

W niniejszym dziale zamieszczamy wybrane streszczenia rozpraw doktorskich dotyczących chorób nowotworowych, obronionych przed Radą Naukową Centrum Onkologii — Instytutu im. M. Skłodowskiej-Curie oraz w innych ośrodkach naukowych w kraju. Zachęcamy Doktorantów do kontaktu

z Redakcją *Nowotworów* i nadsyłanie propozycji na adres: redakcja@coi.waw.pl.

Inną możliwością publikacji doktoratu, do której również zachęcamy, jest przedstawienie go w obszerniejszej formie — w postaci klasycznej pracy oryginalnej.

Ocena wpływu stosowania rytuksymabu na wyniki leczenia chorych na chłoniaki rozlane z dużych komórek B z obecnością zmian pozawęzłowych

Agnieszka Badora-Rybicka

Promotor: prof. dr hab. n. med. Sebastian Giebel

Recenzenci: prof. dr hab. n. med. Ewa Lech-Marańda, prof. dr hab. n. med. Jerzy Wojnar

Data obrony: 10 marca 2014 r.

Chłoniak rozlany z dużych komórek B (*diffuse large B-cell lymphoma* — DLBCL) jest najczęstszym podtypem chłoniaka nieziarnicznego u dorosłych. Aktualnie standardem leczenia chorych na DLBCL jest immunochemioterapia R-CHOP (rytuksymab, cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizon). Według International Prognostic Index (IPI) do niekorzystnych czynników rokowniczych w przypadku rozpoznania DLBCL zalicza się między innymi obecność dwóch i więcej ognisk pozawęzłowych choroby. Rola dołączenia rytuksymabu do chemioterapii CHOP u chorych na DLBCL z obecnością zmian pozawęzłowych pozostaje przedmiotem dyskusji. Również znaczenie prognostyczne czynników wchodzących w skład IPI w dobie immunochemioterapii jest kwestionowane.

Pierwszorzędowym celem niniejszej analizy była ocena wpływu dołączenia rytuksymabu do polichemioterapii na wyniki leczenia chorych z pozawęzłową lokalizacją DLBCL. Drugorzędowym celem pracy była w dobie immunochemioterapii ocena znaczenia prognostycznego składowych IPI, w tym obecności zmian pozawęzłowych.

Dokonano retrospektywnej analizy dokumentacji medycznej chorych leczonych w latach 2004–2011 w Centrum Onkologii — Instytucie im. M. Skłodowskiej-Curie w Gliwicach oraz w Centrum Onkologii im. prof. F. Łukaszczyka w Bydgoszczy. Kryteriami włączenia były: rozpoznanie DLBCL na podstawie badania histopatologicznego, wiek powyżej 18 lat oraz leczenie I linii wg schematu R-CHOP lub CHOP. Za kryteria wyłączenia przyjęto: rozpoznanie pierwotnego DLBCL ośrodkowego układu nerwowego oraz pierwotnego chłoniaka śródpiersia. Na podstawie wymienionych kryteriów analizą objęto dokumentację 230 chorych. Wyodrębnione grupy (R-CHOP i CHOP) różniły się między sobą w sposób istotny wiekiem (mediana wieku w grupie CHOP była większa).

Dołączenie rytuksymabu do polichemioterapii przełożyło się w sposób znamienny na poprawę odpowiedzi na leczenie (odsetek odpowiedzi całkowitych [*complete response* — CR]: 56,7% vs 32,7%; $p = 0,003$) oraz na wyniki odległe (prawdopodobieństwo całkowitego przeżycia [*overall survival* — OS] po trzech latach: 81,3% vs 61,4%; $p = 0,007$) w całej analizowanej grupie. W odróżnieniu od chorych z wyłącznie węzłową lokalizacją DLBCL, w przypadku obecności ognisk pozawęzłowych choroby nie obserwowano korzyści z immunochemioterapii (prawdopodobieństwo OS: 83,3% vs 76 %; $p = 0,51$). Na podstawie analizy wielowariantowej stwierdzono, że w dobie leczenia rytuksymabem jedynie stopień zaawansowania DLBCL \geq III miał znaczenie rokownicze dla OS, przeżycia do progresji choroby [*progression free survival* — PFS] i przeżycie bez jakiegokolwiek nawrotu [*event free survival* — EFS]. Ponadto aktywność dehydrogenazy mleczanowej (LDH) przekraczająca górną granicę normy znamiennie wpływała na ryzyko zgonu. Obecność 2 lub więcej zmian pozawęzłowych nie miała znaczenia prognostycznego w dobie leczenia rytuksymabem (współczynnik ryzyka dla śmiertelności 1,34; 95% CI: 0,51–5,35; $p = 0,55$).

Przedstawiona analiza nie dostarczyła dowodów korzystnego wpływu dołączenia rytuksymabu do polichemioterapii CHOP na wyniki leczenia chorych z obecnością ognisk pozawęzłowych DLBCL. W dobie leczenia z wykorzystaniem rytuksymabu obecność i liczba zmian pozawęzłowych nie wpływa na rokowanie u chorych na DLBCL. Powyższe obserwacje wymagają weryfikacji w niezależnych populacjach chorych, a optymalnie — w prospektywnych badaniach klinicznych.

