

Arterial embolisation or chemoembolisation versus symptomatic treatment in patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised controlled trial

Llovet JM, Real MI, Montana X i wsp.
Lancet 2002; 359: 1734-39

Nie istnieje standardowe leczenie chorych na nieresekcyjnego raka wątroby. Szeroko stosowaną metodą jest embolizacja tętnicy wątrobowej, ale brak danych na temat wpływu tego leczenia na czas przeżycia.

Metody. Przeprowadzono randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne z udziałem chorych na nieresekcyjnego raka wątroby, nie kwalifikujących się do leczenia radykalnego, kategoria A lub B wg Child-Pugh i stopień I lub II wg Okudy. Celem badania była ocena wpływu embolizacji (żelatynowa gąbka) lub chemoembolizacji (żelatynowa gąbka plus doksorubicyna) na czas przeżycia, w porównaniu z chorymi leczonymi zachowawczo. Wstępnej ocenie poddano 903 chorych, z grupy tej do badania włączono 112 chorych (12%). Przedmiotem oceny był czas przeżycia, analizę przeprowadzono zgodnie z zasadą *intention to treat*.

Wyniki. Nabór do badania przerwano po dziewiątej kolejnej kontroli, która wykazała, że stosowanie chemoembolizacji wiązało się z poprawą przeżycia w porównaniu z leczeniem zachowawczym (współczynnik ryzyka zgonu 0,47 [95% przedział ufności 0,25-0,91], $p=0,025$). Zmarło 25 z 31 chorych poddanych embolizacji, 21 z 40 poddanych chemoembolizacji oraz 25 spośród 35 leczonych zachowawczo. Prawdopodobieństwo przeżycia jednego roku i dwóch lat wyniosło odpowiednio 75% i 50% u chorych poddanych embolizacji, 82% i 63% u chorych poddanych chemoembolizacji oraz 63% i 27% w grupie kontrolnej (chemoembolizacja vs leczenie zachowawcze $p=0,009$). Obiektywną odpowiedź, utrzymującą się przez 6 miesięcy, uzyskano u 35% chorych poddanych chemoembolizacji, leczenie to wiązało się również z niższym odsetkiem naciekania żyły wrotnej, w porównaniu z grupą kontrolną. Rodzaj leczenia był jedynym niezależnym czynnikiem, wpływającym na czas przeżycia (współczynnik ryzyka 0.45 [95% przedział ufności 0.25-0.81], $p=0.02$).

Wnioski. Chemoembolizacja wydłuża czas przeżycia u starannie dobranych chorych na nieresekcyjnego pierwotnego raka wątroby.

Effect of oral contraceptives on risk of cervical cancer in women with human papillomavirus infection: the IARC multicentric case-control study

V Moreno, FX Bosch, N Munoz i wsp.
Lancet 2002; 359: 1085-192

Tło. Stosowanie doustnych środków antykoncepcyjnych może zwiększać ryzyko zachorowania na raka szyjki macicy. Nie jest jednak znana rola jednoczesnego zakażenia ludzkim wirusem brodawczakowatości, głównym czynnikiem powodującym raka szyjki macicy. Celem badania było określenie wpływu stosowania hormonalnych środków antykoncepcyjnych u kobiet ze stwierdzoną obecnością DNA wirusa HPV.

Metody. Zgromadzono dane z ośmiu badań typu *case-control*, obejmujących chore z histologicznie potwierdzonym inwazyjnym rakiem szyjki macicy oraz z dwóch badań, z udziałem chorych z nowotworami przedinwazyjnymi. Informacje o stosowaniu doustnych środków antykoncepcyjnych uzyskano na podstawie bezpośredniej rozmowy z chorymi. Efekt oddziaływania mierzono za pomocą współczynników ryzyka, z zastosowaniem modelu regresji logistycznej, dla uwzględnienia czynników współwystępujących.

