

Adjuvant clodronate treatment does not reduce the frequency of skeletal metastases in node-positive breast cancer patients: 5-year results of randomized controlled trial

Saarto T, Blomqvist C, Virkkunen P i wsp.
J Clin Oncol 2001; 19: 10-17

Cel pracy. Bisfosfoniany skutecznie zmniejszają rozwój przerzutów kostnych u chorych z rakiem piersi. Celem niniejszego badania było określenie, czy zastosowanie uzupełniającego leczenia kłodronianem może zapobiegać powstawaniu przerzutów do kości u chorych na pierwotnego raka piersi.

Chorzy i metody. W latach 1990-1993, 299 kobiet, z rozpoznaniem pierwotnym rakiem piersi i zajętej węzłami chłonnyymi, zostało losowo przydzielonych do leczenia kłodronianem (149) oraz do grupy kontrolnej (150). Kłodronian stosowano doustnie w dawce dziennej 1600 mg przez trzy lata. Wszystkie chore otrzymywały leczenie uzupełniające. U chorych przed menopauzą stosowano 6 cykli chemioterapii wg schematu CMF. Chore po menopauzie przyjmowały antyestrogeny (losowy przydział do tamoksyfenu 20 mg lub toremifenu 60 mg dziennie przez trzy lata). Siedemnaście chorych wyłączono z analizy z powodu odstępstw od protokołu badania. Końcowa liczba chorych, objętych analizą, wynosiła 282. Przeprowadzono również analizę zgodnie z zasadą „intencji leczenia” dla wszystkich głównych celów badania. Czas obserwacji dla całej grupy chorych wyniósł pięć lat.

Wyniki. Przerzuty do kości ujawniły się z podobną częstością w grupie leczonej kłodronianem i w grupie kontrolnej: 29 chorych (21%) vs 24 chore (17%, $p=0,27$). Udział niepowodzeń pozaszkieletowych był znacząco częstszy w grupie leczonej kłodronianem w porównaniu do grupy kontrolnej: 60 chorych (43%) vs 36 chorych (25%, $p=0,0007$). Całkowity czas przeżycia (ang. *overall survival*, OS) i czas przeżycia wolnego od choroby (ang. *disease-free survival*, DFS) były również znacząco niższe dla chorych leczonych kłodronianem w stosunku do grupy kontrolnej (odpowiednio OS, 70% vs 83%, $p=0,009$; DSF, 56% vs 71%, $p=0,007$). W analizie wieloczynnikowej stosowanie kłodronianu było związane ze znaczącym skróceniem czasu przeżycia wolnego od choroby (DFS, $p=0,009$).

Wnioski. Uzupełniające leczenie kłodronianem nie zapobiega powstawaniu przerzutów do kości u chorych na raka piersi z przerzutami do węzłów chłonnych. Jednocześnie kłodronian wydaje się mieć negatywny wpływ na czas przeżycia wolnego od choroby w wyniku zwiększenia ryzyka przerzutów pozaszkieletowych.

Adjuvant intraperitoneal 5-Fluorouracil in high-risk colon cancer A multicenter phase III trial

Vaillant JC, Nordlinger B, Deuffic S i wsp.
Ann Surg 2000; 231: 449-456

Cel e. Ocena wyników randomizowanego, prospektywnego, wielośrodkowego badania, oceniającego uzupełniające leczenie dootrzewnowe z zastosowaniem 5-fluorouracylu (5-FU), stosowanego przez 6 dni po usunięciu guza okrężnicy w stopniu zaawansowania II i III.

Tło. Systemowe leczenie chemiczne, stosowane przez 6 miesięcy, poprawia czas przeżycia chorych na raka okrężnicy w III stopniu zaawansowania. Chemioterapia dootrzewnowa teoretycznie pozwala uzyskać efekt cytostaticzny w odniesieniu do zmian nowotworowych umiejscowionych w otrzewnej i w wątrobie.

Metody. Po zabiegu usunięcia guza 267 chorych losowo przydzielono do jednej z dwóch grup. Chorzy w grupie 1 ($n=133$) po zabiegu operacyjnym otrzymali 5-FU dootrzewnowo (0,6 g/m²/dzień) przez 6 dni (dzień 4 do 10). Chorzy ci otrzymywali również dożylnie 5-FU (1g) podczas zabiegu operacyjnego. Chorzy w grupie 2 otrzymali wyłącznie leczenie operacyjne ($n=134$).

