

Journal Club

Activity of a specific inhibitor of the BCR-ABL tyrosine kinase in the blast crisis of chronic myeloid leukemia and acute lymphoblastic leukemia with the Philadelphia Chromosome

Druker BJ, Sawyers CL, Kantarjian H. i wsp.
N Engl J Med 2001; 344: 1038-42

Kinaza tyrozynowa BCR-ABL jest produktem chromosomu Philadelphia. Obecność tego enzymu stwierdza się w trakcie trwania choroby u wszystkich chorych na przewlekłą białaczkę szpikową i u 20% chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną. Biorąc pod uwagę znaczną aktywność inhibitora u chorych w przewlekłej fazie choroby, oceniono działanie STI571 (uprzednio znanego jako CGP 57148B), specyficznego inhibitora kinazy tyrozynowej BCR-ABL, u chorych na przewlekłą białaczkę szpikową w przełomie blastycznym oraz u chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną z obecnym chromosomem Philadelphia.

Metody. Przeprowadzono badanie pilotowe z eskalacją dawki, w którym 58 chorym podawano STI571. Do badania włączono 38 chorych na przewlekłą białaczkę szpikową w przełomie blastycznym oraz 20 chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną lub w przełomie limfoblastycznym. Lek podawano doustnie w dawkach od 300 do 1000 mg.

Wyniki. Odpowiedź na leczenie uzyskano u 21 spośród 38 chorych (55%) z obrazem przełomu blastycznego w przebiegu przewlekłej białaczki szpikowej; u 4 spośród 21 chorych stwierdzono całkowitą remisję hematologiczną. Spośród 20 chorych z przełomem blastycznym w przebiegu białaczki limfoblastycznej 14 (70%) odpowiedziało na leczenie, z czego u 4 stwierdzono całkowitą remisję hematologiczną. 7 chorych na przewlekłą białaczkę szpikową w przełomie blastycznym kontynuuje leczenie i pozostaje w remisji od 101 do 349 dni od rozpoczęcia leczenia. Nawrót choroby wystąpił u wszystkich z wyjątkiem jednego chorego na ostrą białaczkę limfoblastyczną. Najczęściej obserwowanymi działaniami niepożądanymi były nudności, wymioty, obrzęki, trombocytopenia i neutropenia.

Wnioski. STI571 – inhibitor kinazy tyrozynowej BCR-ABL jest dobrze tolerowanym lekiem o znacznej aktywności w przełomie blastycznym w przebiegu przewlekłej białaczki szpikowej oraz w ostrej białaczce limfoblastycznej z obecnym chromosomem Philadelphia.

Efficacy and safety of a specific inhibitor of the BCR-ABL tyrosine kinase in chronic myeloid leukemia

Druker BJ, Talpaz M, Resta DJ i wsp.
N Engl J Med 2001; 344: 1031-7

Kinaza tyrozynowa BCR-ABL wywołuje przewlekłą białaczkę szpikową. Ponieważ aktywność kinazy tyrozynowej odpowiada za transformujące właściwości BCR-ABL, wydaje się, że inhibitor kinazy mógłby być skuteczny w leczeniu przewlekłej białaczki szpikowej.

Metody. Przeprowadzono badanie kliniczne pierwszej fazy z eskalacją dawki STI571 (uprzednio znanego jako CGP 57148B) – swoistego inhibitora kinazy tyrozynowej BCR-ABL. STI571 podawano doustnie chorym na przewlekłą białaczkę szpikową, u których wyczerpano możliwości leczenia interferonem alfa. Kolejni chorzy włączani do badania otrzymywali lek w dawkach wzrastających od 25 do 1000 mg dziennie (14 poziomów dawki).

