

Journal Club

Environmental and heritable factors in the causation of cancer

Analyses of cohorts of twins from Sweden and Finland
Lichtenstein P, Holm LV, Verkasalo PK i wsp.
N Engl J Med 2000; 343:78-85

Udział czynników dziedzicznych w powstawaniu sporadycznych nowotworów jest niejasny. Badania nad bliźniakami pozwalają oszacować całkowity wpływ odziedziczonych genów na powstawanie nowotworów złośliwych.

Metody: Zebrano dane z rejestrów bliźniąt ze Szwecji, Danii i Finlandii, łącznie 44788 par bliźniąt. Celem badania było określenie ryzyka wystąpienia nowotworu (analizowano 28 lokalizacji) u bliźniaka osoby chorej. Zastosowano modelowanie statystyczne celem oszacowania względnego znaczenia czynników dziedzicznych i środowiskowych w powstawaniu nowotworów w 11 lokalizacjach. **Wyniki:** Stwierdzono przynajmniej jeden przypadek nowotworu na 10803 osoby spośród 9512 par bliźniąt. Podwyższone ryzyko zachorowania na nowotwór stwierdzano u bliźniąt osób chorych na nowotwory żołądka, jelita grubego, płuc, piersi i gruczołu krokowego. Statystycznie znamienne wpływy czynników dziedzicznych wykazano dla nowotworów gruczołu krokowego (42% ryzyka można przypisać czynnikom dziedzicznym; 95% przedział ufności, 29-50%); jelita grubego (35%, 95% przedział ufności, 10-48%) oraz piersi (27%, 95% przedział ufności, 4-41%).

Wnioski: Wpływ czynników dziedzicznych na podatność na zachorowanie na większość nowotworów jest niewielki. Wyniki te wskazują, że główną rolę w powstawaniu nowotworów sporadycznych odgrywają czynniki środowiskowe. Względnie duży wpływ czynników dziedzicznych na powstawanie nowotworów w kilku lokalizacjach (gruczoł krokowy, jelito grube) wskazuje na wielkie luki w naszej wiedzy o genetyce nowotworów.

Urothelial carcinoma associated with the use of a chinese herb (aristolochia fangchi)

Nortier JL, Muniz Martinez M, Schmeiser HD i wsp.
N Engl J Med 2000; 342:1686-92

U osób starszych, stosujących chińskie zioła jako środek odchudzający, dochodzi do rozwoju nefropatii, będącej wynikiem zwłóknień mięszu nerek. Z powodu błędu w produkcji jedno z ziół (*Stephania tetrandra*), wchodzących w skład tabletek, zostało omyłkowo zastąpione innym

(*Aristolochia fangchi*), które ma działanie nefrotoksyczne i rakotwórcze.

Metody: U chorych po przeszczepie nerki, leczonych z powodu nefropatii związanej z chińskimi ziołami, rozpoznawano często zmiany nowotworowe w układzie moczowym. W związku z tym u chorych leczonych przeszczepianiem nerki lub dializowanych z powodu schyłkowej nefropatii, spowodowanej stosowaniem chińskich ziół, postanowiono wykonywać cystoskopię oraz zapobiegawczo usuwać uszkodzone toksycznie nerki i moczowody. Przeprowadzono badanie histopatologiczne usuniętych narządów, oraz badanie na obecność adduktów DNA, utworzonych pod wpływem kwasu aristolochowego. Od wszystkich chorych uzyskano informacje dotyczące ilości przyjętych środków odchudzających w okresie od 1990 do 1992 roku i obliczono ich całkowitą dawkę.

Wyniki: Spośród 39 chorych, którzy wyrazili zgodę na zapobiegawczy zabieg chirurgiczny, u 18 stwierdzono obecność komórek raka wywodzącego się z nabłonka dróg moczowych (46%, 95% przedział ufności, 29-62%). W 17 przypadkach był to nowotwór zlokalizowany w moczowodzie i/lub w miedniczce nerkowej, a u jednego chorego rozpoznano brodawkowaty guz pęcherza. U pozostałych 19 chorych stwierdzono różnego stopnia dysplazję w nabłonku dróg moczowych, natomiast u 2 chorych nie znaleziono patologii. We wszystkich badanych próbkach stwierdzono obecność adduktów DNA, zawierających kwas aristolochowy. Całkowita przyjęta dawka kwasu aristolochowego powyżej 200 g stanowiła istotny czynnik ryzyka dla wystąpienia raka, wywodzącego się z nabłonka dróg moczowych.