Obserwacje. Obecność DNA wirusa HPV stwierdzono u 1465 spośród 1561 chorych (94%) z inwazyjną postacią raka szyjki macicy, u 211 spośród 292 chorych (72%) z postaciami przedinwazyjnymi oraz u 255 spośród 1916 kobiet (13%), stanowiących grupę kontrolną. W porównaniu z kobietami nigdy nie stosującymi doustnych środków antykoncepcyjnych, kobiety przyjmujące je mniej niż pięć lat nie miały zwiększonego ryzyka zachorowania (współczynnik ryzyka 0,73; 95% przedział ufności od 0,52 do 1,03). Współczynnik ryzyka stosowania ich przez okres od 5 do 9 lat wynosił 2,8 (95% przedział ufności od 1,46 do 5,42) oraz 4,03 dla stosowania tych preparatów 10 lat i dłużej (95% przedział ufności od 2,09 do 8,02). Powyższe współczynniki były niezależne od czasu pierwszego lub ostatniego stosowania środków.

Wnioski. Długotrwałe stosowanie doustnych środków antykoncepcyjnych może być dodatkowym czynnikiem, zwiększającym ryzyko zachorowania na raka szyjki macicy, nawet czterokrotnie, u kobiet będących nosicielkami wirusa HPV. Przy braku danych dotyczących światowego rozprzestrzenienia zakażeń wirusem HPV, specjalną uwagę należy zwrócić na włączanie kobiet stosujących doustne środki antykoncepcyjne przez długi czas do programów przesiewowych badań w kierunku wczesnego wykrywania raka szyjki macicy.

Laparoscopy-assisted colectomy versus open colectomy for treatment of non-metastatic colon cancer: a randomised trial

Lacy AM, Garcia-Valdecasas J C, Delgado S i wsp.
Lancet 2002; 359: 2224-29

Aczkolwiek wstępne wyniki laparoskopowej resekcji jelita grubego wskazują, że procedura ta związana jest z mniejszą liczbą powikłań okołoperacyjnych, jej wpływ na odległe wyniki leczenia pozostaje nieznyany. Celem pracy było porównanie skuteczności leczenia chirurgicznego pod względem czasu przeżycia i czasu do wystąpienia nawrotu choroby u chorych na raka jelita grubego, bez przerzutów odległych, u których wykonano laparoskopową resekcję jelita grubego lub standardowy zabieg operacyjny.

Metody. Od listopada 1993 r. do lipca 1998 r. rozważano włączenie do randomizowanego badania klinicznego wszystkich chorych zgłaszających się z rozpoznaniem gruczolowego raka jelita grubego. W obu grupach stosowano takie samo leczenie uzupełniające i takie same procedury obserwacji chorych. Głównym celem była ocena czasu przeżycia, związanego z nowotworem. Dane analizowano zgodnie z zasadą *intention to treat*.

Wyniki. Do badania włączono 219 chorych (111 w grupie poddanej laparoskopii i 108 w grupie, w której wykonano laparotomię). Chorzy po zabiegu laparoskopowym wracali do zdrowia szybciej niż chorzy operowani tradycyjnie, obserwowano u nich szybsze pojawianie się perystaltyki ($p=0,001$), szybciej rozpoczynali odżywianie doustne ($p=0,001$) oraz wymagali krótszej hospitalizacji ($p=0,005$). Udział okołoperacyjnych powikłań był niższy w grupie operowanej laparoskopowo ($p=0,001$), natomiast nie stwierdzono różnic w umieralności okołoperacyjnej. Prawdopodobieństwo przeżycia, związanego z chorobą, było wyższe w grupie poddanej laparoskopii ($p=0,02$). W analizie Coxa wykazano, że laparoscopia była niezależnym czynnikiem, związanym z obniżeniem ryzyka nawrotu (współczynnik ryzyka 0,39; 95% przedział ufności; 0,19-0,82), obniżeniem ryzyka zgonu (0,48; 0,23-1,01) oraz ryzyka zgonu z przyczyn związanych z nowotworem (0,38; 0,16-0,91), w porównaniu z leczeniem standardowym. Wyższość zabiegu laparoskopowego dotyczyła chorych w III stopniu zaawansowania ($p=0,04$; $p=0,02$ i $p=0,006$ odpowiednio dla obniżenia ryzyka nawrotu, obniżenia ryzyka zgonu oraz obniżenia ryzyka zgonu z przyczyn związanych z nowotworem).