Wyniki. W grupie 1, 103 chorych otrzymało pełną dawkę leków, 18 otrzymało dawkę częściową z powodu problemów technicznych lub złej tolerancji, a 12 chorych nie otrzymało chemioterapii. Udział powikłań i zgonów okołoperacyjnych był podobny w obu grupach. Tolerancja leczenia była doskonała lub dobra u 97%, a mierna u 3% chorych. Po obserwacji o medianie 58 miesięcy, pięcioletnie prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego wynosiło 74% w grupie 1 i 69% w grupie 2. Prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od choroby wynosiło odpowiednio 68% i 62%. Krzywe przeżycia były identyczne przez pierwsze trzy lata, a następnie zaczęły się rozchodzić. W grupie otrzymującej pełne leczenie, pięcioletnie czasy wolne od nawrotu poprawiły się w grupie chorych w II stopniu zaawansowania, ale pozostały niezmiennione u chorych w III stopniu zaawansowania nowotworu.

Wnioski. Chemioterapia dootrzewnowa z zastosowaniem 5-FU bezpośrednio po zabiegu operacyjnym była dobrze tolerowana, ale nie pozwoliła znacząco zmniejszyć ryzyka zgonu. Pozwoliła ona jednak zmniejszyć ryzyko wznów miejscowych w II stopniu zaawansowania nowotworu. Wyniki te mogą sugerować konieczność jej skojarzenia z chemioterapią systemową w celu zmniejszenia liczby wznów miejscowych i odległych.

Bone-targeted therapy for advanced androgen-independent carcinoma of the prostate: a randomised phase II trial

Tu SM, Millikan RE, Mengitsu B i wsp.

Lancet 2001; 357: 336-341

Tłó. W przebiegu raka gruczołu krokowego dochodzi często do powstawania osteoblastycznych przerzutów do kości. Fakt ten był przesłanką do przeprowadzenia badania, oceniającego skuteczność terapii konsolidującej ukierunkowanej na kości, u chorych na raka gruczołu krokowego, nie odpowiadającego na leczenie antyandrogenowe.

Metody. 103 chorych otrzymało chemioterapię indukcyjną, polegającą na podawaniu ketokonazolu z doksorubicyną na zmianę z estramustyną z winblastyną. Po dwóch lub trzech cyklach chemioterapii indukcyjnej 72 chorych, u których obserwowano stabilizację lub odpowiedź, przydzielono losowo do leczenia doksorubicyną lub doksorubicyną ze strontem 89 (89Sr). Leki podawano raz w tygodniu przez 6 tygodni.

Wyniki. U 62 spośród 103 chorych (60%, 95% przedział ufności; 50-70%) obserwowano trwające 8 tygodni lub dłużej obniżenie poziomu PSA o 50% lub więcej, w tym u 43 chorych (42%, 32-52%) poziom PSA obniżył się o 80% i więcej. U 49 chorych (52%), którzy zgłaszali dolegliwości bólowe przed rozpoczęciem leczenia, obserwowano całkowite ich ustąpienie. Obserwację prowadzono do zgonu pierwszych 67 chorych. Oszacowana mediana czasu przeżycia dla wszystkich 103 chorych wyniosła 17,5 miesiąca (od 0,5 do 37,7). W grupie 36 chorych, którzy otrzymali doksorubicynę w połączeniu ze strontem 89, mediana czasu przeżycia wyniosła 27,7 miesiąca (od 4,9 do 37,7), a w grupie leczonej wyłącznie doksorubicyną 16,8 miesiąca (od 4,4 do 34,2) ($p=0,0014$). Współczynnik ryzyka wyniósł 2,76 (95% przedział ufności, 1,44 do 5,29).

Wnioski. Ukierunkowane na kości leczenie konsolidujące, złożone z doksorubicyny i strontu-89, podawane, raz w tygodniu przez sześć tygodni, chorym na zaawansowanego raka gruczołu krokowego, opornego na terapię antyandrogenową, którzy po chemioterapii indukcyjnej uzyskali stabilizację lub odpowiedź, wydłuża całkowity czas przeżycia.

Prognosis and treatment of patients with breast tumors of one centimeter or less and negative axillary lymph nodes

Fisher B, Dignam J, Tan-Chiu E i wsp.