Wyniki. Leczenie STI571 powodowało minimalne działania niepożądane, najczęściej występowały nudności, bóle mięśni, obrzęki i biegunka. Nie określono maksymalnej dawki tolerowanej. Całkowitą remisję hematologiczną osiągnięto u 53 z 54 chorych otrzymujących lek w dawce 300 mg lub więcej. Remisję najczęściej obserwowano w ciągu pierwszych czterech tygodni leczenia. Spośród 54 chorych otrzymujących lek w dawce równej lub większej od 300 mg, u 29 stwierdzono odpowiedź cytogenetyczną, w tym u 17 (31% z 54 chorych otrzymujących tę dawkę) – odpowiedź znacznego stopnia (od 0 do 35% komórek w metafazie, zawierających chromosom Philadelphia). U 7 chorych uzyskano całkowitą odpowiedź cytogenetyczną.

Wnioski. STI571 jest dobrze tolerowanym lekiem, o znamiennej aktywności przeciwbiałaczkowej u chorych na przewlekłą białaczkę szpikową, po niepowodzeniu leczenia interferonem alfa. Wyniki badania stanowią dowód na kluczową rolę aktywności kinazy tyrozynowej BCR-ABL w patogenezie przewlekłej białaczki szpikowej oraz wskazują na potencjalne możliwości odkrywania nowych leków przeciwnowotworowych, ukierunkowanych na swoiste zaburzenia molekularne, obecne w ludzkich nowotworach.

Five versus more than five years of tamoxifen for lymph node-negative breast cancer: updated findings from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-14 randomized trial

Fisher B, Dignam J, Bryant J i wsp.
J Natl Cancer Inst 2001; 93: 684-690

Upřednio publikowane wyniki badania NSABP B-14, randomizowanego badania klinicznego kontrolowanego placebo, wykazały, że stosowanie tamoksyfenu przez 5 lat wywiera długotrwały korzystny efekt w grupie chorych na raka piersi z dodatnim receptorem estrogenowym bez zajęcia węzłów chłonnych. Chore przydzielano losowo do przedłużonego leczenia tamoksyfenem lub otrzymania placebo i po czteroletnim okresie obserwacji nie stwierdzono korzyści związanych z przedłużonym przyjmowaniem tamoksyfenu. Ponieważ optymalny czas leczenia tamoksyfenem pozostaje nadal przedmiotem kontrowersji, postanowiono powtórnie ocenić omawianą grupę chorych, jako że upłynęły kolejne 3 lata obserwacji, a od czasu ostatniego raportu odnotowano szereg zdarzeń.

Metody. 1172 chore, które zakończyły pięcioletni okres leczenia tamoksyfenem i u których nie wystąpił w tym czasie nawrót choroby, były losowo przydzielane do otrzymania placebo (n=579) lub tamoksyfenu (n=593). Czas przeżycia, czas przeżycia wolnego od choroby i czas przeżycia wolnego od nawrotu określono z zastosowaniem metody Kaplana-Meyera, różnice pomiędzy grupami określono testem log-rank. Ryzyko względne nawrotu choroby obliczono za pomocą modelu proporcjonalnego ryzyka Coxa. Wartości P określano obustronnie. Po siedmiu latach od randomizacji chorych leczonych tamoksyfenem do kontynuacji leczenia tamoksyfenem lub otrzymania placebo, chore, które zaprzestały leczenia tamoksyfenem, odniosły korzyść w porównaniu z chorymi kontynuującymi leczenie tamoksyfenem; czas przeżycia wolnego od choroby 82% vs 78% (p=0,03), czas przeżycia wolnego od nawrotu choroby 94,4% vs 92% (p=0,13), czas przeżycia 94% vs 91% (p=0,07). Brak korzyści z przedłużenia leczenia tamoksyfenem nie zależał od wieku ani innych cech.

Wnioski. Utrzymuje się brak korzyści ze stosowania leczenia tamoksyfenem ponad pięć lat.

