

W artykule omówiono najważniejsze osiągnięcia w onkologii klinicznej w 2006 r., dotyczące postępowania w nowotworach litych. Przedstawiono zagadnienia dotyczące chemioprewencji, hormonoterapii, chemioterapii, a także terapii celowanej w raku piersi. Omówiono najnowsze informacje na temat chemioterapii w raku jądra, a także hormonoterapii, chemioterapii oraz radioterapii w raku prostaty. Zaprezentowano uaktualnione dane na temat chemioterapii adjuwantowej w raku płuca, terapii celowanej oraz markerów molekularnych odpowiedzi na chemioterapię w tym nowotworze. Usystematyzowano obecną wiedzę na temat postępowania w raku jelita grubego. W raku trzustki przedstawiono najważniejsze badania dotyczące leczenia uzupełniającego oraz paliatywnego. Potwierdzono dobrą tolerancję chemioterapii dootrzewnowej w zaawansowanym raku jajnika, a także obiecujące wyniki leczenia bewacizumabem. Porównano skuteczność chemioterapii z radioterapią w mięsakeraku trzonu macicy.

Słowa kluczowe: nowotwory lite, chemioprewencja, chemioterapia, hormonoterapia, radioterapia, terapia celowana.

Najważniejsze osiągnięcia w onkologii klinicznej – 2006 rok

Most important achievements in clinical oncology – year 2006

Sebastian Ochendusko, Janusz Pawłęga

Klinika Onkologii, Szpital Uniwersytecki w Krakowie

W dniach 16–17 czerwca 2006 r. w Beverly Hills (Kalifornia) przedstawiono najważniejsze osiągnięcia w dziedzinie onkologii klinicznej w 2006 r. W niniejszym opracowaniu zaprezentowano najważniejsze osiągnięcia dotyczące nowotworów litych (z wyjątkiem raka nerki, ze względu na omówienie tego problemu w lutowym wydaniu czasopisma).

Rak piersi

Chemioprewencja

Przedstawiono wyniki badania, które zakładało, iż regularne podawanie witaminy D oraz wapnia zredukuje częstość występowania raka piersi u kobiet. Do badania zrandomizowano ponad 36 tys. kobiet, którym podawano 1000 mg wapnia oraz 400 IU witaminy D dziennie. Średni czas obserwacji wyniósł 7 lat. Nie wykazano znamiennej redukcji częstości występowania raka piersi u kobiet zażywających wapń z witaminą D. Dopiero po zakończeniu badania wykazano, iż aby zredukować ryzyko wystąpienia raka piersi stężenie witaminy D we krwi musi osiągać znacznie wyższe stężenia (>42 ng/ml), które były nieosiągalne przy dziennej dawce witaminy D, wynoszącej 400 IU, dostępnej w badaniu [1].

Do badania STAR włączono prawie 20 tys. pacjentek postmenopauzalnych z dużym ryzykiem wystąpienia raka piersi określonym na podstawie wieku, wskaźnika ryzyka wg modelu Gaila (ryzyko $\geq 1,66\%$), rasy oraz dodatniego wywiadu w kierunku LCIS (ang. *lobular carcinoma in situ*). W jednej grupie podawano tamoksifen 20 mg dziennie przez 5 lat, w drugiej raloksifen 60 mg dziennie przez 5 lat. Średni czas obserwacji wyniósł 47,3 mies. W obu grupach uzyskano ok. 50% redukcję ryzyka wystąpienia raka inwazyjnego piersi. Tamoksifen okazał się bardziej skuteczny w redukowaniu ryzyka wystąpienia raka nieinwazyjnego piersi ($p=0,052$). W grupie otrzymującej ten lek częściej obserwowano raka trzonu macicy ($p=0,072$), powikłania zakrzepowo-zatorowe ($p=0,01$) oraz zaćmę [2].

Hormonoterapia

W badaniu IES pacjentki po 2–3 latach hormonoterapii adjuwantowej tamoksifenem były randomizowane do grupy kontynuującej tamoksifen lub otrzymującej eksemestan. Całkowity czas hormonoterapii w obu grupach wyniósł 5 lat. Pacjentki w grupie leczonej eksemestaniem miały znacznie dłuższe przeżycia wolne od choroby ($p=0,0001$) oraz niższe ryzyko zgonu [3].