J Natl Cancer Inst 2001; 93: 112-120

Tłó. Aby uzyskać dane dotyczące rokowania i optymalnego leczenia chorych na raka piersi z guzem o średnicy nie przekraczającej 1 cm, bez zajęcia pachowych węzłów chłonnych i z receptorem estrogenowym dodatnim lub ujemnym, przeprowadzono analizę danych, uzyskanych w pięciu badaniach randomizowanych, prowadzonych w ramach National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project.

Metody. Analizą objęto 235 chorych z ujemnym i 1024 chore z dodatnim receptorem estrogenowym. Chore z ujemnym receptorem estrogenowym były operowane, a następnie niektóre z nich otrzymywały chemioterapię. Chore z receptorem dodatnim leczone były chirurgicznie, chirurgicznie i hormonalnie z zastosowaniem tamoksyfenu lub chirurgicznie, hormonalnie i chemicznie. Ocenił się czas przeżycia wolnego od nawrotu, czas przeżycia wolnego od objawów choroby i całkowity czas przeżycia. Wynik uznawano za statystycznie znamienne, jeśli wartość p wynosiła mniej niż 0,05; wszystkie zastosowane testy statystyczne były obustronne.

Wyniki: Odsetek ośmioletnich przeżyć wolnych od nawrotu choroby w grupie kobiet z ujemnym receptorem estrogenowym, leczonych wyłącznie chirurgicznie lub w połączeniu z chemioterapią, wyniósł odpowiednio 81% i 90% ($p=0,06$). Całkowity czas przeżycia był podobny w obydwu grupach (93% i 90%, $p=0,65$). W grupie chorych z dodatnim receptorem estrogenowym 8-letni czas przeżycia wolnego od wznowy wyniósł 86% wśród chorych leczonych wyłącznie chirurgicznie, 93% gdy stosowano tamoksyfen ($p=0,01$) oraz 95% po zastosowaniu chirurgii, hormonoterapii i chemioterapii ($p=0,07$, w porównaniu z grupą otrzymującą tamoksyfen). Czasy przeżycia całkowitego wyniosły odpowiednio 90%, 92% ($p=0,41$) i 97%. Różnica pomiędzy grupą leczoną tamoksyfenem, a grupą otrzymującą tamoksyfen i chemioterapię była znamienna statystycznie ($p=0,01$). Niezależnie od stanu receptorów umieralność w obu grupach wyniosła 8%; połowa zgonów związana była z rakiem piersi. Określono czynniki wpływające na ryzyko wystąpienia nawrotu choroby w obu grupach. Ryzyko wystąpienia wznowy było większe u chorych z guzem o średnicy 1 cm, w porównaniu z chorymi, u których wymiar guza nie przekraczał 1 cm, u chorych poniżej 49 roku życia oraz u chorych z rozpoznaniem histopatologicznym inwazyjnego raka przewodowego lub zrazikowego w porównaniu z innymi typami histologicznymi.

Wnioski. U chorych na raka piersi po zabiegu operacyjnym, u których wymiar guza wynosi 1 cm lub mniej, bez zajęcia pachowych węzłów chłonnych i z receptorem estrogenowym dodatnim lub ujemnym, powinno się rozważyć zastosowanie chemioterapii i/lub tamoksyfenu.

Cardiovascular effects of tamoxifen in women with and without heart disease: Breast Cancer Prevention Trial

Reis SE, Costantino JP, Wickerham DL i wsp.

J Natl Cancer Inst 2001; 93: 16-21

Tłó. Ogólny efekt tamoksyfenu, stosowanego profilaktycznie, obejmuje zmniejszenie ryzyka raka piersi oraz zmianę ryzyka zachorowania na choroby układu krążenia. W niedawno prowadzonym badaniu klinicznym stwierdzono, że hormonoterapia estrogenowo-progesteronowa, stosowana u kobiet po menopauzie obciążonych chorobą wieńcową, prowadzi do zwiększonego ryzyka

wczesnego wystąpienia incydentu krążeniowego. Nieznane są różnice w działaniu tamoksyfenu na układ krążenia kobiet nieobciążonych i obciążonych chorobą wieńcową. Prezentowane badanie, prowadzone przez The National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Breast Cancer Prevention Trial, jako jedyne dostarczyło danych, dotyczących wpływu tamoksyfenu na układ krążenia kobiet, obciążonych chorobą wieńcową oraz kobiet pozbawionych obciążeń kardiologicznych.