High-dose interferon alfa-2b significantly prolongs relapse-free and overall survival compared with the GM2-KLH/QS-21 vaccine in patients with resected stage IIB-III melanoma: results of intergroup trial E1694/S9512/C509801

Kirkwood JM, Ibrahim JG, Sasman JA i wsp.
J Clin Oncol 2001; 19: 2370-2380

Cel badania. U chorych na czerniaka złośliwego o wysokim ryzyku leczenie interferonem alfa-2b (IFN α 2b) w wysokich dawkach jest obecnie postępowaniem standardowym. Ze względu na znaczną toksyczność, związaną z tym leczeniem, szczepionka mogłaby stanowić interesującą alternatywę. Gangliozyd GM2 jest dobrze poznany antygenem czerniaka, a występowanie przeciwciał przeciwko niemu związane jest z lepszym rokowaniem. Przeprowadzono prospektywne, randomizowane, wieloosrodkowe badanie, porównujące skuteczność leczenia IFN α 2b w wysokich dawkach, podawanych przez rok, ze skutecznością szczepionki zawierającej GM2, skoniugowanej z hemocyjaniną i QS21 (GMK), podawanej przez 96 tygodni (raz w tygodniu przez 4 tygodnie, a następnie co 12 tygodni).

Materiał i metody. Do badania włączano chorych na czerniaka złośliwego w stopniu zaawansowania IIB/III, po pierwotnym zabiegu operacyjnym. Przeprowadzano stratyfikację chorych według płci i liczby zajętych węzłów chłonnych. Oceniano czas przeżycia wolnego od nawrotu choroby i całkowity czas przeżycia.

Wyniki. Do badania włączono 880 chorych (440 w każdej z grup), spośród których do analizy włączono 774. Nabór do badania przerwano po wstępnej analizie danych, wskazującej na niższość leczenia szczepionką w porównaniu z leczeniem IFN α 2b. Dla chorych włączonych do analizy leczenie IFN α 2b w wysokich dawkach związane było ze statystycznie znamienne dłuższym czasem do nawrotu choroby (współczynnik ryzyka 1,47, p=0,0015) i całkowitym czasem przeżycia (współczynnik ryzyka 1,52, p=0,009) dla szczepionki, w porównaniu z interferonem. Podobny zysk wykazano w analizie, przeprowadzonej zgodnie z zasadą *intent-to-treat* (dla czasu wolnego od nawrotu choroby współczynnik ryzyka 1,49; a dla całkowitego czasu przeżycia współczynnik ryzyka 1,38). Korzyść z leczenia IFN α 2b w wysokich dawkach wykazano we wszystkich podgrupach chorych z zajęciem nie więcej niż 4 węzłów chłonnych, ale największą korzyść obserwowano w grupie chorych bez zajęcia węzłów chłonnych (dla czasu wolnego od nawrotu choroby współczynnik ryzyka 2,07; a dla całkowitego czasu przeżycia współczynnik ryzyka 2,71 [dane dla populacji chorych włączonej do analizy]). U chorych, którzy na szczepienie odpowiedzieli produkcją przeciwciał (miano powyżej 1:80), w 29, 85, 365 i 720 dniu badania, obserwowano trend w kierunku poprawy czasu wolnego od na-

wrotu choroby oraz całkowitego czasu przeżycia ($P_2=0,068$ w 29 dniu).

Wnioski. Badanie wykazało statystycznie znamienne korzyść, mierzoną wydłużeniem czasu wolnego od nawrotu choroby oraz całkowitego czasu przeżycia, wynikającą z leczenia interferonem alfa-2b w wysokich dawkach, w porównaniu do leczenia z zastosowaniem szczepionki GMK, u chorych na czerniaka złośliwego o dużym ryzyku nawrotu.

Hormone replacement therapy after a diagnosis of breast cancer in relation to recurrence and mortality

O'Meara ES, Rossing ME, Daling JR i wsp.

J Natl Cancer Inst 2001; 93: 754-61

Ze względu na obawy, że podawanie estrogenów może stymulować rozwój nawrotu choroby, najczęściej unika się stosowania hormonalnej terapii zastępczej (HTZ) u chorych na raka piersi. W badaniu podjęto próbę oceny wpływu hormonalnej terapii zastępczej na występowanie nawrotu choroby i umieralność chorych na raka piersi. **Metody.** Przeanalizowano dane 2755 chorych na inwazyjnego raka piersi, leczonych w dużych centrach medycznych w latach 1977-94. Wiek chorych wynosił od 35 do 74 lat w chwili rozpoznania. Wykorzystując informacje pochodzące z aptek stwierdzono, że 174 chore stosowały hormonalną terapię zastępczą po rozpoznaniu raka piersi. Każdej z chorych stosujących HTZ przyporządkowano cztery chore w podobnym wieku, stopniu zaawansowania choroby oraz z rozpoznaniem postawionym w tym samym roku kalendarzowym. Chore włączone do analizy nie miały objawów nawrotu choroby w chwili rozpoczęcia hormonoterapii lub w analogicznym czasie od rozpoznania. Obliczono odsetek nawrotów i zgonów do 1996 roku. Skorygowane ryzyko względne oszacowano z zastosowaniem modelu regresji Cox'a. Wszystkie testy statystyczne były dwustronne.