Wnioski. U chorych na raka jelita grubego zabieg laparoskopowy związany był ze zmniejszeniem liczby powikłań pooperacyjnych, skróceniem hospitalizacji, zmniejszeniem ryzyka nawrotu nowotworu oraz wydłużeniem przeżycia, zależnego od nowotworu.

Oral contraceptives and the risk of breast cancer

PA Marchbanks, JA McDonald, HG Wilson i wsp.
N Engl J Med 2002; 346: 2025-32

Nie jest znany wpływ doustnych środków antykoncepcyjnych na ryzyko zwiększonej zapadalności na raka piersi w późniejszym okresie życia. Przeprowadzono badanie populacyjne typu *case-control* dla określenia ryzyka zachorowania na raka piersi u kobiet stosujące doustne środki antykoncepcyjne, zarówno obecnie, jak i w przeszłości.

Metody. Przeprowadzono rozmowy z kobietami w wieku od 35 do 64 lat, 4575 z nich chorowało na raka piersi, a 4682 stanowiło kontrolę. Zastosowano warunkową regresję logistyczną dla określenia współczynników ryzyka, będących przybliżeniem względnego ryzyka zachorowania na raka piersi.

Wyniki. Względne ryzyko zachorowania wynosiło 1,0 (95% przedział ufności od 0,8 do 1,3) dla kobiet przyjmujących doustne środki antykoncepcyjne oraz 0,9 (95% przedział ufności od 0,8 do 1,0) dla kobiet stosujących je w przeszłości. Względne ryzyko zachorowania nie zwiększało się proporcjonalnie do czasu stosowania estrogenów lub zwiększania ich dawek. Wyniki były podobne u kobiet rasy białej i czarnej. Występowanie nowotworów piersi w rodzinie nie zwiększało ryzyka stosowania doustnych środków antykoncepcyjnych. Nie stwierdzono również zwiększenia ryzyka wraz z rozpoczęciem ich przyjmowania we wczesnym wieku.

Wnioski. U kobiet w wieku od 35 do 64 lat zarówno wcześniejsze, jak i obecne, stosowanie doustnych środków antykoncepcyjnych nie jest związane ze znamienym wzrostem ryzyka zachorowania na raka piersi.

Prophylactic oophorectomy in carriers of BRCA1 or BRCA2 mutations

TR Rebbeck, HT Lynch, SL Neuhausen i wsp.
N Engl J Med 2002; 346: 1616-22

Dane dotyczące skuteczności obustronnego profilaktycznego usunięcia jajników w obniżaniu ryzyka zachorowania na nowotwory ginekologiczne u kobiet będących nosicielkami mutacji *BRCA1* i *BRCA2* są ograniczone. Celem badania była ocena, czy zabieg ten obniża ryzyko zachorowania na nowotwory nabłonkowe otrzewnej oraz raka piersi u kobiet będących nosicielkami mutacji *BRCA1* i *BRCA2*.

Metody. Za pomocą rejestrów zidentyfikowano 551 kobiet, będących nosicielkami mutacji *BRCA1* i *BRCA2* oraz przestudiowano występowanie raka jajnika i raka piersi w tej grupie. Stwierdzono, że rak jajnika wystąpił u 259 chorych, poddanych obustronnej profilaktycznej resekcji jajników oraz u 292 dobranych chorych z grupy kontrolnej, u których nie przeprowadzono tego zabiegu.

