

KLINIČNE RAZISKAVE TRETJEGA REDA PRI BOLNICAH Z OZDRAVLJIVIM RAKOM DOJK NA ONKOLOŠKEM INŠTITUTU V LJUBLJANI

*J. Lindtner**

Prospektivne klinične raziskave delimo na:

1. raziskave prvega reda (faza I): preskušamo znanost snovi - morebitnega zdravila, ki se je na živalskem poskusu izkazala za zdravilo; zanje potrebujemo nekaj bolnikov;
2. raziskave drugega reda (faza II): preskus učinkovitosti zdravila; zanje potrebujemo nekaj desetih bolnikov;
3. raziskave tretjega reda (faza III): ugotavljanje vpliva odmerka, načina in urnika dajanja zdravila na njegovo učinkovitost; zanje potrebujemo nekaj stotin bolnikov.

Ker potrebujemo za zadnje raziskave na stotine bolnikov, ne preseneča, da marsikatera ustanova naleti pri tem na čer z imenom "premalo bolnikov". Sama zase bi sicer lahko zbrala primerno število bolnikov, vendar bi to trajalo tako dolgo, da bi tudi zanimanje za odgovore zamrlo (morda z raziskovalcem vred). Zato je smiselno sodelovanje sorodnih ustanov v multicentričnih raziskavah. S tem spoznanjem je Onkološki inštitut v Ljubljani leta 1975 sprejel povabilo za sodelovanje v mednarodni raziskavi operabilnega raka dojk, ki jo je vodila skupina SASIB (Scando- Afro-Swiss-International Breast cancer study group). Skupina je delovala v okrilju Ludwigovega inštituta za raziskave raka s sedežem v Lausannu, se kasneje preimenovala v Ludwigovo skupino za raziskave raka dojk (LBCSG), sedaj pa deluje pod imenom IBCSG (International Breast Cancer Study Group).

Poleg danes že priznane obče koristnosti takih raziskav zaradi novih znanj, ki jih le-te obrodijo, je sodelovanje v taki mednarodni skupini koristno tudi za vsako sodelujočo ustanovo: poštena ocena lastnega dela, ki ga sodelovanje v skupini razgali pred nepristransko tujo strokovno javnostjo. Delo v mednarodni skupini zahteva tudi dobro sprotno obveščenost sodelavcev o strokovnih novicah s področja raziskave: spet posebej koristno za našo ustanovo, ki je bila edina sodelavka iz dežel za t.i. železno zaveso.

*Doc. dr. Jurij Lindtner, dr. sc., Onkološki inštitut, Zaloška 2, 61000 Ljubljana

Ozdravljivi rak dojk

Ozdravljivi, operabilni ali kurabilni rak dojk so poimenovanja za najpogostejše odkriti rak dojk. V vseh nazivih se bolj kažejo pričakovanja zdravnikov, kot pa si jih bolezen v resnici zasluži. To bolezen stvarno opisujemo kot rak dojk stadija I in II ter s simboli mednarodne klasifikacije po sestavu TNM takole:

To T1 T2 T3a
No N1
Mo

Kadar gre za klinične raziskave, je taka določitev še posebej pomembna, ker si morajo biti opazovane bolnice čim bolj podobne: vse naj imajo ozdravljivi rak dojk. Kasneje bo mogoče pokazati, da lahko tudi te bolnice ločimo v še bolj podobne skupine (kar zadeva prognozo): na bolnice z metastatično prizadetimi bezgavkami in bolnice z neprizadetimi bezgavkami. Narisi ozdravitev in preživetij bi potrdili zapisano. Skupine bolnic s "podobnejšo" prognozo lahko urejemo (stratificiramo) še naprej: po številu pozitivnih bezgavk, po menstruacijskem stanju, po hormonskih receptorjih in še kako. Nekaj tega bo pokazala naslednja.

Predstavitev opravljenih raziskav

1.1. Vprašanje: vpliv pooperacijskega obsevanja na imunski sistem in s tem na ozdravitev in preživetje

1.2. Izbira bolnic: bolnice z rakom dojk st I in II s histološko potrjenimi metastazami v pazdušnih bezgavkah po prestani radikalni mastektomiji

1.3. Zajemanje bolnic: od januarja 1976 do decembra 1977 (N=137/390)*

1.4. Randomizacija: bolnice s pozitivnimi bezgavkami so bile razdeljene v štiri prognostične razrede:

1. razred: malignostna stopnja I in II, brez preraščanja bezgavk,
2. razred: malignostna stopnja III, s preraščanjem bezgavk
3. razred: malignostna stopnja I in II, brez preraščanja bezgavk,
4. razred: malignostna stopnja III, s preraščanjem bezgavk.

