

The effect of group psychosocial support on survival in metastatic breast cancer

Goodwin PJ, Leszcz M, Ennis M i wsp.
N Engl J Med 2001; 345: 1719-1726

Udział w terapii grupowej w ramach grup wsparcia prowadzi do wydłużenia czasu przeżycia chorych na rozlanego raka piersi. Jednak w najnowszych doniesieniach nie wykazano wpływu oddziaływania w sferze psychosocjologicznej na czas przeżycia.

Metody. Do wielośrodkowego, randomizowanego badania włączono 235 chorych na rozlanego raka piersi, których oczekiwany czas przeżycia przekraczał trzy miesiące. Chore randomizowano w stosunku 2:1 do udziału w cotygodniowej terapii grupowej – 158 chorych, lub do grupy nie otrzymującej tego typu wsparcia – 77 chorych. Kobiety otrzymały materiały edukacyjne oraz wszelką niezbędną pomoc zarówno medyczną, jak i psychosocjologiczną. W badaniu oceniano głównie czas przeżycia; psychosocjologiczne funkcjonowanie chorych oceniano na podstawie wypełnianych przez nie kwestionariuszy.

Wyniki. U kobiet uczestniczących w terapii obserwowano zmniejszenie zaburzeń psychosocjologicznych oraz mniej dolegliwości bólowych, w porównaniu do chorych z grupy kontrolnej ($p=0,04$). Wykazano, że chore, u których w badaniu wyjściowym stwierdzano wyższy poziom dystresu, wynosiły z terapii większą korzyść od chorych, u których poziom dystresu był niższy ($p=0,003$ dla zmierzonych porównujących nastroj; $p=0,04$ dla porównania bólu). Terapia psychologiczna nie przedłużała czasu przeżycia (mediana czasu przeżycia 17,9 miesięcy w grupie poddanej terapii i 17,6 miesięcy w grupie kontrolnej); współczynnik ryzyka zgonu wynosił w analizie jednozmiennikowej, 1,06 (95% przedział ufności, 0,78-1,45), a w analizie wielozmiennikowej 1,23 (95% przedział ufności, 0,88-1,72).

Wnioski. Terapia grupowa w ramach grup wsparcia nie prowadzi do wydłużenia czasu przeżycia chorych na rozlanego raka piersi. Poprawia natomiast nastrój oraz odczuwanie bólu, zwłaszcza u chorych, u których stwierdza się wysoki poziom dystresu.

CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma

Coiffier B, Lepage E, Briere J i wsp.
N Engl J Med 2002; 346: 235-242

Typowa chemioterapia u chorych na rozlaną postać chłoniaka B komórkowego składa się z cyklofosfamid, winkrystyny i prednizonu (schemat CHOP). Rituximab, chimeryczne przeciwciało monoklonalne, wykazuje aktywność terapeutyczną u chorych na rozlaną postać chłoniaka B-komórkowego. Przeprowadzono randomizowane badanie kliniczne, w którym porównywano schemat chemioterapii CHOP uzupełniony rituximabem z wyłączną chemioterapią CHOP u chorych w starszym wieku.

Metody. Upřednio nie leczeni chorzy, w wieku od 60 do 80 lat, zostali losowo przydzieleni do podania ośmiu cykli chemioterapii CHOP, co trzy tygodnie (197 chorych) lub do ośmiu cykli CHOP wraz z rituximabem, podawanym w pierwszym dniu każdego cyklu (202 chorych).

Wyniki. Odsetek całkowitych odpowiedzi był znacznie wyższy w grupie leczonej z użyciem rituximabu, w porównaniu do chorych otrzymujących wyłącznie chemioterapię (76% vs 63%, $p=0,005$). Po okresie obserwacji o medianie dwóch lat, czas wolny od wznowy oraz całkowity czas przeżycia były znacznie wyższe u chorych leczonych metodą skojarzoną (odpowiednio $p<0,001$ oraz $p=0,007$). Dodanie rituximabu do standardowej chemioterapii CHOP znacznie zmniejsza ryzyko niepowodzenia leczenia i śmierci; współczynnik ryzyka wynosił odpowiednio 0,58 (95% przedział ufności, 0,44-0,77) oraz 0,64 (0,45-0,89). Zastosowanie leczenia skojarzonego nie powodowało znaczącego wzrostu toksyczności.

Wnioski. Dodanie rituximabu do chemioterapii CHOP zwiększa odsetek całkowitych odpowiedzi oraz przedłuża okres wolny od choroby u chorych na rozlaną postać chłoniaka B komórkowego, w starszym wieku, nie powodując znaczącego wzrostu toksyczności.

