

Computed tomography screening and lung cancer outcomes

Bach PB, Jett JR, Pastorino U i wsp.
JAMA 2007; 297: 953-961.

Palący oraz byli palacze są poddawani badaniom przesiewowym w kierunku wykrywania raka płuca przy użyciu tomografii komputerowej (CT), chociaż dane na temat skuteczności tych badań są ograniczone. Obecnie prowadzone są badania kliniczne z losowym doбором chorych, oceniające skuteczność CT jako badania przesiewowego.

Cel. Ocena, czy badanie przesiewowe zwiększy częstość rozpoznawania raka płuca, częstość jego rozpoznawania w operacyjnym stadium oraz zmniejszy ryzyko rozpoznania raka płuca w zaawansowanym stadium i ryzyko zgonu z powodu raka płuca.

Materiał i metody. 3 246 palących lub byłych palaczy bez objawów choroby poddano badaniom przesiewowym w kierunku raka płuca w 1998 roku w medycznych ośrodkach akademickich w USA i we Włoszech. Mediana czasu obserwacji wyniosła 3,9 lata. Badanie CT wykonywano raz w roku. Znalezione guzy poddawano dalszej ocenie i leczeniu. Głównym wskaźnikiem oceny było porównanie przewidywanej i obserwowanej liczby nowych raków płuca, zabiegów operacyjnych, zaawansowanych raków płuca oraz zgonów z powodu raka płuca.

Wyniki. Rozpoznano 144 raki płuca w porównaniu do spodziewanych 44,5 przypadków (względne ryzyko [RR] 3,2; 95% przedział ufności [CI] 2,7-3,8; $p < 0,001$). 109 chorych poddano resekcji miąższu płucnego w porównaniu do 10,9 spodziewanych resekcji (RR 10,0; 95% CI 8,2-11,9; $p < 0,001$). Nie stwierdzono zmniejszenia liczby rozpoznanych zaawansowanego raka płuca (42 chorych w porównaniu do 33,4 spodziewanych) ani zgonów z powodu raka płuca (38 zgonów z powodu raka płuca w porównaniu do 38,8 spodziewanych; RR 1,0; 95% CI 0,7-1,3; $p = 0,90$).

Wnioski. Badanie przesiewowe w kierunku raka płuca przy użyciu niskodawkowego CT może zwiększyć udział rozpoznania i procedur leczniczych w raku płuca, ale nie wpływa w znaczący sposób na obniżenie ryzyka rozpoznania raka płuca w zaawansowanym stadium ani liczby zgonów z powodu raka płuca. Do czasu uzyskania pełniejszych danych osoby bez objawów choroby nie powinny być poddawane przesiewowym badaniom w kierunku wykrywania raka płuca poza badaniami klinicznymi, mogącymi w przyszłości wyjaśnić potencjalne korzyści i ryzyko.

Radiotherapy for glioblastoma in the elderly

Keime-Guibert F, Chinot O, Taillandier L i wsp.
Association of French-Speaking Neuro-Oncologists
N Engl J Med 2007; 356: 1527-1535.

Ze względu na brak standardów postępowania u chorych na glejaka wielopostaciowego powyżej 70. roku życia, przeprowadzono w tej grupie chorych randomizowane badanie kliniczne, porównujące radioterapię w połączeniu z leczeniem objawowym z wyłącznym leczeniem objawowym.

Metody. Chorych na gwiaździaka anaplastycznego lub glejaka wielopostaciowego, powyżej 70. roku życia, w stopniu sprawności co najmniej 70 w skali Karnofskiego, przydzielano losowo do leczenia wyłącznie objawowego lub do leczenia objawowego i radioterapii (radioterapia lokalna, dawka frakcyjna 1,8 Gy 5 razy w tygodniu do dawki całkowitej 50 Gy). Celem badania była ocena czasu przeżycia, czasu do progresji choroby, tolerancji radioterapii, jakości życia oraz czynności poznawczych.