Wyniki. Odsetek nawrotów raka piersi wśród chorych stosujących HTZ wynosił 17 na 1000 osobo-lat, a wśród nie stosujących HTZ 30 na 1000 osobo-lat (skorygowane ryzyko względne dla chorych stosujących HTZ w porównaniu z nie stosującymi = 0,50; 95% przedział ufności, 0,30 do 0,85). Wskaźniki zgonów spowodowanych rakiem piersi wyniosły 5 na 1000 osobo-lat u stosujących HTZ, a u nie stosujących 15 na 1000 osobo-lat (skorygowane ryzyko względne = 0,34; 95% przedział ufności, 0,30 do 0,85). Umieralność wyniosła 16 na 1000 osobo-lat wśród chorych stosujących HTZ oraz 30 na 1000 osobo-lat wśród nie stosujących HTZ (skorygowane ryzyko względne = 0,48; 95% przedział ufności, 0,29 do 0,78). Względnie niskie odsetki nawrotów i zgonów obserwowano niezależnie od rodzaju stosowanej hormonalnej terapii zastępczej (wyłącznie doustnie 41% chorych, wyłącznie doPOCHWOWO 43%, obie metody 16%). Stosowanie wyższych dawek nie wiązało się z dalszym obniżeniem ryzyka względnego.

Wnioski. Zaobserwowano obniżenie ryzyka wystąpienia nawrotu choroby i zgonu u chorych po zakończonym leczeniu z powodu raka piersi, które stosowały hormonalną terapię zastępczą w porównaniu z chorymi, które jej nie stosowały. Pomimo istnienia pewnych wątpliwości wyniki badania sugerują, że hormonalna terapia zastępcza nie wpływa niekorzystnie na występowanie nawrotów choroby i umieralność.

Randomized phase III intergroup trial of isotretinoin to prevent second primary tumors in stage I non-small-cell lung cancer

Lippman SM, Lee JJ, Karp DD i wsp.

J Natl Cancer Inst 2001; 93: 605-618

Tło. Na podstawie obiecujących danych można przypuszczać, że zastosowanie chemioprewencji z wykorzystaniem retinoidów może prowadzić do obniżenia ryzyka wystąpienia drugiego pierwotnego nowotworu, obniżenia ryzyka nawrotu i wydłużenia czasu przeżycia chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca w I stopniu zaawansowania.

Metody. Przeprowadzono międzygrupowe badanie kliniczne III fazy, skoordynowane przez Narodowy Instytut Zdrowia (ang. National Cancer Institute, NCI), u 1166 chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca w I stopniu zaawansowania w ocenie patologicznej (kwalifikacja do badania następowała w okresie od 6 tygodni do 3 lat po zabiegu operacyjnym i dotyczyła chorych, którzy nie otrzymali chemioterapii ani radioterapii, badanie NCI nr I91-0001). Chorzy byli losowo przydzielani do grupy otrzymującej placebo lub retinoid izotretinoinę (30 mg/dziennie) przez 3 lata, na zasadzie podwójnie ślepej próby. Przydział chorych do obu ramion badania uwzględniał stratyfikację według stopnia zaawansowania, typu histologicznego i nałogu palenia tytoniu. Podstawowy cel badania (ocena czasu do wystąpienia drugiego pierwotnego nowotworu) oraz cele drugoplanowe (ocena czasu do wystąpienia nawrotu i zgonu) były analizowane za pomocą testu log-rank i modelu proporcjonalnego ryzyka Cox'a. Zastosowane testy statystyczne były obu-stronne.