Wnioski: Wśród chorych na schyłkową nefropatię, spowodowaną chińskimi ziołami z rodzaju *aristolochia*, obserwuje się częste występowanie raka z nabłonka dróg moczowych.

Concurrent chemotherapy and pelvic radiation therapy compared with pelvic radiation therapy alone as adjuvant therapy after radical surgery in high-risk early-stage cancer of the cervix

Peters WA, Liu PY, Barret RJ i wsp.

J Clin Oncol 2000; 18:1606-1613

Celem badania było stwierdzenie czy dodanie chemioterapii zawierającej cisplatynę do radioterapii na obszar miednicy poprawi czas przeżycia chorych na raka szyjki macicy

we wczesnych stopniach zaawansowania, obciążonych czynnikami ryzyka.

Metody: Badaniem objęto chore na raka szyjki macicy w stopniach zaawansowania IA2, IB i IIA po radykalnym zabiegu operacyjnym, u których stwierdzono przynajmniej jedną z poniższych cech: zajęcie węzłów chłonnych w miednicy, obecność komórek nowotworowych w linii cięcia, mikroskopowe zajęcie przymacicz. Chore były losowo przydzielane do dwóch ramion badania. Jedna grupa otrzymywała radioterapię, druga – radioterapię z chemioterapią. Chore w obu grupach otrzymały napromieniania na obszar miednicy w dawce 49,3 Gy w 29 frakcjach. Schemat chemioterapii zawierał cisplatynę w dawce 70 mg/m² i fluorouracyl podawany w 96-godzinnym wlewie w dawce 1000 mg/m²/dobę. Podawano cztery cykle chemioterapii w odstępach 3-tygodniowych, w tym pierwszy i drugi cykl – w czasie radioterapii.

Wyniki: Od 1991 do 1996 roku do badania włączono 268 chorych. Przedmiotem analizy były 243 chore, w tym 127 leczonych w sposób skojarzony oraz 116 chorych, które otrzymały wyłącznie napromienianie. Czas przeżycia wolny od progresji oraz czas przeżycia były znamienne dłuższe w grupie chorych otrzymujących chemioterapię. Współczynniki ryzyka dla czasu przeżycia wolnego od progresji i całkowitego czasu przeżycia, dla chorych napromienianych w porównaniu z chorymi otrzymującymi jednocześnie chemioterapię, wynosiły odpowiednio 2,01 ($p=0,003$) oraz 1,96 ($p=0,007$). Szacowany odsetek przeżyć wolnych od progresji i odsetek przeżyć po czterech latach wynosiły odpowiednio 63% i 71% w grupie leczonej wyłącznie napromienianiem oraz 80% i 81% w grupie leczonej w sposób skojarzony. Mielotoksyczność 3 i 4 stopnia oraz toksyczność ze strony przewodu pokarmowego występowały częściej u chorych leczonych metodą skojarzoną. **Wnioski:** Dodanie chemioterapii do napromieniania znamienne poprawia czas przeżycia oraz czas przeżycia wolnego od wznowy u chorych na raka szyjki macicy, z niekorzystnymi czynnikami rokowniczymi po radykalnym zabiegu operacyjnym.

Risk and prognosis of endometrial cancer after tamoxifen for breast cancer

Bergman L, Beelen MLR, Gallee MPW i wsp.
Lancet 2000; 356: 881-887

Stosowanie tamoksyfenu jest związane ze wzrostem ryzyka zachorowania na raka trzonu macicy. Współczynnik ryzyka zachorowania nie został jednak ściśle określony dla różnych dawek, czasu stosowania oraz okresu od zakończenia przyjmowania tamoksyfenu. Przedmiotem niewielu badań było również rokowanie chorych na raka trzonu, związanego ze stosowaniem tamoksyfenu. **Metody:** Autorzy przeprowadzili narodowe badanie typu *case-control*, którego przedmiotem była ocena ryzyka zachorowania na raka trzonu macicy i związane z nim rokowanie u kobiet, które przyjmowały tamoksy-