Wyniki. 85 chorych leczonych w 10 instytucjach przydzielono losowo do radioterapii i leczenia objawowego lub wyłącznie leczenia objawowego. Badanie przerwano po pierwszej analizie wyników, która wykazała, że w zakresie skuteczności wyznaczonym w założeniach badania radioterapia w połączeniu z leczeniem objawowym była skuteczniejsza od leczenia wyłącznie objawowego. Ostateczną analizą objęto 81 chorych na glejaka wielopostaciowego (mediana wieku 73 lata, zakres 70-83). Po medianie czasu obserwacji 21 tygodni, mediana czasu przeżycia w grupie 39 napromienianych chorych wyniosła 29,1 tygodni, natomiast wśród 42 chorych otrzymujących wyłącznie leczenie objawowe 16,9 tygodni. Współczynnik ryzyka zgonu w grupie napromienianej wynosił 0,47 (95% przedział ufności, 0,29 do 0,76; $p = 0,002$). W grupie napromienianej nie wystąpiły żadne poważne zdarzenia niepożądane. Ocena jakości życia i czynności poznawczych nie różniła się pomiędzy grupami.

Wnioski. Zastosowanie radioterapii prowadzi do niewielkiej poprawy wyników leczenia, nie pogarszając jakości życia i funkcji poznawczych u chorych na glejaka wielopostaciowego w podeszłym wieku.

Dexrazoxane-associated risk for acute myeloid leukemia/myelodysplastic syndrome and other secondary malignancies in pediatric Hodgkin's disease

Tebbi CK, London WB, Friedman D i wsp.

J Clin Oncol 2007; 25: 493-500.

W badaniach 9426 i 9425 prowadzonych przez Pediatric Oncology Group (POG) oceniano skuteczność deksrazoksanu (DRZ) – leku działającego cytoprotekcyjnie na serce i płuca u chorych leczonych z powodu ziarnicy złośliwej. Oceniono w tej grupie chorych częstość występowania ostrej białaczki szpikowej, zespołu mielodysplastycznego oraz innych wtórnych nowotworów.

Metody. Chorych na ziarnicę złośliwą z wysokimi i niskimi czynnikami ryzyka leczono z zastosowaniem odpowiednio doksorubicyny, bleomycyny, winkrystyny oraz etopozydu (ABVE) lub schematu o zwiększonej intensywności dawki z udziałem prednizonu i cyklofosfamidu (ABVE-PC), a następnie napromieniano niskimi dawkami. Liczba podawanych cykli chemioterapii zależała od szybkości uzyskania odpowiedzi na leczenie. Chorzy byli losowo przydzielani do chemioterapii z DRZ (n=239) lub bez DRZ (n=239), aby ocenić jego wartość w zmniejszaniu liczby niepożądanych zdarzeń ze strony serca i płuc.

Wyniki. U 10 chorych wystąpiły wtórne nowotwory. Sześciu spośród ośmiu chorych, u których rozwinęła się ostra białaczka szpikowa lub zespół mielodysplastyczny otrzymywało DRZ, również oba rozpoznane guzy lite (kostniakomięsak i brodawkowy rak tarczycy) wystąpiły u chorych otrzymujących DRZ. W czasie obserwacji o medianie 58 miesięcy 4-letnie skumulowane ryzyko wystąpienia ostrej białaczki szpikowej/zespołu mielodysplastycznego wyniosło $2,55\% \pm 1,0\%$ u chorych otrzymujących DRZ w porównaniu do $0,85\% \pm 0,6\%$ w grupie nie otrzymującej DRZ ($p=0,160$). Skumulowane ryzyko wystąpienia wtórnego nowotworu ogółem w grupie otrzymującej DRZ wyniosło $3,43\% \pm 1,2\%$, natomiast w grupie nie otrzymującej DRZ $0,85\% \pm 0,6\%$ ($p=0,060$). Standaryzowany współczynnik ryzyka wystąpienia ostrej białaczki szpikowej/zespołu mielodysplastycznego wśród otrzymujących DRZ, wyniósł 613,6 w porównaniu do 202,4 u nie otrzymujących DRZ ($p=0,0990$). Standaryzowany współczynnik ryzyka wystąpienia wszystkich wtórnych nowotworów u chorych otrzymujących i nie otrzymujących DRZ wyniósł odpowiednio 41,86 i 10,08 ($p=0,0231$).

Wnioski. DRZ jest inhibitorem topoizomazy II o mechanizmie działania odmiennym od etopozydu i doksorubicyny. Dodanie DRZ do ABVE oraz ABVE-PC może zwiększać ryzyko występowania wtórnych nowotworów oraz ostrej białaczki mieloblastycznej/zespołu mielodysplastycznego.