Serologic markers of Epstein-Barr infection and nasopharyngeal carcinoma in Taiwanese men

Yin-Chu Chien, Jen-Yang Chen, Mei-Ying Liu i wsp.
N Engl J Med 2001; 345: 1877-1882

Uznaje się, że wirus Epstein-Barr (EBV) może, choć dotychczas tego nie udowodniono, odgrywać rolę w powstawaniu raka nosogardła. W przeprowadzonym badaniu

określano, czy przed rozpoznaniem raka nosogardła stwierdza się obecność przeciwciał przeciw temu wirusowi.

Metody. W latach 1984-1986 do badania włączono 9699 mężczyzn. Pobrano krew celem oznaczenia przeciwciał przeciwko antygenowi otoczkowemu EBV oraz przeciwciał neutralizujących specyficzną dla EBV DNAzę. W czasie 131981 osobo-lat obserwacji stwierdzono w grupie badanej 22 histopatologicznie potwierdzone raki nosogardła. Rozpoznanie postawiono ponad rok po pobraniu próbek krwi oraz potwierdzono przez Narodowy Rejestr Nowotworów na Tajwanie.

Wyniki. Skumulowane ryzyko zachorowania na raka nosogardła na 100.000 osobo-lat obserwacji wynosiło 11,2 dla osób, u których nie wykryto przeciwciał; 45,0 dla osób, u których jeden marker był dodatni i 371,0 w przypadku, gdy stwierdzano obecność obydwu markerów. Po uwzględnieniu wieku i wywiadu rodzinnego w kierunku raka nosogardła, ryzyko względne zachorowania na ten nowotwór wynosiło 32,8 u osób, u których stwierdzano obecność obydwu markerów (95% przedział ufności, 7,3 do 147,2; $p < 0,001$), natomiast 4,0 w przypadku obecności tylko jednego markera (95% przedział ufności, 1,6 do 10,2; $p = 0,003$), w porównaniu z osobami, u których nie stwierdzono obecności przeciwciał. W miarę upływu czasu obserwacji obserwowano coraz większą różnicę w skumulowanej częstości występowania raka nosogardła pomiędzy osobami z obecnością i bez obecności markerów.

Wnioski. Przeciwciała klasy IgA przeciwko antygenowi otoczkowemu EBV oraz przeciwciała neutralizujące specyficzną dla EBV DNAzę są czynnikami ryzyka wystąpienia raka nosogardła.

Irinotecan plus cisplatin compared with etoposide plus cisplatin for extensive small-cell lung cancer

Noda K, Nishiwaki Y, Kawahara M i wsp.

N Engl J Med 2002; 346: 86-91

Hydrochlorek irinotekanu, inhibitor topoizomerazy I, jest skuteczny w leczeniu drobnokomórkowego raka płuca. W badaniu klinicznym drugiej fazy podawano irinotekan z cisplatyną chorym na rozsialego drobnokomórkowego raka płuca, uzyskując wysoki odsetek odpowiedzi na leczenie oraz obiecującą medianę czasu przeżycia.

Metody. Przeprowadzono wieloośrodkowe, randomizowane badanie trzeciej fazy, porównujące leczenie irinotekaniem i cisplatyną z leczeniem etopozydem i cisplatyną, u chorych na rozsialego drobnokomórkowego raka płuca. **Wyniki.** Zaplanowano włączenie do badania 230 chorych. Nabór do badania przerwano, ponieważ analiza danych, przeprowadzona w jego trakcie, wykazała istnienie statystycznie znamiennej różnicy w czasie przeżycia pomiędzy chorymi leczonymi irinotekaniem z cisplatyną, a leczonymi etopozydem z cisplatyną. Ostatecznie do badania włączono 154 chorych. Mediana czasu przeżycia wynosiła 12,8 miesięcy w grupie otrzymującej irinotekan

z cisplatyną i 9,4 miesięcy w grupie chorych leczonych etopozydem z cisplatyną ($p = 0,002$ w nieskorygowanym teście log-rank). Odsetek chorych żyjących po dwóch latach wynosił 19,5% w grupie otrzymującej irinotekan z cisplatyną i 5,2% w grupie chorych leczonych etopozydem z cisplatyną. Ciężkie lub zagrażające życiu uszkodzenie szpiku występowało częściej u chorych leczonych etopozydem z cisplatyną, natomiast ciężka lub zagrażająca życiu biegunka była częstsza wśród chorych otrzymujących irinotekan z cisplatyną.