V vsakem razredu je bilo opravljeno žrebanje posebej (v vsaki ustanovi):

randomizacija
A B
pooperacijsko obsevanje opazovanje

*N=število bolnic Onkološkega inštituta/število vseh bolnic v raziskavi

Potek raziskave, za katero je bilo potrebnih okrog 400 enot (Onkološki inštitut 137 bolnic) in ki je nehala zajemati bolnice decembra 1977, je pokazal, da je bilo ugotavljanje imunskega statusa (diferencialna bela krvna slika in redno določanje imunoglobulinov) prezahtevno. Raziskava se je tako poenostavila na določanje vpliva pooperacijskega obsevanja na ozdravitev in preživetje. Izsledkov raziskave niso objavili: suma, da je bila randomizacija v ustanovi, ki je prispevala največ bolnic, nepoštena, ni bilo mogoče kljub velikemu in dolgotrajnemu trudu ovreči. Leta 1982 se je odbor raziskovalne skupine odločil, da raziskavo zavrže zaradi dvomljive izpeljave.

1.5. Predstavitev ljubljanskega deleža:

Ozdravitev ter preživetje skupin opazovanih in obsevanih bolnic se po 13-letnem opazovanju ne razlikujeta.

2. Prve štiri Ludwigove raziskave - LBCS I-IV

2.1. Vprašanje: ob znanem ugodnem vplivu kombiniranega citostatičnega zdravljenja na potek bolezni pri nekaterih skupinah bolnic in ob ugodnih vplivih hormonske terapije (adjuvantne) pri drugih skupinah bolnic poskus določitve takih skupin (kot je razvidno iz razčlenitve raziskave)

2.2. Izbira bolnic: bolnice z rakom stopnje I in II s histološko potrjenimi pozitivnimi pazdušnimi bezgavkami po radikalni mastektomiji

2.3. Zajemanje bolnic: september 1978 - julij 1981 (N=250/1680)

2.4. Razčlenitev:

2.4.1. LBCS I

Bolnice v rodnem in perimenopavznem obdobju z 1 do 3 pozitivnimi bezgavkami

2.4.1.1. randomizacija

A	B
12CMF*	12CMF+p+

2.4.1.2. Izidi:

Po 11-letnem opazovanju se ozdravitev in preživetje obeh skupin bolnic ne razlikujeta statistično pomembno.

*12CMF = 12 4-tedenskih krogov metotreksata, endoksana in 5-fluorouracila

+ 12CMF+p = kot zgoraj, vendar z dodatkom pronizona

12TAM = 12 mesecev tamoksifena (20 mg/dan)

2.4.2. LBCS II

Bolnice v rodnem in perimenopavznem obdobju s 4 in več pozitivnimi bezgavkami

2.4.2.1. randomizacija

A	B
12 CMF+p	ovarietomija + 12 CMF+p

2.4.2.2. Izidi:

Po 11-letnem opazovanju se ozdravitev in preživetje obeh skupin bolnic ne razlikujeta statistično pomembno.

2.4.3. LBCS III

Bolnice v menii do 65. leta ne glede na število pozitivnih bezgavk

2.4.3.1.

randomizacija

A	B	C
12CMFp	12 TAM	opazovanje

2.4.3.2. Izidi:

Po 11-letnem opazovanju so razlike v ozdravitvi in preživetju bolnic treh skupin statistično pomembne: potek bolezni opazovanih bolnic je bil neprimerljivo slabši kot pri bolnicah, ki so bile deležne dodatnega sistemskega zdravljenja.

2.4.4. LBCS IV

Bolnice, starejše od 65 let ne glede na število pozitivnih bezgavk

2.4.4.1.

randomizacija

A	B
12 TAM+p	opazovanje

2.4.4.2. Izidi:

Po 11-letnem opazovanju se ozdravitev te skupine bolnic, ki so bile deležne dodatnega sistemskega zdravljenja, statistično pomembno razlikuje od skupine opazovanih bolnic (v korist prvih); preživetje se razlikuje prav tako, vendar brez statistične pomembnosti.

3. Peta Ludwigova raziskava - LBCS V

3.1. Vprašanje: ali kratko perioperativno citostatsko zdravljenje lahko nadomesti daljše "klasično"?

3.2. Izbira bolnic: bolnice z rakom dojke stopnje I in II z negativnimi in pozitivnimi bezgavkami po radikalni mastektomiji

3.3. Zajemanje bolnic: od septembra 1985 do decembra 1985 (N=266/1586)

3.4.1.1.

randomizacija za negativne bezgavke

A	B
periop. CMF*	opazovanje

3.4.1.2. Izidi:

Po 7-letnem opazovanju je ozdravitev skupine bolnic, ki so bile deležne perioperacijskega sistemskega zdravljenja, statistično nepomembno boljša, v preživetju pa ni razlik med skupinama.