Przedstawiono także wyniki 5-letniej obserwacji wpływu stosowania anastrozolu w leczeniu uzupełniającym raka piersi na ryzyko wystąpienia poważnych powikłań kostnych. W badaniu ATAC pacjentki pomenopauzalne z inwazyjnym rakiem piersi, po leczeniu operacyjnym ± radioterapią ± chemioterapią, zostały przydzielone w sposób losowy do 3 grup hormonoterapii adjuwantowej – anastrozol vs tamoksifen vs anastrozol + tamoksifen. Po 5 latach obserwacji potwierdzono, iż anastrozol powoduje utratę masy kostnej, jednak u żadnej pacjentki z wyjściową prawidłową masą kostną nie

The article describes the most important advances in clinical oncology in 2006. Only achievements in managing solid tumors are discussed. Advances in chemoprevention, endocrine therapy, chemotherapy and targeted therapy in breast cancer are presented. The updated data on adjuvant chemotherapy in lung cancer are discussed, as well as targeted therapy and molecular markers of response to chemotherapy. Data on management of colorectal cancer are systematized. In pancreatic cancer advances in adjuvant and palliative treatment are discussed. Good quality of life of patients with advanced ovary cancer treated with intraperitoneal chemotherapy is confirmed and promising results of therapy with bevacizumab are presented. Outcomes after adjuvant radiotherapy and chemotherapy in carcinosarcoma of the uterus are compared.

Key words: solid tumors, chemoprevention, chemotherapy, endocrine therapy, radiotherapy, targeted therapy.

wystąpiła osteoporoza. Zauważono także, że po 2 pierwszych latach szybkiej utraty masy kostnej w grupie leczonej anastrozolem, tempo to, przynajmniej w odniesieniu do kręgosłupa, zmniejsza się [4].

Chemioterapia

W badaniu CALGB 93-44/Intergroup 048 oceniano korzyść z zastosowania w leczeniu uzupełniającym różnych dawek doksorubicyny oraz paklitakselu w zależności od ekspresji HER-2. Okazało się, że dawki doksorubicyny większe od standardowych tzn. $>60 \text{ mg/m}^2$ nie przynoszą dodatkowych korzyści zarówno w odniesieniu do przeżyć wolnych od progresji, jak i przeżyć całkowitych. Przeżycia te są najlepsze w grupie, gdzie po 4 cyklach AC (doksorubicyna + cyklofosfamid) zastosowano 4 dodatkowe cykle paklitakselu. Największą korzyść z leczenia paklitakselem po 4 cyklach AC odniosły pacjentki bez ekspresji receptorów estrogenowych i z nadekspresją receptorów HER-2 [5].

Terapia celowana

W badaniu III fazy N9831 wykazano, iż stosowanie równoległe trastuzumabu oraz radioterapii w leczeniu adjuwantowym wczesnego raka piersi nie wpływa znamienne na zwiększenie powikłań ze strony serca. Aby być pewnym co do skutków odległych takiego leczenia, potrzebny jest dłuższy czas obserwacji [6].

Zaprezentowano wyniki badania III fazy oceniającego skuteczność lapatinibu w rozsiały raku piersi opornym na trastuzumab. Lapatinib jest inhibitorem kinazy tyrozynowej, który łączy się z wewnątrzkomórkowymi domenami receptorów EGFR (ErbB-1) oraz HER-2 (ErbB-2) i blokuje w ten sposób homodimery i heterodimery tych receptorów. Tym samym jest bardziej efektywnym inhibitorem przekazywania sygnału niż trastuzumab. Do badania włączono pacjentki z progresją raka piersi po leczeniu antracyklinami, taksanami oraz trastuzumabem. Jedna grupa otrzymała lapatinib w połączeniu z kapecytabiną, druga kapecytabinę w monoterapii. Czas do progresji guza był prawie 2-krotnie dłuższy w grupie leczonej lapatinibem (36,9 tyg.) niż w grupie leczonej samą kapecytabiną (19,7 tyg.; $p=0,00016$). Niestety, lapatinib nie miał wpływu na wydłużenie przeżyć całkowitych. Nadekspresja HER-2 wiąże się z częstszym występowaniem przerzutów w centralnym systemie nerwowym; lapatinib jest na tyle małą molekułą, że przekracza barierę krew-mózg. Leczenie lapatinibem zmniejszyło częstość występowania przerzutów CNS, jednak różnica ta ponownie nie była znamienna statystycznie [7].

Przerzuty do kości

Denosumab jest przeciwciałem monoklonalnym, które hamuje RANKL – molekułę uwalnianą z osteoblastów w miejscach przerzutów kostnych, która stymuluje osteoklasty. Leczenie przerzutów raka piersi do kości denosumabem bywa równie skuteczne, co leczenie bisfosfonianami [8].

Rak jądra

Przedstawiono wyniki badania porównującego skuteczność standardowej chemioterapii BEP (4 cykle) z chemioterapią BEP (2 cykle) + chemioterapia wysokodawkowa (HD-CEC) w pierwszym rzucie leczenia. Do badania włączono chorych z pośrednim i złym rokowaniem. Nie odnotowano różnic w zakresie częstości odpowiedzi na te 2 schematy leczenia, jak również nie uwidoczniło się różnic w przeżyciach. Jedynie pacjenci z niesatysfakcjonującym spadkiem poziomu markerów nowotworowych po 2 cyklach chemioterapii wydają się odnosić korzyści z zastosowania nadal standardem w leczeniu chorych z rakiem jądra z grupy średniego i dużego ryzyka [9].