Wyniki. Po okresie obserwacji, którego mediana wynosiła 3,5 roku, nie stwierdzono znamienych różnic pomiędzy grupami w zakresie czasu do wystąpienia drugiego nowotworu, czasu do nawrotu i czasu przeżycia. Nie-skorygowany współczynnik ryzyka (ang. *hazard ratio*, HR) dla grupy chorych otrzymujących izotretinoinę w porównaniu do grupy chorych otrzymujących placebo wynosił 1,08 (95% przedział ufności: 0,78-1,49) dla czasu do wystąpienia drugiego pierwotnego nowotworu, 0,99 (0,76-1,29) dla czasu do nawrotu i 1,07 (0,84-1,35) dla czasu przeżycia. W analizie wieloczynnikowej nie stwierdzono zależności pomiędzy czasem do wystąpienia drugiego nowotworu, a czynnikami uwzględnionymi przy stratyfikacji.

Stwierdzono zależność pomiędzy czasem do wystąpienia nawrotu, a cechą T [HR = 1,77 (1,35-2,31); T2 versus T1] i interakcją pomiędzy leczeniem a statusem palenia tytoniu [HR = 3,11 (1,00 – 9,71)]. Czas przeżycia był związany z cechą T [HR = 1,39 (1,10-1,77) T2 versus T1], typem histologicznym [HR = 1,31 (1,03-1,68); nowotwory płaskonabłonkowe versus inne] oraz interakcją pomiędzy leczeniem a nałogiem palenia tytoniu [HR = 4,39 (1,11-17,29)]; osoby palące versus leczone osoby niepalące]. Działania niepożądane względem skóry i błon śluzowych ($p < 0,001$) oraz rezygnacja z leczenia (40% versus 25%) były częstsze w grupie chorych otrzymujących izotretinoinę.

Wnioski. Leczenie izotretinoiną nie prowadzi do wydłużenia czasu do wystąpienia drugiego pierwotnego nowotworu, czasu do nawrotu i czasu przeżycia u chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca w I stopniu zaawansowania. Na podstawie drugoplanowej analizy podgrup wysunięto przypuszczenie, że zastosowanie izotretinoiny było szkodliwe u osób palących i korzystne u osób, które nigdy nie paliły tytoniu.

Methods to improve efficacy of intravesical Mitomycin C: Results of a randomized phase III trial

Au JLS, Badalament RA, Wientjes MG i wsp.

J Natl Cancer Inst 2001; 93: 597-604

Tło. Zastosowanie dopęcherzowej chemioterapii z wykorzystaniem mitomycyny C jest korzystne u chorych na powierzchniową postać raka pęcherza moczowego z wysokim ryzykiem nawrotu. Standardowe leczenie jest jednak empiryczne, a podawane w piśmiennictwie różne odsetki odpowiedzi mogą być częściowo związane z nieodpowiednią biodystrybucją leku. Przeprowadzono prospektywne, dwuramienne badanie kliniczne III fazy celem sprawdzenia, czy wyższe stężenie leku w moczu jest związane z jego większą skutecznością.

Metody. Do badania włączani byli chorzy na histologicznie potwierdzonego przejściowokomórkowego raka pęcherza moczowego. W grupie badanej ($n=119$) chorzy otrzymywali leczenie optymalizowane – mitomycyną C 40 mg dopęcherzowo, leczenie farmakologiczne, celem zmniejszenia objętości moczu oraz leczenie alkalinizujące mocz, celem zwiększenia stabilności cytotatyku. W grupie kontrolnej ($n=111$) chorzy otrzymywali leczenie standardowe – 20 mg mitomycyny C, bez farmakologicznego zmniejszania objętości czy alkalizacji moczu. W obu grupach leczenie prowadzono co tydzień przez 6 tygodni. Podstawowym celem badania była ocena odsetka odpowiedzi i czasu do nawrotu. Wyniki leczenia poddano analizie metodą Kaplana-Meiera i testem log-rank. Zastosowane testy statystyczne były obustronne.