fen z powodu raka piersi. Informacja dotycząca stosowania tamoksyfenu została uzyskana od 309 chorych na raka trzonu macicy, które wcześniej chorowały na raka piersi (grupa badana). Przyporządkowano im 860 kobiet na raka piersi, nie chorujących na raka trzonu macicy (grupa kontrolna). W 276 przypadkach uzyskano bloki tkankowe raka trzonu macicy w celu potwierdzenia rozpoznania i wykonania badań immunohistochemicznych dla oceny obecności receptorów estrogenowych i białka p53.

Wyniki: Tamoksyfen był stosowany przez 108 (36,1%) spośród 299 chorych z grupy badanej i 245 (28,5%) chorych z grupy kontrolnej (współczynnik ryzyka względnego -1,5; 95% przedział ufności - 1,1-2,0). Względne ryzyko zachorowania było wyższe u chorych dłużej przyjmujących tamoksyfen ($p<0,001$) i wynosiło 2,0 (1,2-3,2) u chorych leczonych przez 2-5 lat oraz 6,9 (2,4-19,4) dla chorych leczonych przynajmniej 5 lat w porównaniu z grupą kobiet nie otrzymujących tamoksyfenu. Rak trzonu macicy w III lub IV stopniu zaawansowania występował częściej u kobiet przyjmujących długo tamoksyfen (ponad 2 lata) w porównaniu z grupą chorych nie leczonych tamoksyfenem (17,4 vs 5,4%; $p=0,006$). U kobiet otrzymujących tamoksyfen stwierdzono wyższe ryzyko zachorowania na mieszany guz endodermalny lub mięsaka trzonu macicy (15,4 vs 2,9%, $p=0,02$), wyższą ekspresję białka p53 (31,4 vs 18,2%; $p=0,05$) i występujący częściej brak receptora estrogenowego (60,8 vs 26,2%, $p=0,001$). Prawdopodobieństwo 3-letniego przeżycia wolnego od choroby było znamienne niższe dla chorych przyjmujących długo tamoksyfen w porównaniu z grupą chorych nie otrzymujących tego leku (76%, 85% i 95% – odpowiednio dla chorych przyjmujących tamoksyfen 5 lat, 2-5 lat oraz nie przyjmujących tamoksyfenu; $p=0,02$).

Wnioski: Wieloletnie przyjmowanie tamoksyfenu wiąże się z gorszym rokowaniem raka trzonu macicy, co wydaje się być związane z wyższym stopniem zaawansowania i mniej korzystnymi cechami histologicznymi. Korzyść wynikająca z poprawy przeżycia u chorych na raka piersi jest znacząco wyższa niż wzrost umieralności z powodu raka trzonu macicy. Autorzy poddają jednak w wątpliwość możliwość powszechnego stosowania tamoksyfenu w prewencji raka piersi u zdrowych kobiet.

Factors influencing the effect of age on prognosis in breast cancer: population based study

Kroman N., Jensen M. B., Wohlfahrt J. i wsp.
BMJ 2000; 320: 474-9

Założenia: Postanowiono zbadać, czy młody wiek chorych jest niekorzystnym czynnikiem rokowniczym w pierwotnym raku piersi, oraz w jaki sposób stopień zaawansowania choroby w momencie rozpoznania i sposób leczenia wpływają na tego typu związek.

Metoda: Retrospektywne badanie kohortowe oparte na bazie danych populacji chorych z rozpoznaniem rakiem piersi, zawierającej szczegółowe informacje dotyczące charakterystyki guza, sposobu leczenia i przeżyć. **Lokalizacja:** Dania

Przedmiot badań: 10356 kobiet z pierwotnym rakiem piersi poniżej 50. roku życia w momencie rozpoznania.

Główne wskaźniki oceny: Względne ryzyko zgonu w ciągu pierwszych 10 lat od rozpoznania, zależnie od wieku chorych, po uwzględnieniu znanych czynników rokowniczych i spodziewanej umieralności.