W badaniu niemieckim wykazano, iż u pacjentów z nienasięniakiem jądra w I stopniu najlepszym postępowaniem jest intensywna obserwacja bez adjuwantowej chemioterapii i bez limfangiektomii zaotrzewnowej [10].

Rak stercza

Maksymalna blokada androgenowa nie jest już standardem hormonoterapii w raku prostaty. Nie przynosi dodatkowych korzyści w zakresie przeżyć całkowitych w porównaniu z monoterapią, natomiast zwiększa koszty leczenia oraz pogarsza jakość życia.

Standardem chemioterapii w rozsiałym raku prostaty jest docetaksel. Około 30% pacjentów może zakończyć wszystkie 10 cykli chemioterapii przy dobrej tolerancji leczenia. Nie wiadomo, czy kontynuacja tej chemioterapii ma uzasadnienie. W badaniu ASCENT oceniano skuteczność chemioterapii przerywanej za pomocą docetakselu. Pacjenci, którzy bardzo dobrze odpowiedzieli na chemioterapię (PSA \leq 4 ng/ml), byli poddani ścisłej obserwacji. Ponowna chemioterapia docetakselem była włączana, gdy PSA rosnęło zaledwie o 2 ng/ml. Na ponowne włączenie chemioterapii odpowiedziało 56% pacjentów, u 24% zaobserwowano progresję [11].

Nie udało się odpowiedzieć na pytanie, czy radioterapia ratunkowa, czy adjuwantowa, jest lepsza po radykalnej prostatektomii; żadna z tych metod nie poprawia przeżyć [12].

Hormonoterapia w raku prostaty wiąże się z dużym ryzykiem osteoporozy i złamań wymagających często hospitalizacji. Udowodniono, że w grupie poddanej leczeniu zoledronianem dochodzi do poprawy gęstości masy kostnej ocenianej we wszystkich typowych miejscach [13].

Rak płuca

Leczenie uzupełniające

Przedstawiono uaktualnione wyniki badania CALGB 9633, w którym pacjentów po doszczętnej resekcji raka płuca w stopniu zaawansowania IB poddano adjuwantowej chemioterapii (4 cykle paklitakselu + karboplatyna) lub obserwacji. Nie wykazano znamiennej statystycznie różnicy w przeżyciach na korzyść chemioterapii adjuwantowej, z wyjątkiem pacjentów, u których guz miał średnicę \geq 4 cm [14]. Przedstawiono wyniki metaanalizy LACE (ang. *Lung Adjuvant Cisplatin Evaluation*), dotyczącej 5 badań z randomizacją (łącznie 4584 chorych). Uwzględniono jedynie duże badania (>300 pacjentów) po 1995 r., w których w chemioterapii zastosowano cisplatinę. Badaniem objęto chorych z IA–III stopniem zaawansowania choroby. Średnia wieku pacjentów wyniosła 59 lat, ok. 80% stanowili mężczyźni. Pneumonektomii poddano 31% chorych, a ok. 50% przypadków stanowiły raki płaskonabłonkowe. Okazało się, że przeżycia 5-letnie są ok. 5% lepsze w grupie pacjentów poddanych chemioterapii uzupełniającej. Najczęstszym schematem leczenia było połączenie cisplatyna + winorelbina, które okazało się przynosić największe korzyści. W stopniu IA chemioterapia uzupełniająca pogarszała wyniki leczenia. Najlepsze rezultaty odnotowano u chorych z II i III stopniem zaawansowania choroby [15].

Terapia celowana

W ostatnich latach w praktyce klinicznej w raku płuca zaczęto stosować leki zaliczane do tzw. terapii celowanej. Jednymi z nich są czynniki blokujące receptory dla nabłonkowych czynników wzrostu o aktywności kinazy tyrozynowej (ang. *epidermal growth factors receptor tyrosine kinase inhibitors* – EGFR TKI). Okazuje się, że palacze papierosów, kobiety, cho-

rzy z gruczolakorakiem oraz Azjaci mają znacznie lepsze odpowiedzi na leczenie tymi molekułami. Odpowiedzi oraz przeżycia wydają się być lepsze w grupie pacjentów, których nowotwory mają zmutowany gen EGFR oraz wykazują większą ekspresję EGFR, chociaż dane nie są do końca jednoznaczne. Dlatego zaleca się stosowanie EGFR TKI jedynie u chorych, którzy na podstawie cech klinicznych i/lub molekularnych mają największą szansę odpowiedzi na leczenie [16].