Wyniki. Analizowane grupy były porównywalne pod względem czynników demograficznych i poprzedniego leczenia dopęcherzowego. Objawy dyzuryczne występowały częściej w grupie badanej, lecz nie były związane z ko-

niecznością przerwania leczenia. W analizie zgodnie z zasadą intencji leczenia, mediana czasu do nawrotu była dłuższa w grupie badanej i wynosiła 29,1 miesiący (95% przedział ufności: 14-42 miesiące); odsetek osób wolnych od nawrotu w okresie 5 lat był wyższy i wynosił 41% (30,9-51,1%). W grupie leczonej standardowo mediana czasu do nawrotu wynosiła 11,8 miesiący (7,2-16,4 miesiący), a odsetek osób wolnych od nawrotu 24,6% (14,9-34,3%), $p=0,005$, test log-rank. Poprawa wyników leczenia dotyczyła wszystkich podgrup chorych z poszczególnymi czynnikami ryzyka: stopniem zaawansowania, stopniem zróżnicowania, wieloogniskowością i nawrotem po poprzednim leczeniu.

Wnioski. Skuteczność leczenia dopęcherzowego mitomycyną C w sposób optymalizowany farmakologicznie jest wyższa.

Results of prospective randomised trial comparing neoadjuvant chemotherapy plus radiotherapy with radiotherapy alone in patients with locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma

Ma J, Hai-Qiang M, Ming-Huang H i wsp.

J Clin Oncol 2001; 19: 1350-1357

Cel badania. Prospektywne, randomizowane badanie kliniczne oceniające znaczenie indukcyjnej chemioterapii u chorych na miejscowo zaawansowanego raka nosogardła.

Materiał i metody. Chorzy na miejscowo zaawansowanego raka nosogardła byli losowo przydzielani do wyłącznej radioterapii lub radioterapii poprzedzonej chemioterapią. Chemioterapia składała się z 2 lub 3 cykli cisplatyny (100 mg/m², dzień 1), bleomycyny (10 mg/m², dzień 1 i 5), 5-fluorouracylu (800 mg/m², dzień 1-5, w ciągłym wlewie). Radioterapię w obu grupach przeprowadzono w jednolity sposób z intencją radykalności.

Wyniki. Od lipca 1993 r. do lipca 1994 r. do badania włączono 456 chorych; do każdego z ramion badania włączono 228 chorych, z których 449 (225 w grupie leczonej wyłącznie napromienianiem i 224 w grupie leczonej w sposób skojarzony) poddano analizie. Wszystkich 456 chorych włączono do analizy przeżycia zgodnie z zasadą *intent to treat*. Odsetek pięcioletnich przeżyć wynosił 63% dla chorych leczonych w sposób skojarzony i 56% dla chorych wyłącznie napromienianych ($p=0,11$). Mediana czasu przeżycia wolnego od nawrotu choroby wyniosła 50 miesięcy dla grupy z wyłączną radioterapią, dla grupy leczonej metodą skojarzoną mediana czasu przeżycia wolnego od nawrotu choroby nie została osiągnięta. Odsetek pięcioletnich przeżyć wolnych od nawrotu choroby wynosił 49% dla chorych wyłącznie napromienianych i 59% dla chorych leczonych w sposób skojarzony ($p=0,05$). Pięcioletni czas przeżycia wolnego od nawrotu miejscowego wyniósł 82% dla grupy leczonej w sposób skojarzony i 74% dla chorych wyłącznie napromienianych ($p=0,04$). Nie zaobserwowa-

no statystycznie znamiennej różnicy w częstoci występowania przerzutów odległych pomiędzy grupami (79% dla leczenia skojarzonego i 75% dla wyłącznej radioterapii; $p=0,40$).

Wnioski. W badaniu nie udało się wykazać statystycznie znamiennego wydłużenia czasu przeżycia, związanego z zastosowaniem indukcyjnej chemioterapii u chorych na miejscowo zaawansowanego raka nosogardła. W związku z tym wydaje się, że neoadiuwantowa chemioterapia powinna być stosowana wyłącznie w ramach badań klinicznych.