Metody. 13388 kobiet o podwyższonym ryzyku zachorowania na raka piersi przydzielono losowo do jednego z dwóch ramion badania: tamoksyfenu w dawce 20 mg/dobę lub placebo. Obserwację układu krążenia udało się przeprowadzić u 13194 kobiet, spośród których 1048 miało objawową chorobę wieńcową. Analizowano zawały serca, zgony na skutek zawału serca, niestabilną dusznicę bolesną oraz ostrą dusznicę bolesną (mediana okresu obserwacji wynosiła 49 miesięcy). Wszystkie zastosowane testy statystyczne były obustronne.

Wyniki. Nie stwierdzono statystycznie znamiennych różnic w częstości występowania incydentów krążeniowych pomiędzy grupami otrzymującymi tamoksyfen i placebo, niezależnie od stwierdzanego uprzednio obciążenia chorobą wieńcową. Wśród kobiet nie obciążonych chorobą wieńcową (6074 otrzymywały tamoksyfen, 6072 placebo), dla kobiet przyjmujących tamoksyfen współczynniki ryzyka (95% przedział ufności) wyniosły: 1,75 (0,44-8,13) dla wystąpienia zawału serca zakończonego zgonem; 1,11 (0,55 do 2,28) dla zawału serca; 0,69 (0,29-1,57) dla niestabilnej duszniczki bolesnej i 0,83 (0,32-2,10) dla ostrej duszniczki bolesnej. Wśród kobiet obciążonych chorobą wieńcową (516 otrzymywały tamoksyfen, 532 placebo), współczynniki ryzyka (95% przedział ufności) w grupie przyjmującej tamoksyfen wyniosły: 0,00 (0-1,58) dla wystąpienia zawału serca zakończonego zgonem; 1,25 (0,32-5,18) dla zawału serca; 2,26 (0,87-6,55) dla niestabilnej duszniczki bolesnej i 1,39 (0,23 do 9,47) dla ostrej duszniczki bolesnej. Nie ma dowodów, które wskazywałyby, że stwierdzony brak związku pomiędzy przyjmowaniem tamoksyfenu a występowaniem incydentów krążeniowych spowodowany jest równoważeniem początkowo występującego wzrostu ryzyka przez późniejszy jego spadek.

Wnioski. Tamoksyfen stosowany w profilaktyce raka piersi pozbawiony jest zarówno korzystnego, jak i niekorzystnego działania na układ krążenia stosujących go kobiet, niezależnie od obciążenia chorobą wieńcową.

Comparison of fluorouracil with additional levamisole, higher-dose folinic acid, or both, as adjuvant chemotherapy for colorectal cancer: a randomized trial

QUASAR Collaborative Group
Lancet 2000; 355: 1588-96

Tłó. W uzupełniającej chemioterapii raka jelita grubego standardowo stosuje się fluorouracyl z kwasem folino-

wym lub lewamisolem. Aby stwierdzić, czy stosowanie wysokich dawek kwasu folinowego lub dodanie lewamisolu do fluorouracylu i kwasu folinowego poprawia czas przeżycia chorych, przeprowadzono duże badanie randomizowane QUASAR (typu „dwa na dwa”).

Metody. Chorych na raka jelita grubego, po radykalnym zabiegu operacyjnym, przydzielano w sposób losowy do leczenia: fluorouracylem (370 mg/m²) i kwasem folinowym w dawce 175 mg lub 25 mg oraz lewamisolem lub placebo. Fluorouracyl i kwas folinowy chorzy otrzymywali w postaci sześciu pięciodniowych cykli, powtarzanych co cztery tygodnie lub raz w tygodniu przez trzydzieści tygodni. Lewamizol (50 mg) lub placebo podawano trzy razy dziennie przez trzy dni, leczenie powtarzano co dwa tygodnie do 12 cykli. Oceniano zgony z jakiegokolwiek przyczyny. Analizę przeprowadzono zgodnie z zasadą intencji leczenia.