W podgrupie 241 kobiet z ujemnym wywiadem, dotyczącym raka piersi i poprofilaktycznej mastektomii, rak piersi występował u 99 kobiet, u których przeprowadzono zabieg profilaktycznego obustronnego usunięcia jajników oraz u 142 dobranych chorych z grupy kontrolnej. Długość czasu obserwacji dla obu grup wynosiła minimum 8 lat. Wyniki. U 6 chorych (2,3%) operowanych profilaktycznie rozpoznano raka jajnika w I stopniu zaawansowania, u dwóch chorych stwierdzono obecność brodawkowatego, surowiczego raka otrzewnej 3,8 i 8,6 lat po profilaktycznym usunięciu jajników. W grupie kontrolnej raka jajnika rozpoznano u 58 (19,9%) kobiet (mediana czasu obserwacji 8,8 lat). Po wykluczeniu sześciu chorych, u których stwierdzono obecność raka jajnika w trakcie zabiegu profilaktycznego, stwierdzono, że profilaktyczne usunięcie jajników znacząco zmniejsza ryzyko wystąpienia raka otrzewnej (współczynnik ryzyka 0,04; 95% przedział ufności 0,01-0,16). Spośród 99 kobiet po zabiegu profilaktycznego, obustronnego usunięcia jajników, rak piersi rozwinął się u 21 chorych (21,2%), podczas gdy w grupie kontrolnej na raka piersi zachorowało 60 (42,3%) kobiet (współczynnik ryzyka 0,47; 95% przedział ufności 0,29-0,77).

Wnioski. Obustronne profilaktyczne usunięcie jajników zmniejsza ryzyko zachorowania na nowotwory nabłonkowe otrzewnej i raka piersi u kobiet będących nosicielkami mutacji *BRCA1* i *BRCA2*.

Prospective randomized trial of low-versus high-dose radiation therapy in adults with supratentorial low-grade glioma: initial report of North Central Cancer Treatment Group/Radiation Therapy Oncology Group/Eastern Cooperative Oncology Group study

E Shaw, R Arusell, B Scheithauer i wsp.
J Clin Oncol 2002; 20: 2267-76

Celem badania jest porównanie wyników leczenia, czasu przeżycia i działań niepożądanych, dwóch schematów napromieniania wiązką zewnętrzną dorosłych chorych z nadnamiotowymi gwiaździami o wysokim stopniu zróżnicowania, skąpodrzewiakami i mieszanymi gwiaździami-skąpodrzewiakami. W badaniu stosowano dwa schematy napromieniania: niskodawkowe (50,4 Gy w 28 frakcjach) oraz wysokodawkowe (64,8 Gy w 36 frakcjach).

Chorzy i metody. W latach 1986-94 203 chorych spełniających kryteria włączenia przydzielono losowo do dwóch sposobów naświetlań, 101 do radioterapii niskodawkowej i 102 do wysokodawkowej. Prawie połowa chorych była w wieku poniżej 40 lat, a u 95% z nich guz był w II stopniu złośliwości. Histologicznie gwiaździaki (lub mieszane gwiaździako-skąpodrzewiaki z przewagą komponentu gwiaździa) stwierdzono u 32% chorych, zaś ską-

podrzewiaki (w tym również mieszane gwiaździako-skąpodrzewiaki z przewagą skąpodrzewia) – u 68% chorych. Średnica guza wynosiła mniej niż 5 cm u 35% chorych, a u 41% chorych guz wykazywał wzmocnienie po podaniu kontrastu w badaniach obrazowych. Całkowitą resekcję guza wykonano u 14% chorych, zabieg niedoszczętny u 35%, a wyłączną biopsję – u 51% chorych.

Wyniki. Do czasu analizy zmarło 83 chorych (41%), mediana czasu obserwacji wynosiła 6,43 lat dla 120 nadal żyjących chorych. Przeżycia 2 i 5-letnie nie różniły się istotnie dla obu sposobów leczenia. Wynosiły one 94% i 72% dla radioterapii niskodawkowej oraz 85% i 64% dla radioterapii wysokodawkowej ($p=0,48$). W analizie wieloczynnikowej stwierdzono, że typ histopatologiczny guza, jego wielkość oraz wiek chorych były znaczącymi czynnikami rokowniczymi. Czas przeżycia był znacząco dłuższy u chorych poniżej 40 lat oraz u których występowały skąpodrzewiaki lub guzy mieszane z przewagą skąpodrzewia. Neurotoksyczność od 3 do 5 stopnia (martwica) wystąpiła u 7 chorych. W każdym z ramion badania wystąpił jeden zgon z tego powodu. Dwuletnie aktualizowane występowanie martwicy popromiennej 3 do 5 stopnia wynosiło 2,5% w grupie, która otrzymywała radioterapię niskodawkową i 5% w grupie poddanej radioterapii wysokodawkowej.