Na podstawie badania IALT okazało się, że pacjenci bez ekspresji genu ECRR1 charakteryzują się gorszym rokowaniem. Zastosowanie u nich chemioterapii adjuwantowej wiąże się z uzyskaniem dłuższych przeżyć niż u pacjentów, którzy wykazują taką ekspresję. Chemioterapia adjuwantowa u pacjentów z ekspresją genu ECRR1 wydaje się nie przynosić korzyści [17].

Rak jelita grubego

W badaniu BICC-C przy zastosowaniu schematu FOLFIRI + BEV (irinotekan + folinian wapnia + 5-fluorouracyl we wlewie ciągłym + bewacizumab) osiągnięto najdłuższy średni czas wolny do progresji równy 9,9 mies. Na podstawie wyników tego badania wysunięto wniosek, że schemat FOLFIRI (oraz ewentualnie bewacizumab) jest schematem z wyboru w rozsiałym raku jelita grubego i że względu na małą toksyczność tego leczenia powinno się je kontynuować tak długo, jak długo pacjent odpowiada na to leczenie [18].

Przedstawiono wyniki badania porównującego skuteczność oksaliplatyny w 3 schematach chemioterapii, tj. z wlewem ciągłym 5-FU (FOLFOX), z bolusem 5-FU oraz z kapecytabiną (CAPEOX). Po pewnym czasie do wszystkich 3 ramion dołączono bewacizumab. Schemat z 5-FU podawanym w bolusie był najlepiej tolerowany. Dodanie do schematów bewacizumabu zwiększyło odsetek odpowiedzi o ok. 10% w każdym ramieniu. W ramieniu z 5-FU podawanym w bolusie obserwowano najkrótsze przeżycia, natomiast w ramieniu FOLFOX oraz CAPEOX wyniosły one odpowiednio 26 i 27 mies.; po raz pierwszy udało się przekroczyć barierę przeżyć, która wynosiła dotąd 2 lata [19].

Toksyczność oksaliplatyny

W badaniu III fazy XENOX oceniano skuteczność ksali-prodenu w redukcji neurotoksyczności oksaliplatyny w schemacie FOLFOX. Ksali-proden jest substancją działającą neuroprotekcynie, przyjmowaną doustnie, co stanowi wielką zaletę. Po przekroczeniu większych dawek kumulacyjnych oksaliplatyny w grupie pacjentów, u których zastosowano ksali-proden, znacznie zredukowano częstość występowania objawów neurotoksycznych w stopniu III (różnica znamienna statystycznie). Jednak całkowity odsetek objawów wynikających z neurotoksyczności był porównywalny w obu grupach. Ze względu na brak redukcji neurotoksyczności całkowitej oraz faktu, iż ksali-proden nie pozwala na przedłużenie leczenia oksaliplatyną, badanie to nie potwierdziło nadziei związanych z jego zastosowaniem [20].

Innym sposobem na redukcję neurotoksyczności oksaliplatyny jest postępowanie zaproponowane w badaniu OPTIMOX1 [21], tzw. koncepcja *stop and go*, polegająca na przerywaniu podawania oksaliplatyny a utrzymywaniu

leczenia (*leczenie podtrzymujące*) za pomocą fluoropirymidyn. Okazuje się, że takie podejście jest skuteczne i zmniejsza toksyczność leczenia oksaliplatyną.

W badaniu GISCAD nie zauważono różnic w zakresie skuteczności terapii między grupą z leczeniem przerywanym i leczeniem ciągłym schematem FOLFIRI. Nie odnotowano też różnicy w częstości występowania biegunki [22].

Rola radioterapii

W badaniu MRC CR07/NCIC CO16 po raz kolejny porównywano skuteczność radioterapii przedoperacyjnej z radioterapią pooperacyjną w raku odbytnicy. W grupie radioterapii przedoperacyjnej podawano łącznie dawkę 25 Gy/5 fr, po czym chorzy byli operowani, a następnie włączano chemioterapię (90% pacjentów). W drugiej, pooperacyjnej grupie pacjentów, po chirurgii w przypadku stwierdzenia pozytywnych marginesów operacyjnych okężnych, chorzy byli poddawani równoległej chemioradioterapii z dawką całkowitą napromieniania 45 Gy/25 fr. W grupie radioterapii przedoperacyjnej znamienne statystycznie zmniejszył się odsetek wznów miejscowych nowotworu ($p=0,0001$). Całkowite wycięcie mezorektum wiązało się z najmniejszym ryzykiem nawrotu choroby. Dla pacjentów, u których zastosowano radioterapię przedoperacyjną oraz wykonano całkowitą resekcję mezorektum, ryzyko nawrotu miejscowego po 3 latach wyniosło jedynie 1% [23].

