Nie znaleziono zależności pomiędzy obecnością komórek nowotworowych w szpiku kostnym, a występowaniem przerzutów w węzłach chłonnych ($p = 0,13$). Po 4 latach obserwacji stwierdzono zależność pomiędzy obecnością mikroprzerzutów w szpiku kostnym a występowaniem klinicznie jawnych przerzutów odległych i śmiercią z powodu nowotworu ($p = 0,001$). Nie wykazano takiej zależności dla występowania wznów miejscowo-regionalnych ($p = 0,77$). Spośród 199 chorych, u których wykryto obecność komórek nowotworowych w szpiku kostnym, 49 zmarło na raka, podczas gdy w grupie 353 chorych, u których nie stwierdzono obecności tych komórek, z powodu nowotworu zmarły 22 osoby ($p = 0,001$). Spośród 301 kobiet, u których nie stwierdzono przerzutów do węzłów chłonnych, na raka piersi zmarło 14 spośród 100 chorych z mikroprzerzutami w szpiku i 2 spośród 201 chorych bez mikroprzerzutów ($p = 0,001$). Obecność komórek nowotworu w szpiku kostnym stanowiła niezależny wskaźnik ryzyka zgonu z powodu nowotworu (ryzyko względne 4,17; 95% przedział ufności, 2,51-6,94; $p < 0,001$), po uwzględnieniu zastosowania uzupełniającej chemioterapii.

Wnioski: Obecność zawierających cytokeratynę komórek nowotworowych w szpiku kostnym zwiększa ryzyko wystąpienia wznowy u chorych na raka piersi w I, II i III stopniu zaawansowania.

Tumor microsatellite instability and clinical outcome in young patients with colorectal cancer

Gryfe R, Kim H, Hsieh ETK i wsp.
N Engl J Med 2000; 342: 69-77

Tło: Znane są dwa rodzaje mutacji prowadzących do powstania raka jelita grubego: niestabilność mikrosatelitarna i niestabilność chromosomalna. W niniejszej pracy postawiono hipotezę, że raki jelita grubego powstające na podłożu niestabilności mikrosatelitarnej mają charakterystyczne cechy kliniczne wpływające na rokowanie. **Metody:** Niestabilność mikrosatelitarną badano w wycinkach raków jelita grubego, pochodzących od 607 chorych poniżej 50. roku życia. Porównano dane kliniczne i czas przeżycia chorych, u których stwierdzono znacznego stopnia niestabilność mikrosatelitarną z danymi z grupy chorych, u których sekwencje mikrosatelitarne wykazywały stabilność.

Wyniki: Znacznego stopnia niestabilność mikrosatelitarną stwierdzono u 17% spośród 607 chorych na raka jelita grubego. Wieloczynnikowa analiza danych wykazała, że znacznego stopnia niestabilność mikrosatelitarna wiązała się ze zmiennie dłuższym czasem przeżycia, niezależnie od innych standardowych czynników rokowniczych, między innymi stopnia zaawansowania guza (współczynnik ryzyka 0,42; 95% przedział ufności, 0,27-0,67; $p < 0,001$). Również prawdopodobieństwo wystąpienia

przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych i przerzutów odległych było znacznie niższe w grupie chorych na raka jelita grubego, u których stwierdzano znacznego stopnia niestabilność mikrosatelitarną (wskaźnik względnego ryzyka przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych i przerzutów odległych odpowiednio: 0,33; 95% przedział ufności, 0,21 do 0,53; $p < 0,001$ oraz 0,49; 95% przedział ufności, 0,27 do 0,89; $p < 0,001$), w obu przypadkach niezależnie od głębokości naciekania ściany jelita przez nowotwór.

Wnioski: Znacznego stopnia niestabilność mikrosatelitarna jest niezależnym, korzystnym czynnikiem rokowniczym w aspekcie czasu przeżycia i ryzyka wystąpienia przerzutów.