Dr n. med. Agnieszka Badora-Rybicka

Klinika Onkologii Klinicznej i Doświadczalnej,

Centrum Onkologii — Instytut im. M. Skłodowskiej-Curie, Oddział w Gliwicach

e-mail: agnieszka.k.badora@gmail.com

Analiza zmian opisywanych w niskodawkowej tomografii komputerowej klatki piersiowej w populacji mężczyzn o podwyższonym ryzyku zachorowania na raka płuca

Kinga Kiszka

Promotor: dr hab. n. med. Beata Sas-Korczyńska, prof. nadzw.

Recenzenci: prof. dr hab. n. med. Andrzej Drop, prof. dr hab. n. med. Krzysztof Krzemieniecki

Data obrony: 9 czerwca 2014 r.

Rak płuca jest najczęściej rozpoznawanym nowotworem złośliwym u mężczyzn, u których stanowi najczęstszą przyczynę zgonu z powodu chorób nowotworowych. W Polsce w 2010 roku zarejestrowano 20 832 nowych zachorowań na raka płuca (70,9% u mężczyzn) i 22 348 zgonów z powodu tego nowotworu (72,5% u mężczyzn). Jednym z najważniejszych czynników rokowniczych NDKRP jest stopień zaawansowania klinicznego. Odsetek 5-letnich przeżyć całkowitych w I i II stopniu zaawansowania wynosi 45–70%, jednak rak płuca w niskim stopniu zaawansowania (I–II) rozpoznawany jest najrzadziej i stanowi zaledwie 15–35%. Wzrost wykrywalności raka płuca w I stopniu zaawansowania obserwuje się w prowadzonych badaniach przesiewowych z zastosowaniem niskodawkowej tomografii komputerowej (LDCT) klatki piersiowej — wykrywalność niezaawansowanego raka płuca waha się wówczas od 70 do 90%.

Celem pracy była analiza morfologiczna guzków i towarzyszących im zmian wykrywanych w LDCT klatki piersiowej w populacji mężczyzn o podwyższonym ryzyku zachorowania na raka płuca (tj. palaczy papierosów, w wieku powyżej 54 roku życia, mieszkańców Krakowa lub okolic). Wyniki służą do oceny przydatności LDCT klatki piersiowej w aspektach: częstości uzyskania pozytywnych odpowiedzi (tj. wykrywania guzków potencjalnie złośliwych) oraz rozpoznawania raka płuca we wczesnych stopniach zaawansowania.

Od lipca 2010 r. do sierpnia 2011 r. do badania włączono 900 mężczyzn urodzonych pomiędzy 1 stycznia 1936 r. a 1 stycznia 1960 r., którzy byli palaczami papierosów (zarówno obecnie, jak i w przeszłości) oraz mieszkańcami miasta Krakowa lub okolic. LDCT klatki piersiowej wykonano przy użyciu dwuźródłowego 64-rzędowego tomografu komputerowego Sensation Cardiac (Siemens) techniką spiralną, w warstwie o grubości 1 mm z rekonstrukcją warstwy o grubości 0,75 mm. Zastosowanie protokołu CARE Dose umożliwiło automatyczną modulację dawki (z napięciem i natężeniem na poziomie 120 kVp i 50 mAs), dodatkowo modyfikowaną przez zmianę wartości napięcia (80–140 kV) zależną od ciężaru ciała dla każdego badanego (< 80 kg, 80–90 kg i > 90 kg), przy natężeniu w zakresie 30–40 mAs. Równoważnik dawki efektywnej promieniowania nie przekraczał 1,5 mSv. Wskaźnik dawki pochłoniętej w objętości (CDTIvol) nie przekraczał 3,2 mGy.

W analizie czynników ryzyka uwzględniono: wiek, status i intensywność palenia papierosów (czas palenia, liczbę papierosów wypalanych dziennie, liczbę paczkołat, czas niepalenia), narażenie na azbest, status społeczny, występowanie w rodzinie chorób płuc, chorób układu sercowo-naczyniowego, nowotworów, obecność czynników ryzyka miażdżycy, występowanie objawów klinicznych ze strony układu oddechowego w ciągu 3 miesięcy przed włączeniem do badania.

Ze względu na morfologię i wielkość wyróżniono 3 typy guzków (niezłośliwy, nieokreślony i potencjalnie złośliwy), którym przypisano kolejno niskie, pośrednie i wysokie ryzyko rozwoju raka płuca (odpowiednio grupy A, B i C). Oceniono także występowanie i stopień nasilenia zmian towarzyszących guzkom (limfadenopatii śródpiersia, rozedmy mięszu, rozstrzeni oskrzeli, pogrubienia ścian oskrzeli, zagęszczeń typu „mlecznego szkła”, konsolidacji, wysięku opłucnowego itp.).