Rak trzustki

Leczenie uzupełniające

W badaniu RTOG 9704 porównywano skuteczność chemioterapii przy użyciu 5-FU lub gemcytabiny przed i po chemioradioterapii z 5-FU po resekcji raka trzustki. Niestety, po randomizacji okazało się, że w grupie leczonej gemcytabiną jest więcej pacjentów z wyższym stopniem zaawansowania nowotworu (różnica znamienna statystycznie). Około 25% pacjentów w obu grupach nie miało określonego statusu marginesów chirurgicznych. Nie zauważono znamiennej statystycznie różnicy między obiema grupami pacjentów w odniesieniu do przeżyć, ale zauważono taką różnicę w przypadku, gdy rak trzustki był umiejscowiony w głowie trzustki [24]. Oczekiwane są wyniki badania III fazy ESPAC-3, oceniającego skuteczność samej gemcytabiny w leczeniu adjuwantowym po całkowitej resekcji raka trzustki [25].

Leczenie zaawansowanego raka trzustki

W leczeniu zaawansowanego raka trzustki standardowo stosuje się gemcytabinę w monoterapii. Badania, w których łącono gemcytabinę z innymi lekami w leczeniu zaawansowanego raka trzustki (irinotekan, pemetreksed, 5-FU, cisplatyna, kapecytabina, eksatekan), nie wykazały poprawy przeżyć. W badaniu III fazy GERCOR/GISCAD porównywano skuteczność gemcytabiny w monoterapii oraz skojarzenia gemcytabiny z oksaliplatyną (w tym ramieniu gemcytabina była podawana w 100-minutowym wlewie). W grupie leczonej gemcytabiną + oksaliplatyną całkowity odsetek odpowiedzi, odsetek korzyści klinicznych (ang. *clinical benefit rate* – CBR) oraz średni czas do progresji były znamienne lepsze. Niestety, średnie przeżycia całkowite oraz przeżycia roczne nie różniły się między grupami [26].

W badaniu ECOG 6201 porównano skuteczność leczenia gemcytabiną (1000 mg/m²) w standardowym wlewie 30-minutowym z gemcytabiną podawaną we wlewie dożylnym w dawce 1500 mg/m²/150 min (GEM FDR) z kombinacją gemcytabiny (1000 mg/m²/100 min) i oksaliplatyny (GEMOX). Obecnie dostępne dane sugerują, iż odsetek odpowiedzi obiektywnych może być nieco wyższy w grupach, w których zastosowano wydłużone wlewy gemcytabiny [27].

Terapia celowana

Połączenie gemcytabiny z erlotinibem wydłuża przeżycia w stosunku do samej gemcytabiny [28]. W trwającym obecnie badaniu CALGB 80303 oceniana jest skuteczność kombinacji gemcytabiny z bewacizumabem w porównaniu z samą gemcytabiną w zaawansowanym raku trzustki [29].

Nowotwory ginekologiczne

Rak jajnika

Podstawą leczenia raka jajnika pozostaje chirurgia. Chemioterapii adjuwantowej nie stosuje się w stopniu zaawansowania IA, IB, w stopniu złośliwości histologicznej I i II oraz w przypadku raka jasnokomórkowego. W badaniu GOG0182-ICON5 porównywano w leczeniu uzupełniającym standardowy schemat paklitaksel + karboplatyna ze schematami 3-lekowymi, gdzie do wcześniej wymienionych leków dodano gemcytabinę, liposomalną dokso-rubicynę lub topotekan. U pacjentek, u których po operacji pozostała jedynie mikroskopijna choroba resztkowa, przeżycia były lepsze niż u tych, u których operacja była makroskopowo optymalna, natomiast u tych chorych przeżycia były lepsze niż u pacjentek z makroskopowo nieoptymalną chirurgią. Nie odnotowano różnic w przeżyciach wolnych od progresji między tymi 5 grupami chorych, jak również nie zauważono takiej różnicy w przeżyciach całkowitych [30].

Do badania GOG 172 włączono pacjentki z rakiem jajnika w III stopniu zaawansowania. Przydzielono je losowo do 2 ramion, tj. cisplatyna + paklitaksel *i.v.* oraz paklitaksel *i.v.* + cisplatyna *i.p.* (dootrzewnowo) + paklitaksel *i.p.* Chore w grupie chemioterapii podawanej dootrzewnowo miały znamienne dłuższe przeżycia. Jakość życia pacjentek w ramieniu chemioterapii dootrzewnowej początkowo była gorsza aniżeli z grupy chemioterapii dożylnej, ale po 12 mies. obserwacji nie zauważano już tej różnicy. Terapia dootrzewnowa wydaje się być obiecującym sposobem leczenia chorych z zaawansowanym rakiem jajnika, ale nadal na wiele pytań nie zna się odpowiedzi, np. jaka dawka cisplatyny *i.p.* jest odpowiednia, czy można zastąpić cisplatinę *i.p.* karboplatiną *i.p.*, pozostaje również niedogodność leczenia związana z obecnością cewnika itd. Kolejne badania będą musiały odpowiedzieć na te pytania [31].