Wnioski. W prospektywnym randomizowanym badaniu III fazy, porównującym radioterapię nisko i wysokodawkową u dorosłych chorych z dobrze zróżnicowanymi glejakami nadnamiotowymi, stwierdzono nieznacznie krótsze przeżycia i niewielki wzrost liczby martwic popromiennych u chorych otrzymujących radioterapię wysokodawkową. Najważniejszymi czynnikami rokowniczymi dla czasu przeżycia są typ histopatologiczny i wielkość guza oraz wiek chorych. Omówiony zostanie projekt prowadzonego badania międzygrupowego w tej populacji chorych.

Randomized controlled trial of Yttrium-90- labeled ibritumomab tiuxetan radioimmunotherapy versus rituximab immunotherapy for patients with relapsed or refractory low-grade, follicular, or transformed B-cell non-Hodgkin's lymphoma

Witzig TE, Gordon LI, Cabanillas F i wsp.
J Clin Oncol 2002; 20: 2453-63

Radioimmunoterapia łączy biologiczne i radiolityczne mechanizmy lokalizowania i niszczenia komórek nowotworu. Może to stanowić alternatywną terapię u chorych z nawrotem chłoniaków nieziarniczych. W badaniu randomizowanym trzeciej fazy porównano eksperymentalną radioimmunoterapię Itr-90 z tiuxetanem ibritinomu ze standardową immunoterapią rituximabem u 143 chorych z nawrotem chłoniaka nieziarniczego o niskim

stopniu złośliwości o typie grudkowym lub *transformed* CD20+.

Metody. 73 chorych otrzymało jednorazowo, dożylnie ^{90}Y tiuxetanem ibrutinomabu 0,4 mCi/kg, 70 chorych otrzymało rituximab 375 mg/m² dożylnie raz w tygodniu przez cztery tygodnie. Chorzy otrzymujący radioimmunoterapię otrzymali, przed jej rozpoczęciem, dwie dawki rituximabu (250 mg/m²), w celu poprawy biodystrybucji oraz jedną dawkę indu-111 z tiuxetanem ibrutinomabu, w celu przeprowadzenia obrazowania i dozymetrii. Celem badania była ocena odsetka uzyskanych odpowiedzi na leczenie. Ocenę przeprowadzał zespół ekspertów.

Wyniki. Odsetek odpowiedzi wyniósł 80% w grupie otrzymującej radioimmunoterapię, w porównaniu z 56% w grupie otrzymującej wyłącznie rituximab ($p=0,002$). Odsetki całkowitych regresji wyniosły odpowiednio 30% i 16% ($p=0,04$). Dodatkowo w obu grupach niepotwierdzoną całkowitą remisję uzyskano u 4% chorych. Mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie, oszacowana metodą Kaplana-Meiera, wyniosła 14,2 miesiący w grupie leczonej ^{90}Y tiuxetanem ibrutinomabu i 12,1 miesiący w grupie kontrolnej ($p=0,6$), mediana czasu do progresji choroby u wszystkich chorych wynosiła odpowiednio 11,2 i 10,1 miesiący ($p=0,173$). Odpowiedź na leczenie, trwająca dłużej niż 6 miesięcy, uzyskano odpowiednio u 64% i 47% chorych ($p=0,03$). Odwracalna mielosupresja była najczęściej stwierdzanym działaniem ubocznym ^{90}Y -tiuxetanu ibrutinomabu.

Wnioski. Radioimmunoterapia ^{90}Y -tiuxetanem ibrutinomabu jest leczeniem dobrze tolerowanym i wiąże się z wyższym odsetkiem odpowiedzi oraz wyższymi odsetkami całkowitych regresji, w porównaniu z leczeniem wyłącznie rituximabem.