Wyniki. W latach 1994-1997 do badania włączono 4927 chorych. U 1776 chorych wystąpiła wznowa, 1576 zmarło. Czas przeżycia był podobny w grupie otrzymującej kwas folinowy w dawce wysokiej i standardowej (70,1% vs 71,0% po trzech latach; $p=0,43$), podobny był także odsetek wznów obserwowanych w obu grupach w czasie trzyletniej obserwacji (36,0% vs 35,8%). Odsetek przeżyć był niższy w grupie leczonej lewamisolem niż w grupie otrzymującej placebo (64,4% vs 71,5% po trzech latach; $p=0,06$). W grupie leczonej lewamisolem obserwowano również więcej wznów (37,0% vs 34,9% po trzech latach; $p=0,16$).

Wnioski. Włączenie lewamisolu do schematów leczenia raka jelita grubego nie wydłuża czasu do wystąpienia wznowy, ani nie poprawia czasu przeżycia. Stosowanie wysokich dawek kwasu folinowego nie przyniosło żadnych korzyści w stosunku do dawek standardowych. Badania porównujące chemioterapię z obserwacją pozwolą odpowiedzieć na pytanie, czy cztery opisywane sposoby leczenia są równie skuteczne, czy też równie nieskuteczne.

Prognostic and predictive significance of ErbB-2 breast tumor levels measured by enzyme immunoassay

Eppenberger-Castori S, Kueng W, Benz C i wsp.
J Clin Oncol 2001; 19: 645-656

Cel pracy. Retrospektywna ocena prognostycznej i predykcyjnej wartości ekspresji receptora ErbB-2, występującego w guzach piersi, określanego metodą immunoenzymatyczną (ang. *enzyme immunoassay*, EIA), porównawcza ocena występowania receptora ErbB-2 za pomocą metody immunoenzymatycznej i immunohistochemicznej (IHC) oraz określenie korelacji pomiędzy ekspresją receptora, a poziomem fosforylowanego (Y1248-P) białka ErbB-2, jako wskaźnika aktywności kinazy tyrozynowej.

Materiał i metody. Ilościową ocenę immunoenzymatyczną receptora ErbB-2 przeprowadzono, wykorzystując ekstrakty błonowe, uzyskane z 3.208 dobrze scharakteryzowanych raków piersi. Dane dotyczące całkowite-

go czasu przeżycia, czasu przeżycia wolnego od choroby, czasu przeżycia wolnego od nawrotu odległego oraz czasu przeżycia wolnego od nawrotu miejscowo-regionalnego były dostępne dla 1.123 chorych. Ocenę badaniem immunohistochemicznym (HerceptTest, DAKO, Glostrup, Dania) przeprowadzono z wykorzystaniem skrawków parafinowych z przyległych fragmentów guza od 151 chorych. Czynnościowej oceny receptora dokonano za pomocą przeciwciała swoistego przeciwko fosforylowanej formie receptora (Y1248-P), wykorzystując 230 fragmentów guza.

Wyniki. Poziom białka ErbB-2 w komórkach nowotworowych był wyższy niż w tkankach zdrowych i charakteryzował się rozkładem dwuszczytowym. Pozwoliło to wyróżnić grupę 12% nowotworów z nadekspresją białka i o odmiennej charakterystyce. Wartość progowa ekspresji ErbB-2, odróżniająca oba szczyty, pozwalała jednocześnie wyróżnić nowotwory o obniżonej zawartości receptorów estrogenowych i progesteronowych, wysokiej zawartości ErbB-2, ocenionej metodą immunohistochemiczną i znamienne wyższym poziomem fosforylowanego białka ErbB-2 (Y1248-P). W analizie wieloczynnikowej, ekspresja receptora ErbB-2, oceniona metodą EIA, wpłynęła ujemnie na prawdopodobieństwo całkowitego czasu przeżycia, niezależnie od stosowania tamoksyfenu lub cyklofosfamidu, metotreksatu i 5-fluorouracylu w leczeniu uzupełniającym.

Wniosek. Ocena ekspresji receptora ErbB-2 metodą immunoenzymatyczną jest testem wartościowym klinicznie i może być alternatywną metodą wobec badania immunohistochemicznego. Metoda immunoenzymatyczna umożliwia ocenę fosforylacji receptora ErbB-2, która może być istotnym predykcyjnym wskaźnikiem czynnościowym receptora.