Przedstawiono wyniki badania II fazy, do którego włączono pacjentki z nawrotowym lub przetrwałym rakiem jajnika. W leczeniu zastosowano bewacizumab 15 mg/kg *i.v.* co 3 tyg. Uzyskano bardzo wysoki, jak na jeden zastosowany lek, odsetek odpowiedzi równy 15,9%, a średni czas odpowiedzi wyniósł 4,2 mies. Jednak u znacznego odsetka chorych obserwowano perforację przewodu pokarmowego, a 1 pacjentka zmarła z tego powodu [32].

Rak trzonu macicy

W badaniu GOG 150 pacjentek z mięsakerakiem trzonu macicy w stopniu zaawansowania I–IV po operacji cytoredukcyjnej przydzielono losowo do 2 ramion terapii adjuwantowej, tj. radioterapii oraz chemioterapii cisplatyna + ifosfamid (3 cykle). W grupie poddanych chemioterapii uzyskano znacznie dłuższe przeżycia; częściej też obserwowano wznowy miejscowe, a w grupie poddanej radioterapii częściej występowały przerzuty odległe [33].

W badaniu GOG LAP2 udowodniono, że laparoscopia jest akceptowalną alternatywą dla laparotomii w leczeniu chirurgicznym wczesnego raka trzonu macicy, szczególnie u pacjentek szczuplejszych; laparoscopia wiąże się przede wszystkim z lepszą tolerancją leczenia oraz krótszym pobytym w szpitalu [34].

Potwierdzono również znakomite wyniki zastosowania szczepionki przeciw typom wirusów HPV (łac. *human papilloma virus*), które wywołują raka szyjki macicy; FDA (ang. *Food and Drug Administration*) zatwierdziła już w 2006 r. jedną z tych szczepionek, kolejna czeka na rejestrację [35].