Randomized controlled trial of resection versus radiotherapy after induction chemotherapy in stage IIIA-N2 non-small-cell lung cancer

van Meerbeek JP, Kramer GW, Van Schil PE i wsp.

European Organisation for Research and Treatment of Cancer-Lung Cancer Group

J Natl Cancer Inst 2007; 99: 442-450.

Zastosowanie indukcyjnej chemioterapii przed resekcją miąższu płucnego pozwala uzyskać lepsze wyniki leczenia chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca w stopniu zaawansowania IIIA-N2 w porównaniu do leczenia wyłącznie operacyjnego. Postawiono hipotezę, że resekcja przeprowadzona po uzyskaniu odpowiedzi na chemioterapię będzie skuteczniejszym leczeniem miejscowo-regionalnym od radioterapii.

Metody. Wybrani chorzy na histologicznie lub cytologicznie potwierdzonego niedrobnokomórkowego raka płuca w stopniu zaawansowania IIIA-N2 otrzymywali trzy cykle chemioterapii indukcyjnej zawierającej cisplatynę. Chorych z odpowiedzią na chemioterapię przydzielano losowo do leczenia operacyjnego lub radioterapii. Krzywe przeżycia szacowano od randomizacji przy użyciu metody Kaplana-Meiera.

Wyniki. Odpowiedź na chemioterapię indukcyjną uzyskano u 61% spośród 579 chorych (95% przedział ufności 57% do 65%). 167 chorych przydzielono do leczenia operacyjnego, a 165 do radioterapii. Spośród 154 operowanych chorych (92%), u 14% przeprowadzono wyłącznie resekcję, u 50% doszczętną resekcję, u 42% stwierdzony histopatologicznie stopień zaawansowania był niższy niż przed chemioterapią, u 5% chorych stwierdzono potwierdzony histopatologicznie całkowitą remisję, 4% chorych zmarło po zabiegu. Pooperacyjną radioterapię zastosowano u 62 chorych (40%). Spośród 154 chorych napromienianych (93%) radioterapię zgodnie z planem przeprowadzono u 55%, a wczesne i późne powikłania popromienne ze strony przełyku i płuc 3. i 4. stopnia wystąpiły odpowiednio u 4% i 7% chorych. Jeden chory zmarł z powodu popromiennego zapalenia płuc. Mediana czasu przeżycia oraz udział pięcioletnich przeżyć wśród chorych przydzielonych losowo do leczenia operacyjnego i radioterapii wyniosły odpowiednio 16,4 w porównaniu do 17,5 miesięcy oraz 15,7% w porównaniu do 14% (współczynnik ryzyka 1,06, 95% przedział ufności 0,84 do 1,35). Udziały przeżyć do progresji choroby były podobne w obu grupach.

Wnioski. Wykonanie zabiegu operacyjnego u wybranych chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca w patologicznie potwierdzonym stopniu zaawansowania IIIA-N2 z odpowiedzią na indukcyjną chemioterapię nie poprawiało czasu przeżycia i czasu do progresji w porównaniu do radioterapii. Ponieważ radioterapia związana jest z niewielką toksycznością i śmiertelnością powinna być preferowaną formą leczenia miejscowo-regionalnego w tej grupie chorych.

Sentinel-lymph-node biopsy as a staging procedure in breast cancer: update of a randomised controlled study

U Veronesi, G Paganelli, G Viale i wsp.
Lancet Oncol 2006; 7: 983-990

U chorych na raka piersi biopsja węzła wartowniczego (*sentinel-lymph-node biopsy* – SLNB) dostarcza chirurgowi informacji pozwalających uniknąć usunięcia pachowych węzłów chłonnych (*axillary-lymph-node dissection* – ALND), jeżeli w tym węźle nie stwierdzono przerzutów raka. To postępowanie ma korzystny wpływ na jakość życia chorych. Wyniki wcześniej opublikowanego badania wykazały, że biopsja węzła wartowniczego dokładnie określa obecność przerzutów w pachowych węzłach chłonnych, gdy rozmiar guza pierwotnego nie przekracza 2 cm średnicy. Przedstawiono wyniki z dłuższego okresu obserwacji.