Benefit of a high-dose epirubicin regimen in adjuvant chemotherapy for node-positive breast cancer patients with poor prognostic factors: 5-year follow-up results of French adjuvant study group 05 randomized trial

French Adjuvant Study Group
J Clin Oncol 2001; 19: 602-611

Cel pracy. Ocena wpływu dawki epirubicyny w leczeniu chorych na operacyjnego raka piersi z zajęciem węzłów chłonnych i niekorzystnymi czynnikami rokowniczymi. **Materiał i metody.** Pomiędzy kwietniem 1990 r. a lipcem 1993 r., 565 chorych na pierwotnie operacyjnego raka piersi, z niekorzystnymi cechami rokowniczymi (przerzuty do więcej niż trzech pachowych węzłów chłonnych lub od 1 do 3 pachowych węzłów chłonnych i przynajmniej II stopień zróżnicowania w skali Scarffa Blooma Richardsona oraz brak receptorów estrogenowych/progesteronowych) zostało losowo przydzielonych, po zabiegu operacyjnym, do uzupełniającego leczenia za pomocą

dwóch schematów FEC, różniących się dawką epirubicyny. Chore w pierwszej grupie otrzymały sześć cykli chemioterapii, z wykorzystaniem 5-fluorouracylu (500 mg/m²), epirubicyny (50 mg/m²) i cyklofosfamidu (500 mg/m²) co 21 dni (FEC50), natomiast chore w drugiej grupie otrzymały te same dawki leków z wyjątkiem epirubicyny, którą zastosowano w dawce 100 mg/m² (FEC 100). Chore w okresie pomenopauzalnym otrzymywały tamoksyfen 30 mg/d przez 3 lata od początku chemioterapii. W obu grupach napromienianie stosowano po zakończeniu chemioterapii.

Wyniki. Mediana okresu obserwacji wynosiła 67 miesięcy. Pięcioletnie prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od choroby wynosiło 54,8% w grupie FEC50 i 66,3% w grupie FEC100 (p=0,03). Pięcioletnie prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego wynosiło odpowiednio 65,3% i 77,4% (p=0,007). Średnia względna intensywność dawki była podobna w obu grupach (odpowiednio 90,3% i 86,1%). Neutropenia i niedokrwistość zdarzały się znamienne częściej w grupie FEC100 (p<10⁻³). Dzieciwiec powikłań infekcyjnych stopnia III wystąpiło wyłącznie w grupie FEC100, u żadnej z chorych nie doszło do zgonu z powodu tego powodu. Zaobserwowano 3 przypadki wczesnych powikłań ze strony serca (jeden w grupie FEC50 i dwa w grupie FEC100); u 10 chorych doszło do zaburzeń pracy serca w okresie późniejszym (6 w grupie FEC 50 i 4 w grupie FEC 100). Zanotowano 2 przypadki wtórnej ostrej białaczki (ostra białaczka limfoblastyczna w grupie FEC50 i ostra białaczka szpikowa w grupie FEC100).

Wniosek. Po pięcioletnim okresie obserwacji stwierdzono korzystny wpływ wyższej dawki epirubicyny na czas przeżycia całkowitego i czas przeżycia wolnego od choroby. Prawdopodobieństwo przeżycia w grupie chorych na raka piersi z niekorzystnymi czynnikami rokowniczymi było wysokie.

Molecular quantification and mapping of lymph-node micrometastases in cervical cancer

Trappen POV, Gyselman VG, Lowe DG i wsp.
Lancet 2001; 357: 15-20

Tło. U znaczącej grupy chorych, bez cech histopatologicznego zajęcia węzłów chłonnych, dochodzi do wznowy procesu nowotworowego. Badanie reakcją odwrotnej transkryptazy PCR (ang. *Reverse-transcriptase*, RT-PCR) jest bardzo czułą metodą wykrywania mikroprzerzuów do węzłów chłonnych, ale dotychczas nie wyznaczono dokładnych warunków ilościowych do jej interpretacji.

Metody. Przeanalizowano pierwotne guzy oraz 156 węzłów chłonnych pobranych od 32 chorych na raka szyjki macicy (w stopniach zaawansowania IA2, IB1 i IB2) oraz 32 węzły chłonne od dziewięciu chorych bez schorzeń nowotworowych. Do określenia liczby kopii genu markera nabłonkowego cytokeratyny 19, zastosowano ilościowe badanie RT-PCR. Sekwencje początkowe

oraz sondy molekularne zostały tak zaprojektowane, aby nie powielać dwóch innych pseudogenów cytokeratyny 19.