Písmiennictwo

- Chlebowski RT, Johnson KC, Kooperberg C, et al. The women's health initiative randomized trial of calcium plus vitamin D: breast cancer and arthralgia effects. ASCO 2006. Available at: www.asco.org/portal/site/ASCO.
- Ganz PA, Land SR, Wickerham DL, et al. The study of tamoxifen and raloxifene (STAR): First report of patient-reported outcomes (PROs) from the NSABP P-2 breast cancer prevention study. ASCO 2006. Available at: www.asco.org/portal/site/ASCO.
- Coombes RC, Paridaens R, Jassem J, et al. First mature survival analysis of the Intergrup Exemestane Study: A randomised trial in disease-free, postmenopausal patients with early breast cancer randomized to continue tamoxifen or switch to exemestane following an initial 2-3 years of adjuvant tamoxifen. ASCO 2006. Available at: www.asco.org/portal/site/ASCO.
- Coleman RE on behalf of the ATAC Trialists' Group. Effect of anastrozole on bone mineral density: 5-year results from the Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination (ATAC) trial. J Clin Oncol 2006; 24 (18S): 511. Available at: www.asco.org/portal/site/ASCO.
- Hayes DF, Thor A, Dressler L, et al. HER2 predicts benefit from adjuvant paclitaxel after AC in node-positive breast cancer: CALGB 9344. J Clin Oncol 2006; 24 (18S): 510. Available at: www.asco.org/portal/site/ASCO.
- Halyard MY, Pisansky TM, Solin LJ, Marks LB, Pierce LJ, Dueck A, Perez EA. Adjuvant radiotherapy (RT) and trastuzumab in stage I-IIA breast cancer: Toxicity data from North Central Cancer Treatment Group Phase III trial N9831. J Clin Oncol 2006; 24 (18S): 523. Available at: www.asco.org/portal/site/ASCO.
- Geyer CE, Forster JK, Cameron D, et al. A phase III randomized, open-label, international study comparing lapatinib and capecitabine vs. capecitabine in women with refractory advanced or metastatic breast cancer (EGF 100151). ASCO 2006. Available at: www.asco.org/portal/site/ASCO.
- Lipton A, Alvarado C, De Boer R, Steger GG, Tonkin KS, Kinsey A, Fan M, Jun S. Randomized active-controlled study of denosumab (AMG 162) in breast cancer patients with bone metastases not previously treated with intravenous (IV) bisphosphonates (BP). J Clin Oncol 2006; 24 (18S): 512. Available at: www.asco.org/portal/site/ASCO.
- Bajorin DF, Nichols CR, Margolin KA, et al. Phase III trial of conventional-dose chemotherapy alone with high-dose chemotherapy for metastatic germ cell tumors (GCT) patients (PTS): A cooperative group trial by Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, ECOG, SWOG, and CALGB. J Clin Oncol 2006; 24 (18S): 4510. Available at: www.asco.org/portal/site/ASCO.
- Albers P, Siener R, Krege S, et al. One course of adjuvant PEB chemotherapy versus retroperitoneal lymph node dissection in patients with stage I non-seminomatous germ-cell tumors (NSGCT): Results of the German Prospective Multicenter Trial (Association of Urological Oncology [AUO]/German Testicular Cancer Study Group Trial [GTCSG] 01-94). J Clin Oncol 2006; 24 (18S): 4512. Available at: www.asco.org/portal/site/ASCO.
- Beer TM, Ryan CW, Venner PM, et al. Intermittent chemotherapy in metastatic androgen-independent prostate cancer (AIPC): Initial results from ASCENT. J Clin Oncol 2006; 24 (18S): 4518. Available at: www.asco.org/portal/site/ASCO.
- Stephenson AJ, Pollack A, Scardino PT, Kattan MW. Predicting the outcome of salvage radiotherapy for recurrent prostate cancer after radical prostatectomy. ASCO 2006. Available at: www.asco.org/portal/site/ASCO.
- Michaelson MD, Lee H, Kaufman DS, Kantoff PW, Finkelstein J, Smith MR. Annual zoledronic acid to prevent gonadotropin-releasing hormone agonist-induced bone loss in men with prostate cancer: A randomized placebo-controlled trial. J Clin Oncol 2006; 24 (18S): 4515. Available at: www.asco.org/portal/site/ASCO.
- Strauss GM, Herndon II JE, Maddaus MA, et al. Adjuvant chemotherapy in stage IB non-small cell lung cancer (NSCLC): Update of Cancer and Leukemia Group B (CALBG) protocol 9633. J Clin Oncol 2006; 24 (18S): 7007. Available at: www.asco.org/portal/site/ASCO.
- Pignon JP, Tribodet H, Scagliotti GV, Douillard JY, Shepherd FA, Stephens RJ, Le Chevalier T on behalf of the LACE Collaborative Group. Lung cancer Adjuvant Cisplatin Evaluation (LACE): A pooled analysis of five randomized clinical trials including 4,584 patients. J Clin Oncol 2006; 24 (18S): 7008. Available at: www.asco.org/portal/site/ASCO.
- Cappuzzo F, Toschi L, Trisolini R, et al. Clinical and biological effects of gefitinib in EGFR FISH positive/phospho-akt positive or never smoker non-small cell lung cancer (NSCLC): Preliminary results of the ONCOBELL trial. J Clin Oncol 2006; 24 (18S) Abstract. Available at: www.asco.org/portal/site/ASCO.
- Soria J, Haddad V, Olausson KA, et al. Immunohistochemical staining of the Excision Repair Cross-Complementing 1 (ERCC1) protein as predictor for benefit of adjuvant chemotherapy (CT) in the International Lung Cancer Trial (IALT). J Clin Oncol 2006; 24 (18S) Abstract. Available at: www.asco.org/portal/site/ASCO.
- Fuchs C, Marshall J, Mitchell E, et al. A randomized trial of first-line irinotecan/fluoropyrimidine combinations with or without celecoxib in metastatic colorectal cancer (BICC-C). J Clin Oncol 2006; 24 (18S) Abstract. Available at: www.asco.org/portal/site/ASCO.
- Hochster HS, Hart LL, Ramanathan RK, Hainsworth JD, Hedrick EE, Childs BH. Safety and efficacy of oxaliplatin/fluoropyrimidine regimens with or without bevacizumab as first-line treatment of metastatic colorectal cancer (mCRC): Final analysis of the TREE-Study. J Clin Oncol 2006; 24 (18S) Abstract. Available at: www.asco.org/portal/site/ASCO.
- Cassidy J, Bjarnason GA, Hickish T, et al. Randomized double blind (DB) placebo (Plcb) controlled phase III study assessing the efficacy of xaliproden (X) in reducing the cumulative peripheral sensory neuropathy (PSN) induced by the oxaliplatin (Ox) and 5-FU/LV combination (FOLFOX4) in first-line treatment of patients (pts) with metastatic colorectal cancer (MCR). J Clin Oncol 2006; 24 (18S) Abstract. Available at: www.asco.org/portal/site/ASCO.
- Tournigand C, Cervantes A, Figuer A, et al. OPTIMOX1: A Randomized Study of FOLFOX4 or FOLFOX7 With Oxaliplatin in a Stop-and-Go Fashion in Advanced Colorectal Cancer—A GERCOR Study. J Clin Oncol 2006; 20: 394-400.
- Labianca R, Floriani I, Cortesi E, et al. Alternating versus continuous "FOLFIRI" in advanced colorectal cancer (ACC): A randomized "GISCAD" trial. J Clin Oncol 2006; 24 (18S) Abstract. Available at: www.asco.org/portal/site/ASCO.
- Quirke P, Sebag-Montefiore D, Steele R, et al. Local recurrence after rectal cancer resection is strongly related to the plane of surgical dissection and is further reduced by pre-operative short course radiotherapy. Preliminary results of the Medical Research Council (MRC) CR07 trial. J Clin Oncol 2006; 24 (18S) Abstract. Available at: www.asco.org/portal/site/ASCO.
- Regine WF, Winter KW, Abrams R, et al. RTOG 9704 a phase III study of adjuvant pre and post chemoradiation (CRT) 5-FU vs. gemcitabine