W analizie statystycznej zastosowano test t-Studenta, test U Manna-Whitneya, analizę wariancji ANOVA oraz test *post hoc* Tukeya, test niezależności χ^2 . Analizę regresji logistycznej wykorzystano do oceny związku czynników epidemiologicznych, społecznych i klinicznych z wystąpieniem raka płuca oraz transformacji guzka niezłośliwego i nieokreślonego do grupy wyższego ryzyka. Przyjęto poziom istotności statystycznej wynoszący $\alpha = 0,05$.

Wszyscy ($n = 900$) badani byli w wieku od 50 do 74 lat ($60,1 \pm 5,95$ roku, mediana 60 lat) oraz byli palaczami papierosów (59,4% — aktualnymi, a 40,6% — paliło papierosy w przeszłości). Grupa palących obecnie — w porównaniu z palącymi w przeszłości — charakteryzowała się niższą średnią liczbą papierosów wypalanych dziennie (21,5 vs 25,8) oraz dłuższym łącznym czasem palenia (38,4 vs 31,7 roku), natomiast średnie wartości liczby paczkołat w obu podgrupach były podobne i wynosiły 41,6. U 81 (9%) badanych stwierdzono narażenie na azbest, które w 74,1% ($n = 60$) wynosiło poniżej 10 lat. Zachorowania w rodzinie na nowotwory stwierdzono u 34,8% ($n = 312$) badanych, a na choroby płuc — u 26,9% ($n = 242$). Ocena wskaźników otyłości (BMI i WHR) wykazała nadwagę u 75,3% ($n = 678$) badanych, z czego u 26,4% ($n = 237$) stwierdzono cechy otyłości androidalnej ($WHR > 1$), a u pozostałych 66,5% ($n = 596$) — gynoidalnej ($WHR < 1$). Przebyte przewlekłe zapalenie oskrzeli stwierdzono u 14,3% ($n = 129$) badanych, a rozedmę płuc u 8,4% ($n = 76$). Najczęstszym objawem zgłaszanym przez badanych była nadprodukcja śluzu (53,6%; $n = 482$) i kaszel (51,8%; $n = 466$). Duszność występowała u 35,3% ($n = 318$) badanych.

Na podstawie cech morfologicznych guzków do grupy niskiego ryzyka raka rozwoju płuca zakwalifikowano 61,8% ($n = 556$) mężczyzn; 33,9% ($n = 305$) zakwalifikowano do grupy pośredniego ryzyka rozwoju raka płuca, natomiast 4,3% ($n = 39$) badanych do grupy wysokiego ryzyka raka płuca. Najstarszą grupą byli mężczyźni z obecnością guzka potencjalnie złośliwego — 17,9% z nich było w wieku 70–74 lat w porównaniu z grupą niskiego (6,1%) i grupą pośredniego ryzyka rozwoju raka płuca (9,8%). Ocena częstości występowania zmian towarzyszących guzkom wykazała, że istotnie częściej zmiany te obserwowane były w grupie wysokiego ryzyka rozwoju raka płuca (grupa C). Spośród 39 badanych z grupy C dalszej diagnostyce po LDCT poddano 32 (82,1%); u 7 spośród 32 badanych (21,9%) rozpoznano raka płuca. Stanowili oni 17,9% grupy wysokiego ryzyka i 0,78% wszystkich badanych.

Wyniki analizy regresji logistycznej wykazały trend zwiększenia szansy na wystąpienie guzka potencjalnie złośliwego u starszych mężczyzn, o niższym BMI, palących papierosy dłużej, z przewlekłym zapaleniem oskrzeli, występowaniem rozedmy płuc, rozstrzeni oskrzeli i pogrubienia ścian oskrzeli. Większe szanse zezłośliwienia ma duży guzek spikularny, zlokalizowany w płacie górnym, przylegający do opłucnej, bez łagodnych zwapnień i tłuszczu. Guzki potencjalnie złośliwe w LDCT częściej zlokalizowane były w prawym płucu (57,1% vs 37,1%) oraz w płatach górnych (51,4% vs 37,1%). Badanie LDCT klatki piersiowej wykazało swoistość na poziomie 94,6%. W badanej grupie, szczególnie u aktualnych palaczy papierosów, stwierdzono istotne niekorzystne znaczenie następujących czynników: wieku, czasu palenia papierosów, liczby paczkołat, przebycia zapalenia oskrzeli i rozedmy płuc oraz obecność rozedmy, rozstrzeni oskrzeli, pogrubienia ścian oskrzeli, zagęszczeń typu „mlecznego szkła” i konsolidacji.

Wyniki przeprowadzonych analiz czynników epidemiologicznych, społecznych i klinicznych w grupie z potwierdzonym rakiem płuca wykazały, że istotnymi czynnikami były: wiek powyżej 60 lat, palenie papierosów ponad 45 lat (z liczbą paczkołat przynajmniej 37 lat), obecność limfadenopatii śródpiersia (szczególnie o dużym nasileniu) i zagęszczeń typu „mlecznego szkła”.

Dr n. med. Kinga Kiszka

Zakład Radiologii

Krakowski Szpital Specjalistyczny im. Jana Pawła II

e-mail: kinga_kiszka@wp.pl