Metody. Chore na raka piersi z guzem ≤ 2 cm po leczeniu oszczędzającym (*breast-conserving surgery*) przydzielano losowo do SLNB, a następnie całkowitego ALND (grupa ALND) lub do SLNB z ALND wykonywanym jedynie wówczas, gdy stwierdzono przerzuty w wartowniczym węźle chłonnym (grupa SLN). Analizę ograniczono jedynie do chorych z charakterystyką guza odpowiadającą kryteriom włączenia do badania. Głównym wskaźnikiem końcowej oceny była liczba przerzutów do pachowych węzłów chłonnych u kobiet z grupy SLN bez przerzutów do SLN, moc oceny stopnia zaawansowania przy użyciu SLNB oraz czas wolny od choroby i całkowity czas przeżycia.

Wyniki. U 83 spośród 257 chorych (32%) z grupy ALND stwierdzono przerzuty do SLN, a u 174 (68%) ich nie stwierdzono; 8 spośród chorych bez przerzutów do SLN miało fałszywie ujemny. 92 spośród 259 chorych w grupie SLN (36%) miały dodatni SLN, a 167 (65%) ujemny SLN. U jednej spośród 167 chorych z grupy SLN nie poddanych ALND, w czasie obserwacji stwierdzono klinicznie przerzuty do pachowych węzłów chłonnych (tzn. przypadek fałszywie ujemny). Po medianie czasu obserwacji 79 miesięcy (zakres 15–97), wystąpiły 34 zdarzenia związane z rakiem piersi: 18 w grupie ALND i 16 w grupie SLN (*log-rank* $p=0,6$). Udział całkowitych 5-letnich przeżyć wyniósł 96,4% (95% przedział ufności 94,1-98,7%) w grupie ALND oraz 98,4% (96,9-100%) w grupie SLN (*log-rank* $p=0,1$).

Wnioski. SLNB pozwala na uniknięcie ALND u chorych bez przerzutów do SLN i zmniejszenie ryzyka pooperacyjnych powikłań oraz kosztów pobytu w szpitalu. Znalezienie tylko jednego przypadku wystąpienia przerzutów do pachowych węzłów chłonnych wśród chorych nie poddanych ALND (przy spodziewanej liczbie 8 przypadków) można wytłumaczyć na podstawie różnych hipotez, w tym teorii komórek macierzystych.

MRI evaluation of the contralateral breast in women with recently diagnosed breast cancer

Lehman CD, Gatsonis C, Kuhl CK i wsp.
 ACRIN Trial 6667 Investigators Group
N Engl J Med 2007; 356:1295-1303.

Wnikliwe badanie kliniczne oraz dokładna ocena mammografii pozwala na wykrycie raka w drugiej piersi u około 10% chorych leczonych z powodu raka piersi. Przeprowadzono badanie oceniające, czy badanie piersi metodą rezonansu magnetycznego (MRI) pozwoli na wykrycie raka drugiej piersi bezpośrednio po postawieniu rozpoznania pierwotnego raka piersi.

Metody. 969 chorych na raka piersi, bez zmian w badaniu klinicznym i mammografii drugiej piersi poddano badaniu MRI. Rozpoznanie raka przy zastosowaniu MRI musiało być potwierdzone na podstawie biopsji w czasie do 12 miesięcy od włączenia do badania. Nieobecność raka oceniano na podstawie biopsji, brak zmian przy fałszywie dodatnim wyniku badania na podstawie powtarzanych badań obrazowych i badania klinicznego lub obu tych metod w czasie rocznej obserwacji.

Wyniki. MRI pozwoliło na wykrycie raka drugiej piersi nie wykrytego w badaniu klinicznym, ani w mammografii u 30 spośród 969 kobiet włączonych do badania (3,1%). Czułość MRI drugiej piersi wyniosła 91%, a swoistość 88%. Ujemna wartość predykcyjna MRI wyniosła 99%. Biopsję z powodu zmian stwierdzonych w MRI wykonano u 121 spośród 969 kobiet (12,5%), w 30 z nich stwierdzono raka (24,8%); w tym w 18 przypadkach – raka inwazyjnego. Średni wymiar inwazyjnych raków wyniósł 10,9 mm. Wykrycie dodatkowych raków nie wiązało się z gęstością piersi, stanem menopauzalnym, ani z cechami histopatologicznymi pierwotnego guza.