- bine (G) for resected pancreatic adenocarcinoma. *J Clin Oncol* 2006; 24 (18S) Abstract. Available at: www.asco.org/portal/site/ASCO.
25. Phase III Randomized Adjuvant Trial of Gemcitabine vs. Fluorouracil nad Leucovorin Calcium vs. Observation in Patients with Completely Resected Pancreatic Cancer. National Cancer Institute.
 26. Louvet C, Labianca R, Hammel G, et al. Gemcitabine in combination with oxaliplatin with gemcitabine alone in locally advanced or metastatic pancreatic cancer: results of a GERCOP and GISCAD phase III trial. *J Clin Oncol* 2006; 24 (18S) Abstract. Available at: www.asco.org/portal/site/ASCO.
 27. Poplin E, Levy DE, Berlin J, Rothenberg M, Cella D, Mitchell E, Alberts S, Benson A. Phase III trial of gemcitabine (30-minute infusion) versus gemcitabine (fixed-dose-rate infusion (FDR)) versus gemcitabine + oxaliplatin (GEMOX) in patients with advanced pancreatic cancer (E6201). *J Clin Oncol* 2006; 24 (18S) Abstract. Available at: www.asco.org/portal/site/ASCO.
 28. Moore MJ, Goldstein D, Hamm J, et al. Erlotinib Plus Gemcitabine Compared With Gemcitabine Alone in Patients With Advanced Pancreatic Cancer: A Phase III Trial of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J Clin Onc* 2007; 20: 1960-66.
 29. Phase III trial of gemcitabine + Bevacizumab in Advanced Pancreatic Cancer: CALGB 80303. National Cancer Institute.
 30. Bookman MA. GOG0182-ICON5: 5-arm phase III randomized trial of paclitaxel (P) and carboplatin (C) vs combinations with gemcitabine (G), PEG-liposomal doxorubicin (D), or topotecan (T) in patients (pts) with advanced-stage epithelial ovarian (EOC) or primary peritoneal (PPC) carcinoma. *J Clin Oncol* 2006; 24 (18S) Abstract. Available at: www.asco.org/portal/site/ASCO.
 31. Wenzel LB, Huang HQ, Armstrong DK, Wlaker JL, Cella D. Baseline quality of life (QOL) as a predictor of tolerance to intraperitoneal (IP) chemotherapy for advanced epithelial ovarian cancer (EOC): A Gynecologic Oncology Group (GOG) study. *J Clin Oncol* 2006; 24 (18S) Abstract. Available at: www.asco.org/portal/site/ASCO.
 32. Cannistra SA, Matulonis U, Penson R, et al. Bevacizumab in patients with advanced platinum – resistant ovarian cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24 (18S) Abstract. Available at: www.asco.org/portal/site/ASCO.
 33. Wolfson AH, Brady MF, Mannel RS, Lee Y, Futoran RJ, Cohn D, Ioffe OB, Rocereto TF. A Gynecologic Oncology Group randomized trial of whole abdominal irradiation (WA) vs cisplatin-ifosfamide-mesna (CIM) in optimally debulked stage I-IV carcinosarcoma (CS) of the uterus. *J Clin Oncol* 2006; 24 (18S) Abstract. Available at: www.asco.org/portal/site/ASCO.
 34. Walker JL. A Phase III Randomized Clinical Trial of Laparoscopic Pelvic and Para-Aortic Node Sampling with VH/BSO vs. Open Laparotomy with Pelvic and Para-Aortic Node Sampling with AH/BSO in Endometrial Adenocarcinoma and Uterine Sarcoma, Clinical Stage I, IIA, Grade I, II, III. SGO 2006.
 35. Harper DM, Franco EL, Wheeler CM, et al. Sustained efficacy up to 4.5 years of a bivalent L1 virus-like particle vaccine against human papillomavirus types 16 and 18: follow-up from a randomised control trial. *Lancet* 2006; 367: 1247-55.

Adres do korespondencji

lek. **Sebastian Ochenduszeko**
prof. dr hab. med. **Janusz Pawłęga**
Klinika Onkologii
Szpital Uniwersytecki w Krakowie
ul. Śniadeckich 10
31-531 Kraków
e-mail: oche@poczta.onet.pl