3.4.2.1. randomizacija za pozitivne bezgavke

A	B	C
periop. CMF	periop. CMFT+6CMF+	6CMF

3.4.2.2. Izidi:

Po 7-letnem opazovanju sta ozdravitev in preživetje bolnic, ki so bile deležne samo perioperacijske kemoterapije, statistično pomembno slabša od ostalih dveh skupin

4. Šesta mednarodna raziskava - IBCS VI

4.1. Vprašanje: vpliv urnika (timing) na učinkovitost CMF: zdravila, dana v daljšem časovnem razmiku, čeprav v enakem odmerku, utegnejo biti učinkovitejša

* periopCMF = endoksan, metotreksat, 5-fluorouracil prve in osmega pooperacijskega dne
+ = za bolnice v rodnem obdobju CMF

za bolnice v meni CMF+tamoksifen

4.2. Izbira bolnic: bolnice s pozitivnimi bezgavkami v rodnem obdobju po prestani operaciji (resekcija dojke s pooperacijskim obsevanjem ali mastektomija)

4.3. Zajemanje bolnic: od oktobra 1986 naprej (N=158+/1300+)

4.4. randomizacija

A	B	C	D
3CMF	6CMF	3CMF (+6+9+12)+	6CMF(+9+12+15)

4.5. Še brez izvidov

4.6. Vzporedna raziskava kvalitete življenja (Quality of Live) z devetimi vprašalniki, ki jih bolnica izpolni po operaciji, nato pa vsake tri mesece do konca drugega leta po začetku zdravljenja.

5. Sedma mednarodna raziskava - IBCS VII

5.1. Vprašanje: vpliv urnika na učinkovitost CMF+TAM: zdravila, dana v večjih časovnih razmikih, čeprav v enakih odmerkih, utegnejo biti učinkovitejša; morebitne prednosti hkratnega hormonskega in citostatičnega adjuvantnega zdravljenja.

5.2. Izbira bolnic: bolnice s pozitivnimi bezgavkami v meni po prestani operaciji (resekcija dojke s pooperacijskim obsevanjem ali mastektomija)

5.3. Zajemanje bolnic: od oktobra 1986 naprej (N=107+/900+)

+3CMF (+6+9+12)=3 krogi CMF in ponovitev kroga v 6., 9. in 12. mesecu

*TAM = 60 mesecev tamoksifena

5.4. randomizacija

A	B	C	D
TAM*	TAM+CMF(9+12+15)	TAM+3CMF	TAM+CMF(+9+12+15)

5.5. Vmesno poročilo ob povprečnem dveletnem opazovanju kaže, da je število obnovitev bolezni v skupinah bolnic, ki so dobile 3 kroge CMF, znatno manjše, kot v skupinah, ki so dobivale samo TAM: 15 % : 22 % ($p=0,01$). Še vidnejša je razlika pri bolnicah z negativnimi hormonskimi receptorji (25 % : 42 %, $p=0,005$).

5.6. Vzporedna raziskava kvalitete življenja

6. Osmo mednarodna raziskava - IBCS VIII

6.1. Vprašanje: s citostatiki povzročeno amenorejo spremlja ugodnejša prognoza; je amenoreja spremljajoča okoliščina ali v vzročni zvezi?

6.2. Izbira bolnic: bolnice z rakom dojke stopnje I in II z negativnimi pazdušnimi bezgavkami v rodnem obdobju po prestani operaciji (resekcija dojke s pooperacijskim obsevanjem ali mastektomija)

6.3. Zajemanje bolnic: od julija 1990 dalje ($N=37+/155+$)

6.4.	randomizacija			
	A	B	C	D
	opazovanje	6CMF	6CMF+18 z*	24 z*

*z = zoladeks, RHLH analog (začasna ovariectomija z zdravlili)

6.5. Še brez izidov

6.6. Vzporedna raziskava kvalitete življenja

7. Deveta mednarodna raziskava - IBCS IX

7.1. Vprašanje: vpliv adjuvantnega citostatičnega in/ali hormonskega zdravljenja na ozdravitev in preživetje

7.2. Izbira bolnic: bolnice v meniju z rakom dojke stopnje I in II z negativnimi pazdušnimi bezgavkami po prestani operaciji (resekcija dojke s pooperacijskim obsevanjem ali mastektomija)

7.3. Zajemanje bolnic: od oktobra 1988 dalje ($N=56+/450+$)

7.4.	randomizacija	
	A	B
	3CMF+60 TAM	60 TAM

7.5. Še brez izidov

7.6. Vzporedna raziskava kvalitete življenja

Pojasnilo

Pričujoči zapis je nastal iz želje predstaviti javnosti klinično raziskovalno delo pri bolnicah z ozdravljivim rakom dojke na Onkološkem inštitutu v Ljubljani. Je zapis prispevka na Onkološkem vikendu v Šmarjeških Toplicah v marcu 1992. Ko se je pisec pripravljaj na to prireditev, se je izkazalo, da potrebuje snov še marsikatero

pojasnilo, ki v predavanju lahko ujanjka, v članku pa ne. Kljub temu se je odločil objaviti zapis predavanja s kratkim opisom izidov opravljenih raziskav tukaj, daljše besedilo s pojasnili, slikovnim gradivom in potrebnim slovstvom pa bo priobčeno drugod (vsem tistim, ki jih snov posebej zanima, so nadaljnja pojasnila na voljo pri piscu).

J.L.