Wnioski. Schemat zawierający irinotekan i cisplatynę stanowi skuteczną metodę leczenia chorych na rozsianego drobnokomórkowego raka płuca.

Long-term results of blood and marrow transplantation for Hodgking's lymphoma

Akpek G, Ambinder RF, Pimtadosi S i wsp.

J Clin Oncol 2001; 19: 4314-4321

Celem badania była ocena odległych wyników leczenia, z zastosowaniem przeszczepu szpiku kostnego u chorych z nawrotem ziarnicy złośliwej lub progresją w trakcie chemioterapii.

Metody. Przeanalizowano wyniki leczenia 157 kolejnych chorych na ziarnicę złośliwą, u których stwierdzono nawrót lub progresję na chemioterapii, a następnie wykonano u nich przeszczep szpiku kostnego pomiędzy marcem 1985 r. a kwietniem 1998. r U chorych poniżej 55 roku życia, posiadających rodzeństwo zgodne w HLA, preferowano przeszczep allogeniczny. Mediana wieku wynosiła 28 lat (od 13 do 52 lat), w grupie 53 chorych poddanych przeszczepom allogenicznym i 30,5 lat (od 11 do 67) w grupie 104 chorych, w której wykonano przeszczepy autologiczne.

Wyniki. Mediana czasu obserwacji po przeszczepie dla chorych żyjących wyniosła 5,1 lat (od 1 do 13,8 lat). Dla wszystkich chorych prawdopodobieństwo przeżycia 10 lat bez zdarzeń (*event free survival*) oraz bez nawrotu choroby wynosiło odpowiednio 26% (95% przedział ufności, 18%-33%) i 58% (95% przedział ufności, 48%-69%). W analizie wieloczynnikowej status choroby przed przeszczepem szpiku (nawrót wrażliwy na leczenie standardowymi dawkami lub oporny na leczenie) (współczynnik ryzyka = 0,39, $p < 0,0001$) oraz data przeprowadzenia przeszczepu (współczynnik ryzyka = 0,93, $p < 0,0001$) były niezależnymi czynnikami prognostycznymi czasu przeżycia wolnego od choroby, podczas gdy jedynie status choroby wpływał na wystąpienie wznowy (współczynnik ryzyka = 0,35, $p < 0,0001$). Zaobserwowano trend w prawdopodobieństwie wystąpienia nawrotu u chorych odpowiadających na chemioterapię; było ono mniejsze po przeszczepie allogenicznym 34% (od 8% do 59%), niż po autologicznym 51% (od 36% do 67%) (współczynnik ryzyka = 0,51, $p < 0,17$). Przez 12 lat po przeszczepie autologicznym utrzymywało się stałe ryzyko zachorowania na wtórną ostrą białaczkę szpikową i zespół mielodysplastyczny,

podczas gdy po trzech latach obserwacji nie zaobserwowano żadnego zachorowania wśród chorych po przeszczepie allogenicznym.

Wniośki. Wydaje się, że u chorych, po allogenicznym przeszczepie szpiku, występuje kliniczna reakcja: przeszczep przeciw ziarnicy złośliwej. Z przeszczepem allogenicznym wiąże się również niższe ryzyko zachorowania na wtórną ostrą białaczkę szpikową i zespół mielo-dysplastyczny. Powinno się kontynuować badania nad allogenicznymi przeszczepami szpiku u chorych na ziarnicę złośliwą.

Nephrectomy followed by interferon alfa-2b compared with interferon alfa-2b alone for metastatic renal-cell cancer

Flanigan RC, Salmon SE, Blumenstein BA i wsp.
N Engl J Med 2001; 345: 1655-1659

Od dłuższego czasu dyskutowana jest wartość zabiegu usunięcia nerki w rozsianym raku nerki. W kilku badaniach nierandomizowanych stwierdzono wyższy odsetek odpowiedzi na leczenie systemowe i dłuższy czas przeżycia u chorych poddanych nefrektomii.

Metody. Chorych na uogólnioną postać raka nerki, kwalifikujących się do zabiegu nefrektomii, losowo przydzielano do przeprowadzenia tego zabiegu, z uzupełniającym leczeniem interferonem alfa-2b lub do leczenia wyłącznie interferonem. Głównym celem badania była ocena całkowitego czasu przeżycia, wtórnym zaś stopień odpowiedzi guza na leczenie.