Risk-reducing salpingo-oophorectomy in women with a *BRCA1* and *BRCA2* mutation

ND Kauff, JM Satagopan, ME Robson i wsp.
N Engl J Med 2002; 346: 1609-15

Wykonanie zmniejszającego ryzyko usunięcia jajników i jajowodów jest często rozważane u nosicielek mutacji genu *BRCA*, które zakończyły okres rozrodczy. Istnieje jednak bardzo mało danych, mogących stanowić potwierdzenie dla takiego sposobu postępowania. W niniejszym badaniu prospektywnie oceniano wpływ usunięcia jajników i jajowodów, w porównaniu z obserwacją na częstość występowania raka piersi oraz związanych z mutacjami w genie *BRCA* nowotworów ginekologicznych u kobiet, będących nosicielkami mutacji genu *BRCA*.

Metody. Wszystkim kobietom, u których w ciągu sześćdziesięcioletniego okresu stwierdzono mutacje w genach *BRCA1* i *BRCA2*, zaproponowano udział w badaniu prospektywnym. 170 kobietom, u których wcześniej nie wykonano usunięcia jajników, zaproponowano wykonanie usunięcia jajników i jajowodów lub ścisłą obserwację w celu wykrycia raka jajnika. W okresie obserwacji chore wypeł-

niały co roku kwestionariusz, kontaktowano się z nimi telefonicznie oraz sprawdzano ich dokumentację medyczną. Czas do pojawienia się nowotworu porównywano za pomocą testu Kaplana-Meiera oraz modelu Coxa.

Wyniki. W okresie obserwacji trwającym średnio 24,2 miesiące, w grupie 98 kobiet poddanych usunięciu jajników i jajowodów stwierdzono 3 nowotwory piersi oraz jeden przypadek nowotworu zlokalizowanego w jamie otrzewnowej. W grupie 72 kobiet z wyłączną obserwacją stwierdzono 8 raków piersi, 4 raki jajnika, 1 nowotwór w jamie otrzewnowej. Czas do powstania raka piersi lub związanego z mutacją w genie *BRCA* nowotworu narządów rodnych był dłuższy w grupie poddanej interwencji chirurgicznej, a współczynnik ryzyka zachorowania na te nowotwory wynosił 0,25 (95% przedział ufności od 0,08 do 0,74).

Wnioski. Usunięcie jajników i jajowodów u nosicielek mutacji w genie *BRCA* może doprowadzić do zmniejszenia ryzyka powstania raka piersi oraz nowotworów narządów rodnych, zależnych od mutacji w tym genie.

Surgical resection with or without preoperative chemotherapy in oesophageal cancer: a randomised controlled trial

Medical Research Council Oesophageal Cancer Working Party
Lancet 2002; 359: 1727-33

Rokowanie u chorych na raka przełyku, poddawanych zabiegowi operacyjnemu z założeniem radykalności, jest złe. Celem badania była ocena wpływu przedoperacyjnej chemioterapii na czas przeżycia, występowanie dysfagii i stan sprawności w tej grupie chorych.

Metody. Do badania włączono 802 uprzednio nie leczonych chorych na resekcyjnego raka przełyku o różnych typach histologicznych. Chorzy byli losowo przydzielani do leczenia skojarzonego (400 chorych) lub leczenia wyłącznie chirurgicznego (402 chorych). Leczenie skojarzone składało się z dwóch cykli chemioterapii, po których przeprowadzano zabieg operacyjny. Chemioterapia składała się z cisplatyny 80 mg/m² w czterogodzinnym wlewie oraz 5-fluorouracylu 1000 mg/m² we wlewie ciągłym przez 4 doby, cykle powtarzano co trzy tygodnie. Decyzję o zastosowaniu dodatkowo przedoperacyjnej radioterapii podejmował lekarz leczący, niezależnie od randomizacji. Przedmiotem oceny był przede wszystkim czas przeżycia. Analizę przeprowadzono zgodnie z zasadą *intention to treat*.