Conventional-dose chemotherapy compared with high-dose chemotherapy plus autologous hematopoietic stem-cell transplantation for metastatic breast cancer

Stadtmauer EA, O'Neill A, Goldstein LJ i wsp. and The Philadelphia Bone Marrow Transplantation Group
N Engl J Med 2000; 342: 1069-76

Tło: Przeprowadzono badanie, w którym chorych na rozlanego raka piersi przydzielano losowo do wysokodawkowej chemioterapii z podaniem komórek macierzystych krwi obwodowej lub leczenia chemicznego w konwencjonalnych dawkach, podawanych w miesięcznych cyklach.

Metody: Chore z rozlanym rakiem piersi w wieku od 18 do 60 lat otrzymywały 4 do 6 cykli standardowej chemioterapii wielolekowej. Chore, u których pod wpływem leczenia indukcyjnego stwierdzano całkowitą lub częściową odpowiedź, były następnie losowo przydzielane do dwóch ramion leczenia. W pierwszym z nich podawano jeden cykl chemioterapii wysokodawkowej z zastosowaniem karboplatyny, thiotepy i cyklofosfamidu wraz z przeszczepem autologicznym macierzystych komórek krwi obwodowej. Chore w drugiej grupie otrzymywały cyklofosfamid, metotreksat i fluorouracyl w dawkach konwencjonalnych (do 24 cykli). Celem badania była ocena czasu przeżycia.

Wyniki: Mediana czasu obserwacji wynosiła 37 miesięcy. Do badania włączono 553 chore, z których u 58 uzyskano całkowitą, a u 252 – częściową remisję po chemioterapii indukcyjnej. Spośród nich 110 chorych otrzymało wysokodawkową chemioterapię z przeszczepem komórek macierzystych, a 89 – konwencjonalną chemioterapię. Nie stwierdzono istotnych różnic w 3-letnich odsetkach przeżyć pomiędzy obu ramionami badania (32% w grupie chorych po chemioterapii wysokodawkowej i przeszczepie oraz 38% w grupie otrzymującej klasyczną chemioterapię). Nie stwierdzono także istotnych różnic w medianie czasu do progresji choroby (odpowiednio 9,6 i 9 miesięcy).

Wnioski: W porównaniu z chemioterapią podtrzymującą standardowymi dawkami, chemioterapia wysokodawkowa z przeszczepem komórek macierzystych krwi obwodowej nie poprawia czasu przeżycia u chorych na rozlanego raka piersi z całkowitą lub częściową odpowiedzią po konwencjonalnej chemioterapii indukcyjnej.

Randomized trial of postoperative adjuvant chemotherapy with or without radiotherapy for carcinoma of the rectum: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol R-02

Wolmark N, Wieand H S, Hyams DM i wsp.
J Natl Cancer Inst 2000; 92: 388-96

Tło: Pomimo braku dowodów wynikających z odpowiednio zaplanowanych badań klinicznych, oceniających wpływ radioterapii na czas wolny od choroby i całkowity czas przeżycia, radioterapia stała się standardowym leczeniem pooperacyjnym w grupie chorych na raka odbytnicy w stopniu zaawansowania B i C wg Dukes'a. Niższe badanie zostało przeprowadzone, by zweryfikować wartość tej metody. Dodatkowym celem było porównanie skuteczności modulowanego leukoworyny (LV) 5-fluorouracylu (5-FU) z kombinacją 5-FU, semustyny i winkrystyny (MOF) u mężczyzn.

Chorzy i metody: Spełniający kryteria choroby ($n=694$) na raka odbytnicy w stopniu zaawansowania B i C wg Duke'sa byli od września 1987 do grudnia 1992 r. kwalifikowani do badania R-02, prowadzonego przez National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP). Byli oni losowo przydzielani do pooperacyjnej chemioterapii ($n=348$) lub chemioterapii z pooperacyjną radioterapią ($n=346$). Wszystkie kobiety ($n=287$) otrzymywały chemioterapię 5-FU z LV; mężczyźni otrzymywali albo MOF ($n=207$) albo 5-FU plus LV ($n=200$). Pierwotnej analizie dokonano za pomocą stratyfikowanej statystyki log-rank; wartość P była obustronna.