Obserwacje. We wszystkich fragmentach guza i sześciu histopatologicznie zajętych węzłach chłonnych stwierdzono ponad 10^6 kopii mRNA cytokeratyny 19 na $1 \mu\text{g}$ całkowitego RNA. Ekspresja cytokeratyny 19 (do poziomu $1,1 \times 10^5$ kopii na $1 \mu\text{g}$ RNA) została wykryta w 66 (44%) spośród 150 histopatologicznie wolnych węzłów chłonnych, pochodzących od 16 spośród 32 chorych z rozpoznaniem rakiem szyjki macicy. U 15 spośród tych 16 chorych, ze stwierdzonymi mikroprzerzutami, zaobserwowano największy poziom transkrypcji cytokeratyny 19 w pierwszej stacji spływu węzłowego (3 węzły zasłonne, 6 biodrowych wewnętrznych i 6 biodrowych zewnętrznych). Transkrypcja niskiego stopnia cytokeratyny 19 została stwierdzona w jednym węzle spośród 32 pobranych od 9 chorych ze schorzeniami nienowotworowymi. Mediana liczby kopii genu cytokeratyny 19 była znacznie wyższa ($>10^6$ kopii) u chorych z niekorzystnymi cechami prognostycznymi.

Interpretacja. Wyniki sugerują, że około 50% wczesnych nowotworów szyjki macicy rozsiewa komórki nowotworowe do węzłów chłonnych miednicy. Stopień ekspresji cytokeratyny 19 wykazywał korelację z cechami klinicznymi i patologicznymi. Konieczne są dalsze badania celem określenia klinicznego znaczenia mikroprzerzutów, stwierdzanych metodami molekularnymi.

73.6 Gy and beyond: hyperfractionated, accelerated radiotherapy for non-small-cell lung cancer

Maguire PD, Marks LB, Sibley GS i wsp.
J Clin Oncol 2001; 19: 705-711

Cel pracy. Ocena wyników leczenia chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca (NSCLC) za pomocą napromieniania w wysokiej dawce, stosowanego dwa razy dziennie.

Chorzy i metody. W latach 1991-1998, 94 chorych na nieoperacyjnego niedrobnokomórkowego raka płuca leczono za pomocą napromieniania w dawce 73,6 Gy lub wyższej, z zastosowaniem przyspieszonego frakcjonowania. Spośród wszystkich chorych, 50 osób otrzymywało napromienianie w ramach badania klinicznego II fazy (grupa P), natomiast 44 chorych otrzymało podobne leczenie poza protokołem badania (grupa NP). Planowana dawka w klinicznym obszarze napromieniania wynosiła 45 Gy (dwa razy dziennie po 1,25 Gy, z odstępem co najmniej 6 godzin pomiędzy frakcjami), natomiast w obszarze guza – od 73,6 do 80 Gy (dwa razy dziennie po 1,6 Gy techniką jednoczasowego dodatku przez okres 4,5-5 tygodni). Czas przeżycia całkowitego (OS) oraz czas przeżycia wolnego od nawrotu miejscowego (LRFS) obliczono za pomocą metody Kaplana-Meiera. Mediana okresu obserwacji dla chorych żyjących w grupie P i grupie NP wynosiła odpowiednio 67 i 16 miesięcy.

Wyniki. 97% chorych otrzymało napromienianie w dawce nie mniejszej niż 72 Gy. Mediana czasu przeżycia całkowitego w grupach chorych ze stopniem zaawansowania I/II, IIIA i IIIB wynosiła odpowiednio 34, 13 i 12 miesięcy. Czas przeżycia wolnego od nawrotu miejscowego był znacznie dłuższy u chorych w stopniu zaawansowania T1 (mediana 43 miesiące) w porównaniu z chorymi w stopniu zaawansowania T2-T4 (mediana od 7 do 10 miesięcy, $p=0,01$). Wyniki leczenia były podobne w grupie P i NP. Zaobserwowano wczesne powikłania co najmniej III stopnia, ze strony przełyku (14 chorych, 15%), płuca (3 chorych, 3%, w tym jedno powikłanie V stopnia) i skóry (4 chorych, 4%). Powikłania późne, co najmniej III stopnia oceniono u 86 chorych – dotyczyły one przełyku (3 chorych, 3%), płuca (15 chorych, 17%, w tym 3 powikłania V stopnia), skóry (5 chorych, 6%), serca (2 chorych, 2%) i nerwów (1 chory, 1%).