Wyniki: Młode kobiety z chorobą o niskim stopniu ryzyka, które nie otrzymały leczenia uzupełniającego, mają znacznie wyższe ryzyko zgonu. Ryzyko zgonu wzrasta wraz z obniżaniem się wieku w momencie rozpoznania. W odniesieniu do skorygowanego względnego ryzyka w wieku 45–49 lat (referencyjnego) ryzyko zgonu w wieku 40–44 lat wynosiło 1,12 (95% przedział ufności od 0,89 do 1,40); w wieku 35–39 lat 1,40 (1,10–1,78); poniżej 35 roku życia 2,18 (1,64–2,89). Nie zaobserwowano jednakże podobnej tendencji u chorych otrzymujących uzupełniające leczenie cytostatykami. Podwyższone ryzyko u młodych kobiet, które nie otrzymywały leczenia uzupełniającego w porównaniu do leczonych występuje również przy uwzględnieniu zajęcia węzłów chłonnych oraz wielkości guza. **Wnioski:** Ujemny wpływ rokowniczy młodego wieku dotyczy prawie wyłącznie kobiet z niskim ryzykiem, które nie otrzymały uzupełniającego leczenia cytostatycznego. Wyniki te sugerują, że młode kobiety z rozpoznaniem rakiem piersi powinny być uznane za chore należące do grupy wysokiego ryzyka i otrzymywać uzupełniające leczenie cytostatyczne.

How many deaths have been avoided through improvements in cancer survival?

Richards MA, Stockton D, Babb P i wsp.
BMJ 2000; 320: 895-8

Założenia: Oszacowanie, ilu zgonów z powodu nowotworów udało się uniknąć w Anglii i Walii dzięki obserwowanej w ostatnich latach poprawie wyników leczenia. **Projekt:** Analiza krajowych danych statystycznych.

Lokalizacja: Anglia i Walia

Przedmioty badania: 1,5 miliona dorosłych z rozpoznaniem (w latach 1986–90) jednym z 47 różnych nowotworów, w porównaniu do grupy chorych z nowotworem rozpoznany w latach 1981–85.

Wyniki: W ciągu 5 lat od rozpoznania uniknięto 17041 zgonów z powodu nowotworów rozpoznanych w latach 1986–90. Stanowi to 3,3% ogółu oczekiwanych zgonów nowotworowych w grupie identycznych chorych, u których rozpoznanie ustalono w latach 1982–85. Dwie trzecie zgonów, których uniknięto, wynika z poprawy wyników leczenia tylko 5 nowotworów: raka piersi u kobiet (4822),

raka jelita grubego (2560), raka odbytnicy (1090), raka pęcherza moczowego (1157) oraz czerniaka skóry (1098). Największe względne obniżenie liczby zgonów dotyczy czerniaka skóry (23%), nowotworów jądra (17%) i kości (17%). 12 tysięcy zgonów (70%), którym udało się zapobiec wystąpiłoby u osób poniżej 75. roku życia. Poprawa wyników u chorych na nowotwory płuca, gruczołu krokowego, żołądka, jajnika i mózgu była mała. Stanowiły one 33% ogółu nowotworów, ale tylko 11% zgonów, których udało się uniknąć.

Wnioski: Mała poprawa w przeżyciach z powodu często występujących nowotworów pozwala uratować więcej osób niż duża poprawa w rzadkich nowotworach. Jeśli obecny stopień poprawy wyników leczenia chorych na nowotwory utrzyma się do roku 2010, to uda się uniknąć u chorych poniżej 75. roku życia około 24000 zgonów w okresie 5 lat od rozpoznania. Stanowi to około 25% zakładanego przez rząd Wielkiej Brytanii planu zmniejszenia o 100 tysięcy umieralności spowodowanej przez nowotwory.

Preoperative staging of non-small-cell lung cancer with Positron-Emission Tomography

Pieterman RM, van Putten JWG, Meuzelaar JJ, i wsp.
N Engl J Med 2000; 343: 254-61

Określenie stopnia zaawansowania niedrobnokomórkowego raka płuca przed rozpoczęciem leczenia wymaga przeprowadzenia licznych badań i inwazyjnych zabiegów diagnostycznych. Wydaje się, że zastosowanie pozytronej tomografii emisyjnej całego ciała uprościłoby i poprawiło proces określania stopnia zaawansowania tego nowotworu.