Wyniki: Oceniany w dniu 30 września 1998 r. średni czas udziału w badaniu dla chorych żyjących wynosił 93 miesiące. Radioterapia pooperacyjna nie poprawiała czasu przeżycia wolnego od choroby ($p=0,90$) i całkowitego czasu przeżycia ($p=0,89$), niezależnie od rodzaju zastosowanej chemioterapii, natomiast zmniejszała skumulowany pięcioletni odsetek wznów miejscowych z 13% do 8% ($p=0,02$).

Odsetek pięcioletnich przeżyć wolnych od wznowy w grupie mężczyzn otrzymujących 5Fu + LV był znacznie wyższy niż w grupie leczonej wg schematu MOF (55 vs 47%, $p=0,009$). Odsetek pięcioletnich przeżyć w obu grupach był podobny (odpowiednio 65% i 62%, $p=0,17$).

Wnioski: Dodanie pooperacyjnej radioterapii do chemioterapii u chorych po zabiegu operacyjnym z powodu raka odbytnicy w stopniu zaawansowania B i C wg Dukes'a nie wpływa na częstość występowania nawrotów od-

ległych, ale zmniejsza częstość wznów miejscowych w porównaniu z wyłączną chemioterapią.

Radiotherapy in breast-conserving treatment for ductal carcinoma in situ: first results of the EORTC randomised phase III trial 10853

Julien JP, Bijker N, Fentiman IS i wsp. on behalf of the EORTC Breast Cancer Cooperative Group and EORTC Radiotherapy Group
Lancet 2000; 355: 528-532

Tłó: Przedinwazyjny rak przewodowy piersi (DCIS) jest chorobą stwierdzaną coraz częściej w wyniku stosowania przesiewowej mammografii, w której stwierdza się obecność mikrozwapnień. Ponieważ leczenie oszczędzające piersi stało się postępowaniem standardowym w wybranych grupach chorych z inwazyjnym rakiem piersi, paradoksalne wydaje się wykonywanie całkowitej amputacji piersi jako leczenia rutynowego DCIS. Celem oceny znaczenia radioterapii po doszczętnym usunięciu DCIS, przeprowadziliśmy badanie kliniczne III fazy z losowym doborem chorych.

Metody: W latach 1986-1996 kobiety z klinicznie lub mammograficznie wykrytym przedinwazyjnym rakiem przewodowym, mierzącym 5 cm lub mniej, poddane zostały doszczętnemu wycięciu zmiany, a następnie losowo przydzielone do grupy nie otrzymującej dalszego leczenia (n=503) lub do grupy leczonej napromienianiem (n=507; 50 Gy przez 5 tygodni na obszar całej piersi). Mediana okresu obserwacji wynosiła 4,25 lat (najdłuższy okres obserwacji – 12 lat). Analizę statystyczną przeprowadzono zgodnie z zasadą „intencji leczenia”.

Wyniki: 500 chorych nie otrzymało napromieniania, natomiast 502 chore poddano uzupełniającej radioterapii. W pierwszej grupie nawroty miejscowe stwierdzono u 83 kobiet (44 nawroty pod postacią DCIS oraz 40 – pod postacią raka inwazyjnego). W grupie chorych napromienianych, do nawrotu miejscowego doszło u 53 kobiet (29 nawrotów pod postacią DCIS i 24 pod postacią raka inwazyjnego). Czteroletni odsetek wolny od nawrotu miejscowego wynosił 84% w grupie chorych leczonych wyłącznie operacyjnie oraz 91% w grupie otrzymujących pooperacyjne napromienianie (log-rank $p=0,005$, współczynnik ryzyka 0,62). Obniżenie ryzyka nawrotów miejscowych dotyczyło zarówno raka inwazyjnego (40%, $p=0,04$), jak i przedinwazyjnego (35%, $p=0,06$).

Wnioski: Zastosowanie napromieniania, po doszczętnym miejscowym wycięciu DCIS, obniża całkowitą liczbę nawrotów miejscowych zarówno inwazyjnych, jak i przedinwazyjnych w porównaniu z leczeniem wyłącznie chirurgicznym.

Opracowanie:
dr Ewa Szutowicz-Zielińska
dr Krzysztof Konopa
dr Rafał Dziadziuszko