High rate of detection of unsuspected distant metastases by PET in apparent stage III non-small-cell lung cancer: implications for radical radiation therapy

Mac Manus MP, Hicks RJ, Matthews JP i wsp.
Int J Rad Oncol Biol Phys 2001; 50: 287-293

Cel. U chorych kwalifikowanych do radykalnego napromieniania z powodu niedrobnokomórkowego raka płuca przeważają przypadki w III stopniu zaawansowania, a do niepowodzenia leczenia dochodzi z powodu rozsiewu. Przeprowadzono badanie celem oceny, czy pozytronowa tomografia emisyjna (PET), z wykorzystaniem 18-F fluorodezoksyglukozy (FDG), umożliwi wykrycie większej liczby bezobjawowych przerzutów u chorych w III stopniu zaawansowania, w porównaniu do I i II stopnia zaawansowania.

Materiał i metody. Badanie FDG-PET przeprowadzono u 167 osób, u których przeprowadzono standardową ocenę stopnia zaawansowania przed kwalifikacją do leczenia operacyjnego ($n=8$), radykalnej chemioradioterapii lub radioterapii ($n=156$), lub przedoperacyjnej chemioradioterapii ($n=3$). U każdego chorego ustalono stopień zaawansowania przed wykonaniem badania PET i po jego wykonaniu; w razie niezgodności brano pod uwagę ocenę na podstawie badania FDG-PET.

Wyniki. Przed badaniem PET, u 39 chorych stwierdzono I stopień zaawansowania, u 28 – II stopień zaawansowania, natomiast u 100 – III stopień zaawansowania. U 32 chorych, po wykonaniu badania FDG-PET stwierdzono rozsiew, najczęściej w obszarze jamy brzusznej (17 chorych: u 7 do nadnerczy, u 4 do wątroby, u 6 do innych narządów jamy brzusznej). Inne lokalizacje przerzutów odległych to płuco ($n=10$) i kości ($n=6$). Częstość rozsiewu była zależna od stopnia zaawansowania (stopień I przed wykonaniem badania FDG-PET – 7,5%, stopień II – 18%, stopień III – 24% ($p=0,016$)); częstość rozsiewu była szczególnie wysoka w III stopniu zaawansowania ($p=0,039$). Rutynowo nie stosowano potwierdzenia rozpoznania rozsiewu badaniem biopsyjnym. Progresję do czasu ostatniego badania kontrolnego zaobserwowano w miejscach potwierdzonych przez FDG-PET u 29 spośród 32 chorych.

Wnioski. Badanie PET jest zalecane u chorych kwalifikowanych do radykalnej radioterapii z powodu niedrobnokomórkowego raka płuca. Najwyższy odsetek nieoczekiwanych przerzutów odległych stwierdza się w III stopniu zaawansowania.

Prospective study on quality of life before and after radical radiotherapy in non-small-cell lung cancer

Langendijk JA, Aaronson NK, de Jong JMA i wsp.
J Clin Oncol 2001; 19:2123-2133

Cel. Celem badania było określenie zmian w objawach ze strony układu oddechowego oraz jakości życia (ang. *Quality of Life*, QoL) u chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca, otrzymujących radykalne napromienianie (60 Gy). Dodatkowo oceniano związek pomiędzy stopniem poprawy subiektywnej, a obiektywną odpowiedzią guza na leczenie oraz odczynami popromiennymi w płucach. **Chorzy i metody.** Do badania, które miało charakter prospektywny włączono 164 chorych. Zmianę w QoL określano za pomocą kwestionariusza Europejskiej Organizacji Badań i Leczenia Raka (EORTC) QLQ-C30 oraz QLQ-LC13. Pomiarów dokonywano przed rozpoczęciem radioterapii oraz po zakończeniu napromieniania: w 2 i 6 tygodniu oraz w 2 i 6 miesiącu.