Wyniki. Mediana czasu przeżycia wynosiła 11,1 miesiący dla 120 chorych, spełniających kryteria włączenia, przydzielonych do leczenia operacyjnego oraz 8,1 miesiący dla 121 chorych, leczonych wyłącznie interferonem ($p=0,05$). Różnica w medianie czasu przeżycia w obu grupach była niezależna od stanu sprawności, lokalizacji przerzutów oraz od obecności lub braku zmian mierzalnych.
Wniośki. Usunięcie nerki wraz z leczeniem interferonem korzystnie wpływa na czas przeżycia chorych na uogólnioną postać raka nerki, w porównaniu z leczeniem wyłącznie interferonem.

Pooled analysis of prognostic impact of urokinase-type plasminogen activator and its inhibitor PAI-1 in 8377 breast cancer patients

Look MP, von Putten WLJ, Duffy MJ i wsp.
J Natl Canc Inst 2002; 94: 116-128

Aktywator plazminogenu typu urokinazowego (uPA) oraz jego inhibitor (PAI-1) odgrywają kluczową rolę w przebiegu inwazji nowotworowej i tworzenia przerzutów. Wysokie poziomy uPA i PAI-1 są uważane za niekorzystny czynnik

rokowniczy u chorych na raka piersi. Dla potwierdzenia prognostycznej wartości uPA i PAI-1 w pierwotnym raku piersi, powtórnej analizie poddano dane indywidualnych chorych, dostarczone przez badaczy z Europejskiej Organizacji do Badań nad Rakiem (EORTC Receptor and Biomarker Grup).

Metody. Badanie objęło 18 zestawów danych, obejmujących 8377 chorych na raka piersi. Podczas obserwacji o medianie 79 miesięcy, stwierdzono wznowę u 35% chorych, zaś 27% chorych zmarło. Poziom uPA i PAI-1 określano za pomocą różnego rodzaju przeciwciał. Wyniki zostały pogrupowane w ramach poszczególnych zbiorów danych, a następnie podzielone przez liczbę chorych w danym zbiorze tak, by otrzymać wartości bezpośrednio porównywalne w całym badaniu. Związek pomiędzy poziomem uPA i PAI-1, a czasem wolnym od nawrotu choroby i całkowitym czasem przeżycia oceniano za pomocą analizy wieloczynnikowej Coxa, stratyfikowanej dla poszczególnych zbiorów danych. W analizie uwzględniono znane dotychczas czynniki rokownicze: wiek, stan menopauzalny, zajęcie węzłów chłonnych, wielkość guza, stopień zróżnicowania i stan receptorów sterydowych. Wszystkie wartości współczynnika P były dwustronne.
Wyniki. Za wyjątkiem stanu węzłów chłonnych, wysokie stężenie uPA i PAI-1 okazało się najsilniejszym niekorzystnym czynnikiem prognostycznym, zarówno dla czasu wolnego od nawrotu choroby, jak i całkowitego czasu przeżycia. Co więcej, zarówno u chorych z ujemnym, jak i z dodatnim stanem węzłów chłonnych, wyższy poziom uPA i PAI-1 był niezależnie związany z krótszym czasem wolnym od nawrotu choroby i całkowitym czasem przeżycia. W szczególności, dla chorych (nie leczonych) o ujemnym stanie węzłów chłonnych, łączne branie pod uwagę uPA i PAI-1 wykazywało silną wartość rokowniczą (wszystkie $p<0,001$).

Wniośki. Zbiorcza analiza danych z EORTC-RBG potwierdziła silną i niezależną rolę rokowniczą uPA i PAI-1 u chorych na pierwotnego raka piersi. Dla chorych o ujemnym stanie węzłów chłonnych pomiar uPA i PAI-1 w guzie pierwotnym może być szczególnie użyteczny dla zaplanowania indywidualnego sposobu leczenia.

Preoperative chemotherapy followed by surgery compared with primary surgery in resectable stage I (except T1N0), II, and III a Non-Small-Cell Lung Cancer

Depierre A, Milleron B, Moro-Sibilot D i wsp.
J Clin Oncol 2002; 20: 247-253

Cel. Ocena wpływu przedoperacyjnej chemioterapii (PCT) na poprawę czasu przeżycia chorych na operacyjnego, niedrobnokomórkowego raka płuca w I (z wyjątkiem T1N0), II i IIIa stopniu zaawansowania.