Metody: Porównano w sposób prospektywny możliwości standardowo stosowanych procedur diagnostycznych (tomografii komputerowej, ultrasonografii i scyntygrafii kości, biopsji igłowych) z możliwościami PET w wykrywaniu przerzutów odległych, zajęcia węzłów chłonnych w śródpiersiu i innych lokalizacjach. Badaniem objęto 102 chorych na operacyjnego niedrobnokomórkowego raka płuca. Obecność przerzutów do węzłów śródpiersiowych potwierdzano histopatologicznie. Wykryte przy użyciu PET przerzuty odległe były następnie oceniane za pomocą innych badań obrazowych i biopsji. Chorzy po zabiegu operacyjnym byli przez 6 miesięcy obserwowani i poddawani standardowym badaniom w celu wykrycia bezobjawowych przerzutów. Porównanie zdolności PET i tomografii komputerowej w wykrywaniu zajęcia śródpiersiowych węzłów chłonnych przeprowadzono za pomocą modelu regresji logistycznej.

Wyniki: Czulość i swoistość PET w wykrywaniu przerzutów do śródpiersia wyniosły odpowiednio 91% (95% przedział ufności, 81% do 100%) i 86% (95% przedział ufności, 78% do 94%). W odniesieniu do badania TK wartości te wynosiły odpowiednio 75% (95% przedział ufności, 60% do 90%) i 66% (95% przedział

ufności, 55% do 77%). Przy uwzględnieniu wzajemnego wpływu PET i CT na uzyskiwane wyniki okazało się, że tylko wyniki PET były związane z oceną histopatologiczną węzłów śródpiersia ($p < 0,001$). U 11 spośród 102 chorych wykryto za pomocą PET przerzuty odległe, których nie stwierdzono innymi metodami. Czulość i swoistość PET w wykrywaniu przerzutów do węzłów chłonnych śródpiersia i przerzutów odległych wyniosły 95% (95% przedział ufności, 88% do 100%) i 83% (95% przedział ufności, 74% do 92%). Ocena stopnia zaawansowania klinicznego przy zastosowaniu PET dała wynik inny niż przy zastosowaniu metod standardowych u 62 chorych, z których u 20 stopień zaawansowania był niższy, a u 42 wyższy niż określony metodami standardowymi.

Wnioski: Zastosowanie PET poprawia wykrywalność przerzutów do węzłów chłonnych i przerzutów odległych u chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca.

Survival advantage from higher-dose radiation therapy for clinically localized prostate cancer treated on the Radiation Therapy Oncology Group Trials

Valicenti R, Lu J, Pilepich M i wsp.
J Clin Oncol 2000; 18:2740-2746

Cel pracy: Oceniano wpływ napromieniania wiązka zewnętrzną na czas przeżycia uwarunkowany nowotworem (uwzględniono wyłącznie zgonu z powodu raka gruczołu krokowego), oraz całkowity czas przeżycia u chorych na raka gruczołu krokowego z guzem ocenionym klinicznie jako zlokalizowany.

Metody: Analizie poddano 1465 chorych włączonych do randomizowanych badań klinicznych III fazy prowadzonych przez Radiation Therapy Oncology Group od 1975 do 1992 roku. Żaden chory nie otrzymywał leków antyandrogenowych we wstępnym etapie leczenia. U wszystkich chorych w wyjściowym badaniu histopatologicznym określano stopień złośliwości według skali Gleasona. Całkowite dawki napromieniania zawarte były w granicach od 60 do 78 Gy (mediana 68,4 Gy). Mediana czasu obserwacji wynosiła 8 lat.