Wnioski. MRI pozwala na wykrycie raka drugiej piersi, który może być przeoczony w badaniu klinicznym i mammografii w czasie pierwotnego rozpoznania raka piersi.

Influence of computer-aided detection on performance of screening mammography

Fenton JJ, Taplin SH, Carney PA i wsp.
N Engl J Med 2007; 356: 1399-1409.

Wspomagane komputerowo wykrywanie podejrzanych zmian w mammografii wprowadzono w celu ułatwienia pracy radiologom. Od czasu zatwierdzenia tej technologii przez Food and Drug Administration w 1998 roku, rozpowszechniła się ona w praktyce, ale jej wpływ na poprawność rozpoznania jest niejasny.

Metody. Oceniono zależność pomiędzy stosowaniem mammografii wspomaganą komputerowo oraz mammografii przesiewowej w latach 1998-2002 w 43 ośrodkach w 3 stanach USA. Pełne dane dotyczyły 222 135 kobiet (429 345 mammografii), w tym 2 351 kobiet z rozpoznaniem raka piersi postawionym w czasie 1 roku po

badaniu przesiewowym. Oceniono swoistość, czułość oraz dodatnią wartość predykcyjną przesiewowej mammografii z oraz bez wspomaganie komputerowego, jak również udział biopsji i wykrycia raka piersi oraz ogólnej zgodności, mierzonej przy użyciu pola pod krzywą ROC (*receiver-operating-characteristic*).

Wyniki. Siedem pracowni (16%) stosowało wykrywanie zmian wspomaganie komputerowo w czasie trwania badania. Swoistość zmniejszyła się z 90,2% sprzed zastosowania wspomaganie komputerowego do 87,2% po jego wprowadzeniu ($p < 0,001$), dodatnia wartość predykcyjna zmniejszyła się z 4,1% do 3,2% ($p = 0,01$), a udział biopsji zwiększył się o 19,7% ($p < 0,001$). Wzrost czułości z 80,4% do 84,0% nie był znaczący ($p = 0,32$). Zmiany w udziale wykryć raka (inwazyjnego oraz przewodowego *in situ*) nie były znaczące (4,15 przypadków na 1000 przesiewowych mammografii przed wspomaganie komputerowym oraz 4,20 po jego zastosowaniu, $p = 0,90$). Analizy danych 43 urzędzeń wykazały, że zastosowanie wspomaganie komputerowego wiązało się z obniżeniem ogólnej zgodności (pole pod krzywą ROC 0,871 w porównaniu do 0,919; $p = 0,005$).

Wnioski. Zastosowanie wspomaganie komputerowego wiązało się z obniżeniem ogólnej zgodności interpretacji przesiewowych mammografii. Zwiększenie udziału wykonywanych biopsji po zastosowaniu wspomaganie komputerowego do interpretacji mammografii nie wiązało się ze zwiększeniem wykrywalności inwazyjnego raka piersi.

Age at surgery for undescended testis and risk of testicular cancer

Pettersson A, Richiardi L, Nordenskjöld A i wsp.
N Engl J Med 2007; 356: 1835-1841.

Niezstąpienie jąder jest czynnikiem ryzyka nowotworu jądra i jest zazwyczaj leczone chirurgicznie. Nie jest jasne, czy wiek, w którym przeprowadza się zabieg operacyjny, wpływa na ryzyko rozwoju raka. Oceniono zależność pomiędzy wiekiem, w którym przeprowadzono zabieg operacyjny a ryzykiem raka jądra.

Metody. Na podstawie rejestru wypisów ze szpitali w Szwecji zidentyfikowano grupę mężczyzn poddanych zabiegom orchiopexji z powodu niezstąpienia jądra w latach 1964-1999. Grupę tę obserwowano pod kątem wystąpienia nowotworu jądra. Dane dotyczące czasu przeżycia oraz migracji pochodziły z rejestru populacji i zmian w populacji w latach 1965-2000. Oceniono względny współczynnik ryzyka wystąpienia nowotworu jądra przy użyciu modelu regresji standaryzowanych współczynników ryzyka Poissona, porównując ryzyko zachorowania w badanej kohorcie i ogólnej populacji. Wykorzystano również model regresji Coxa, stosując wewnętrzne porównania w grupach.