Wniosek. W wyniku zastosowanej metody leczenia uzyskano korzystne wyniki, mierzone czasem przeżycia, zwłaszcza u chorych z guzem w stopniu zaawansowania T1. Wczesne powikłania wydają się bardziej nasilone niż u chorych leczonych konwencjonalnie, u większości chorych doszło jednak do ich ustąpienia. Powikłania późne ze strony płuc wystąpiły u 17% chorych. Ze względu na obserwowane nadal nawroty miejscowe, obecnie stosujemy dawki napromieniania nie niższe niż 86 Gy.

Transplantation of bone marrow as compared with peripheral-blood cells from HLA-identical relatives in patients with hematologic cancers

Bensinger WI, Martin PJ, Storer B i wsp.
N Engl J Med 2001; 344: 175-81

Tło. U biorców przeszczepów allogenicznych komórek krwiotwórczych, macierzyste komórki krwi obwodowej, mobilizowane filgastrimem (rekombinowanym czynnikiem stymulującym wzrost kolonii granulocytów), przyjmują się łatwiej niż szpik kostny. Jednakże dotychczas nie przeprowadzono żadnego badania randomizowanego, porównującego czas przeżycia, czas przeżycia wolnego od choroby oraz odsetek ostrych i przewlekłych reakcji typu „przeszczep przeciw gospodarzowi”, w zależności od zastosowanej metody leczenia.

Metody. Od marca 1996 r. do lipca 1999 r. 172 chorych na nowotwory hematologiczne, po leczeniu wysokimi dawkami cytostatyków z lub bez radioterapii, przydzielono losowo do leczenia, z zastosowaniem identycznych w zakresie HLA komórek macierzystych krwi obwodowej, uzyskanych od dawców spokrewnionych (po stymulacji filgastrimem) lub przeszczepu szpiku kostnego.

Wyniki. Wzrost wartości granulocytów obojętnochłonnych i płytek krwi występował szybciej u chorych, którzy otrzymali komórki krwi obwodowej niż u tych, którzy otrzymali szpik kostny. Skumulowane ryzyko wystąpienia ostrej reakcji „przeszczep przeciw gospodarzowi” stopnia II, III lub IV, w ciągu 100 dni po przeszczepie, wy-

niosło 64% w grupie otrzymującej komórki macierzyste krwi obwodowej i 57% w grupie otrzymującej szpik kostny (współczynnik ryzyka 1,21; 95% przedział ufności, 0,81 do 1,81; $p=0,35$). Skumulowane ryzyko wystąpienia przewlekłej reakcji „przeszczep przeciwko gospodarzowi” wynosiło 46% dla krwi obwodowej i 35% dla szpiku (współczynnik ryzyka 1,16; 95% przedział ufności, 0,71 do 1,90; $p=0,54$). Oszacowane prawdopodobieństwo przeżycia 2 lat wyniosło 66% w grupie otrzymującej komórki macierzyste krwi obwodowej i 54% w grupie otrzymującej szpik kostny (współczynnik ryzyka dla zgonu, 0,62; 95% przedział ufności, 0,38 do 1,02; $p=0,06$). Odsetek przeżyć wolnych od choroby po 2 latach wynosił 65% w grupie otrzymującej komórki macierzyste krwi obwodowej i 45% w grupie otrzymującej szpik kostny (współczynnik ryzyka dla wznowy lub zgonu, 0,60; 95% przedział ufności, 0,38 do 0,95; $p=0,03$).

Wnioski. U chorych na nowotwory hematologiczne, leczonych wysokimi dawkami cytostatyków z lub bez radioterapii, zastosowanie allogenicznych komórek macierzystych krwi obwodowej powoduje szybszy wzrost liczby krwinek niż zastosowanie szpiku kostnego, nie powodując zwiększonego ryzyka wystąpienia reakcji „przeszczep przeciw gospodarzowi”.

Opracowanie:
dr Ewa Szutowicz
dr Krzysztof Konopa
dr Rafał Dziadziuszko