Wyniki. Stopień poprawy QoL był doskonały w przypadku krwioplucia (83%); dobry dla bólu klatki piersiowej (68%), bólu barku/ramienia (63%), utraty apetytu (60%); słaby w przypadku duszności (37%), kaszlu (31%) i zmęczenia (28%). Stopień poprawy QoL dla pięciu skal funkcjonalnych kwestionariusza QLQ-30 wahał się od 35% dla funkcjonowania fizycznego i funkcjonowania w rolach do 55% dla funkcjonowania społecznego i poznawczego. Stopień całkowitej poprawy QoL wyniósł 36%. Stwierdzono znamiennej zależność pomiędzy stopniem odpowiedzi guza, a zmniejszeniem bólu klatki piersiowej i bólów ramienia/barku oraz funkcjonowania fizycznego. Podczas radioterapii zauważono nasilenie objawów ogólnych oraz pogorszenie funkcjonowania i QoL.

Wnioski. Po raz pierwszy opisano efekt paliatywny i zmiany w QoL u chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca, poddanych radykalnej radioterapii. Metoda ta pozwala uzyskać zmniejszenie dolegliwości ze strony układu oddechowego oraz poprawę QoL u znaczącej części chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca, mających względnie dobre czynniki rokownicze. Jakkolwiek zmniejszenie wielkości guza jest związane ze zmniejszeniem dolegliwości, nie może jednak służyć jako substytut dla określania efektu paliatywnego.

Duration of chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer: a randomized trial of three versus six courses of Mitomycin, Vinblastine, and Cisplatin

Smith IE, O'Brien MER, Talbot DC i wsp.

J Clin Oncol 2001; 19: 1336-1343

Cel. Optymalny czas trwania leczenia chemicznego chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca nie został jak dotąd ustalony; najczęściej zalecane jest stosowanie sześciu lub więcej cykli chemioterapii. Przeprowadzono wieloośrodkowe, randomizowane badanie kliniczne, porównujące skuteczność trzech lub sześciu cykli leczenia cytotatykami.

Chorzy i metody: Chorzy w stopniu zaawansowania IIIB i IV byli przed rozpoczęciem leczenia losowo przydzielani do grupy otrzymującej trzy lub sześć cykli chemioterapii, z zastosowaniem mitomycyny 8 mg/m^2 (cykle 1, 2, 4 i 6), winblastyny 6 mg/m^2 i cisplatyny 50 mg/m^2 (MVP) co 21 dni. Leczenie przerywano w obu grupach w momencie progresji lub nasilonych działań niepożądanych. Podstawowym celem badania była ocena czasu przeżycia, czasu ustąpienia objawów i jakości życia z wykorzystaniem kwestionariusza EORTC QLQ-C30 oraz modułu przeznaczonego dla chorych na raka płuca QLQ-LC13.

Wyniki. Do obu grup badania losowo przydzielono 308 osób. W grupie otrzymującej trzy cykle, 72% spośród 155 osób ukończyło pełne leczenie. W grupie losowo przydzielonej do sześciu cykli, 73% chorych ukończyło trzy cykle i 31% ukończyło sześć cykli chemioterapii. Mediana czasu przeżycia wynosiła odpowiednio odpowiednio 6 i 7 miesięcy, natomiast prawdopodobieństwo 1-rocznego przeżycia wynosiło odpowiednio 22% i 25% ($p=0,2$). Mediana czasu ustąpienia objawów wynosiła 4,5 miesiąca w obu grupach, trwałe ustąpienie objawów zanotowano odpowiednio u 8% i 18% chorych ($p=0,4$). Wskaźniki jakości życia były takie same lub korzystniejsze w grupie otrzymującej trzy cykle leczenia – mniej nasilone uczucie zmęczenia ($p=0,03$) lub trend w kierunku mniej nasilonych nudności i wymiotów ($p=0,06$).

Wniosek. Wyniki badania wskazują na brak korzyści ze stosowania więcej niż trzech cykli chemioterapii według schematu MVP. Istnieje potrzeba dalszych badań celem oceny czasu trwania leczenia, zwłaszcza w odniesieniu do nowszych schematów chemioterapii.

Opracowanie:

dr Ewa Szutowicz-Zielińska

dr Krzysztof Konopa

dr Rafał Dziadziuszko