Wyniki. 16 983 mężczyzn poddano zabiegowi operacyjnemu z powodu niezstąpienia jądra. Czas obserwacji wyniósł 209 984 osobołat. W tym czasie rozpoznano 56 nowotworów jądra. Względny współczynnik ryzyka

nowotworu jądra wśród chorych poddanych orchiopexji przed 13. rokiem życia wyniósł 2,23 (95% przedział ufności [CI] 1,58 do 3,06), natomiast wśród leczonych w wieku ≥ 13 lat – 5,40 (95% CI 3,20 do 8,53) w porównaniu do ogólnej szwedzkiej populacji. Wpływ wieku, w którym wykonano orchiopexję, na ryzyko nowotworu jądra był podobny w porównaniach przeprowadzonych wewnątrz kohorty.

Wnioski. Leczenie niezstąpienia jądra przed okresem dojrzewania zmniejsza ryzyko zachorowania na raka jądra.

Induction chemotherapy followed by chemoradiotherapy compared with chemoradiotherapy alone for regionally advanced unresectable stage III non-small-cell lung cancer: Cancer and Leukemia Group B

Vokes EE, Herndon JE, Kelley MJ i wsp.
J Clin Oncol 2007; 25: 1698-1704.

Jedną z metod standardowego leczenia nieresekcyjnego niedrobnokomórkowego raka płuca w stopniu zaawansowania III jest jednoczesna chemioradioterapia. W badaniu Cancer and Leukemia Group B nr 39801 oceniano, czy zastosowanie indukcyjnej chemioterapii przed jednoczesną chemioradioterapią wydłuża czas przeżycia chorych.

Chorzy i metody. Od lipca 1998 r. do maja 2002 r., 366 chorych przydzielono losowo do ramienia A (natychmiastowa jednoczesna chemioradioterapia z karboplatiną AUC 2 i paklitaksellem 50 mg/m² podawanymi raz w tygodniu łącznie z 66 Gy na obszar klatki piersiowej) lub do ramienia B (2 cykle karboplatyny AUC 6 i paklitaksel 200 mg/m² podawane co 21 dni, a następnie leczenie jak w ramieniu A). Do badania włączono 360 chorych.

Wyniki. 34% stanowiły kobiety, 66% – mężczyźni, mediana wieku 63 lata. Najczęstszym powikłaniem 3. lub 4. stopnia w trakcie indukcyjnej chemioterapii była neutropenia (odpowiednio 18% i 20%). W trakcie jednoczesnej chemioradioterapii nie było różnicy w nasileniu zapalenia przełyku (stopień 3. i 4. odpowiednio 30% i 2% w ramieniu A w porównaniu do 28% i 8% w ramieniu B) i duszności (stopień 3. i 4. odpowiednio 11% i 3% w ramieniu A w porównaniu do 15% i 4% w ramieniu B). Różnice w czasie przeżycia nie były znaczące ($p = 0,3$), mediana czasu przeżycia w ramieniu A wyniosła 12 miesięcy (95% przedział ufności 10 do 16 miesięcy) w porównaniu do 14 miesięcy (95% przedział ufności 11 do 16 miesięcy) w ramieniu B, a udział 2-letnich przeżyć – 29% (95% przedział ufności 22% do 35%) oraz 31% (95% przedział ufności 25% do 38%). Wiek, ubytek masy ciała przed rozpoczęciem leczenia oraz stan ogólny były znaczącymi czynnikami predykcyjnymi.

Wnioski. Dodanie wstępnej chemioterapii do jednoczesnej chemioradioterapii zwiększa toksyczność leczenia bez zysku w przeżyciu w porównaniu do wyłącznej

chemioradioterapii. Mediana czasu przeżycia osiągnięta w grupach jest niska, rutynowe stosowanie cotygodniowej karboplatyny z paklitakselem w połączeniu z jednoczesną radioterapią powinno zostać poddane powtórnej ocenie.

Opracowali:

dr n. med. Anna Kowalczyk

dr n. med. Ewa Szutowicz

dr n. med. Krzysztof Konopa

dr n. med. Rafał Dziadziuszko