Chorzy i metody: W ramach badania klinicznego z losowym dobozem, porównano wyniki leczenia chorych,

otrzymujących przedoperacyjną chemioterapię (grupa PCT) oraz chorych leczonych wyłącznie operacyjnie (grupa PRS). Chemioterapia przedoperacyjna polegała na zastosowaniu 2 cykli zawierających mitomycynę (6 mg/m², dzień 1), ifosfamid (1,5 g/m², w dniach 1-3) oraz cisplatynę (30 mg/m², w dniach 1-3); po zabiegu operacyjnym dodatkowo zastosowano 2 cykle chemioterapii u chorych, u których uzyskano odpowiedź na leczenie przedoperacyjne. W obu ramionach badania zastosowano radioterapię na obszar klatki piersiowej, u chorych z cechą pT3 lub pN2.

Wyniki. Do badania włączono 355 chorych. Odsetek odpowiedzi na chemioterapię wynosił 64%. Zanotowano dwa zgony toksyczne przed zabiegiem operacyjnym. Odsetek zgonów okołoperacyjnych wynosił 6,7% w grupie PCT oraz 4,5% w grupie PRS (p=0,38). Mediana czasu przeżycia wynosiła 37 miesięcy (95% CI: 26,7 – 48,3) w grupie PCT oraz 26 miesięcy (95% CI: 19,8 – 33,6%) w grupie PRS (p=0,15). Różnica prawdopodobieństwa przeżycia pomiędzy grupami wzrosła z wartości 3,8% (95% CI: 1,3 – 25,1%) po roku, do wartości 8,6% (95% CI: 2,64 – 24,4%) po czterech latach od rozpoczęcia leczenia. Zaobserwowano zależność pomiędzy stanem węzłów chłonnych, a wynikami leczenia; zysk z zastosowania przedoperacyjnego chemioterapii był ograniczony do grupy chorych z cechą N0 i N1 (współczynnik ryzyka względnego [RR] – 0,68; 95% CI: 0,49 – 0,96; p=0,027). Po okresie, w którym zaobserwowano nieznamiennie wyższy odsetek zgonów związanych z leczeniem, wpływ chemioterapii przedoperacyjnej na czas przeżycia w całej grupie stał się znamieny (RR – 0,74; 95% CI: 0,56 – 0,99; p=0,044). Czas przeżycia wolnego od choroby był znamiennie dłuższy w grupie PCT.

Wnioski. Mimo znacznej poprawy mediany czasu przeżycia oraz prawdopodobieństwa przeżycia po 3 i 4 latach, różnice te nie były znamienne statystycznie, z wyjątkiem I i II stopnia zaawansowania.

czasu przeżycia wynosiła 7,9 miesięcy (95% przedział ufności, 7,3 do 8,5 miesięcy), rok przeżyło 33% chorych (95% przedział ufności; 30-36%), a dwa lata 11% chorych (95% przedział ufności; 8-12%). Odsetek odpowiedzi na leczenie oraz czas przeżycia nie różniły się znamienne pomiędzy chorymi otrzymującymi cisplatynę z paklitaksellem, a leczonymi trzema eksperymentalnymi schematami chemioterapii. Leczenie cisplatyną z gemcytabiną wiązało się ze znamienne dłuższym czasem do progresji choroby, w porównaniu z leczeniem cisplatyną z paklitaksellem, ale częściej powodowało nefrotoksyczność 3, 4, i 5 stopnia (u 9% chorych w porównaniu z 3% w grupie otrzymującej cisplatynę z paklitaksellem). Chorzy w 2 stopniu sprawności mieli znamienne krótszy czas przeżycia, w porównaniu z chorymi w 0 lub 1 stopniu sprawności.

Wnioski. Żaden z zastosowanych schematów leczenia nie był znamienne lepszy od pozostałych w leczeniu chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca.

Opracowanie:

dr Ewa Szutowicz-Zielińska

dr Krzysztof Konopa

dr Rafał Dziadziuszko

Klinika Onkologii i Radioterapii

Akademii Medycznej w Gdańsku

Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer

Schiller JH, Harrington D, Belani CP i wsp.

N Engl J Med 2002, 346: 92-98

Przeprowadzono badanie randomizowane, aby stwierdzić, czy któryś z trzech zaproponowanych schematów chemioterapii prowadzi do poprawy wyników leczenia, w porównaniu do cisplatyny i paklitakselu, u chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca. **Metody.** 1207 chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca losowo przydzielono do chemioterapii standardowej (cisplatyna i paklitaksel) lub jednego z trzech schematów eksperymentalnych: cisplatyny z gemcytabiną, cisplatyny z docetaksellem lub karboplatyny z paklitaksellem.

Wyniki. Odsetek odpowiedzi na leczenie w grupie 1155 chorych, włączonych do analizy, wyniósł 19%, mediana