Wyniki. Wszyscy włączeni do badania chorzy zakończyli w nim udział. Resekcja była mikroskopowo radykalna u 233 z 390 ocenianych chorych (60%) w grupie leczonej w sposób skojarzony oraz u 215 z 397 (54%) w grupie leczonej wyłącznie chirurgicznie ($p<0,0001$). Powikłania pooperacyjne wystąpiły u 146 chorych (41%) leczonych w sposób skojarzony i u 161 leczonych wyłącznie chirurgicznie (42%). Całkowity czas przeżycia był dłuższy w gru-

pie leczonej w sposób skojarzony (współczynnik ryzyka 0,79; 95% przedział ufności 0,67-0,93; $p=0,004$). Mediana czasu przeżycia wyniosła 512 dni w grupie leczonej w sposób skojarzony i 405 dni w grupie leczonej wyłącznie chirurgicznie (różnica 107 dni; 95% przedział ufności 30-196). Odsetki dwuletnich przeżyć w obu grupach wyniosły odpowiednio 43% i 34% (różnica 9%; 3-14).

Wnioski. U chorych na resekcyjnego raka przełyku dwa cykle przedoperacyjnej chemioterapii z zastosowaniem cisplatyny i 5-fluorouracylu wydłużają czas przeżycia, nie powodując dodatkowych poważnych działań niepożądanych.

The use of molecular profiling to predict survival after chemotherapy for diffuse large-B-cell lymphoma

Rosenwald A, Wright G, Chan WC i wsp.

N Engl J Med 2002; 346: 2937-47

Przeżycia chorych na rozlane postaci chłoniaków z komórek B, po leczeniu z zastosowaniem chemioterapii, są zależne od charakterystyki molekularnej nowotworów. Zastosowano badanie profilu ekspresji genów dla określenia molekularnego wyznacznika przeżyć.

Metody. Przebadano próbki od 240 chorych na rozlane postaci chłoniaka z komórek B, w których określono ekspresję genów za pomocą mikromacierzy DNA oraz zbadano występujące zaburzenia genetyczne. Przy zastosowaniu grupowania hierarchicznego wyodrębniono podgrupy o odrębnych profilach ekspresji genów. Molekularny wyznacznik ryzyka został stworzony na podstawie badania ekspresji genów, mających wpływ na przeżycia, w początkowej grupie 160 chorych, a następnie zweryfikowany w grupie kontrolnej 80 chorych. Dokładność tego wyznacznika została porównana z obecnie obowiązującym międzynarodowym indeksem prognostycznym.

Wyniki. Na podstawie ekspresji wyróżniono trzy podgrupy nowotworów: podobne do chłoniaków z komórek B z ośrodków rozmnażania, podobne do chłoniaków z aktywowanych komórek B oraz typ rozlany z dużych komórek B. Typowe dla rozlanych chłoniaków z komórek B zmiany genetyczne, takie jak translokacja *bcl-2* lub amplifikacja *c-rel*, stwierdzono tylko w podgrupie chłoniaków z komórek B z ośrodków rozmnażania. Chorzy w tej podgrupie mieli najwyższe odsetki przeżyć pięcioletnich. Dla określenia innych wyznaczników molekularnych poszukiwano pojedynczych genów, mających wzory ekspresji, które korelowały z korzystnym rokowaniem w początkowej grupie chorych. Większość wyznaczonych genów znajdowała się w jednym z czterech 'wzorów ekspresji', charakterystycznych dla komórek B z centrów rozmnażania, komórek w trakcie powielania, aktywnych komórek podścieliska i odpowiedzi immunologicznej w węzłach chłonnych oraz głównego kompleksu zgodności tkankowej typu II. Zastosowano 17 genów dla stworzenia wyznacznika przeżyć całkowitych po chemioterapii. Wraz z między-

narodowym indeksem prognostycznym wyznacznik ten był niezależnym czynnikiem prognostycznym.

Wnioski. Mikromacierze DNA mogą być zastosowane do stworzenia molekularnego wyznacznika przeżyć dla rozlanych chłoniaków z komórek B.

Opracowanie:

dr Ewa Szutowicz-Zielińska

dr Krzysztof Konopa

dr Rafał Dziadziuszko