Wyniki: Stosując model regresji Coxa stwierdzono, że punktacja w skali Gleasona była niezależnym czynnikiem rokowniczym w odniesieniu do czasu przeżycia, związanego z chorobą i całkowitego czasu przeżycia. Odsetek 10-letnich przeżyć związanych z chorobą wyniósł 85% przy 2-5 punktach w skali Gleasona, 79% przy 6, 62% przy 7, 43% przy 8-10. Stratyfikacja wyników leczenia według tego istotnego czynnika rokowniczego wykazała, że zastosowanie wyższych dawek radioterapii pozwala poprawić czas przeżycia i czas przeżycia uwarunkowany nowotworem wyłącznie w grupie chorych, u których nowotwór oceniono na 8-10 punktów w skali Gleasona ($p < 0,05$). Po uwzględnieniu ocenianego klinicznie stopnia T, stanu

węzłów chłonnych oraz wieku, wykazano, że leczenie wyższymi dawkami radioterapii było związane z obniżeniem ryzyka zgonu z powodu raka gruczołu krokowego o 29% oraz obniżeniem umieralności o 27% ($p < 0,05$)

Wnioski: Uzyskane wyniki dowodzą, że zastosowanie wyższych dawek radioterapii może w istotnym stopniu zmniejszyć ryzyko zgonu z powodu raka gruczołu krokowego u mężczyzn z guzem klinicznie zlokalizowanym. Poprawę czasu przeżycia stwierdza się tylko u chorych na raka nisko zróżnicowanego.

Smoking, smoking cessation, and lung cancer in the UK since 1950: combination of national statistics with two case-control studies

Peto R, Darby S, Deo H i wsp.
BMJ 2000; 321: 323-9

Założenia i projekt: Skorelowanie trendów w paleniu, rzucaniu palenia i występowaniu raka płuca w Wielkiej Brytanii od 1950 r. z dwoma rozbieżnymi wynikami badań typu *case-control* pochodzącymi z lat 1950 i 1990.

Lokalizacja: Wielka Brytania

Uczestnicy: Pacjenci szpitalni poniżej 75 roku życia z rozpoznaniem raka płuca lub bez w 1950 i 1990 roku oraz dobrana w 1990 roku grupa osób z lokalnej populacji 1465 par *case-control* dla badania z 1950 roku oraz 982 przypadki i 3185 osób w kontroli dla badania z 1990 roku.

Główne parametry oceny: Występowanie palenia i rak płuca.

Wyniki: Występowanie palenia zmniejszyło się o połowę pomiędzy rokiem 1950 i 1990 wśród mężczyzn w średnim wieku w Wielkiej Brytanii. Jednakże umieralność z powodu raka płuca w grupie wiekowej 35-54 lat spadła jeszcze szybciej, wskazując na zmniejszenie ryzyka pośród osób nadal palących. Przeciwnie, kobiety i starsi mężczyźni, którzy nadal palili w 1990 roku, byli narażeni bardziej niż ci z 1950 roku na pozostanie palaczami przez pozostałą część życia, oraz mieli większy współczynnik zapadalności na raka płuca niż palacze z 1950 r. Zbiorcze ryzyko zgonu z powodu raka płuca do 75 roku życia (przy braku innych przyczyn zgonu) wzrosło z 6% w 1950 r. do 16% w 1990 r. u palących mężczyzn, oraz z 1% do 10% u palących kobiet. Zarówno pośród mężczyzn, jak i kobiet w 1990 roku, byli palacze wykazują mniejszą zapadalność na raka płuca w porównaniu do wciąż palących, zmniejszającą się szybko wraz z upływem czasu od rzucenia palenia. Do roku 1990 rzucanie palenia zmniejszyło prawie o połowę liczbę nowotworów płuca, których można by się spodziewać, gdyby byli palacze pozostali przy nałogu. Dla mężczyzn, którzy zaprzestali palenia w wieku 60, 50, 40 i 30 lat skumulowane ryzyko raka płuca do 75 roku życia wynosi odpowiednio 10%, 6%, 3%, 2%.

Wnioski: Osoby, które zaprzestały palenia do wieku średniego, unikają w większości ryzyka zachorowania na

raka płuca, a zaniechanie palenia we wcześniejszym wieku prowadzi do uniknięcia 90% ryzyka przypisywanego nałogowi palenia. W najbliższej przyszłości oraz przez pierwszą połowę XXI wieku śmiertelność może być znacząco zmniejszana poprzez zaprzestanie palenia przez osoby obecnie palące. W opozycji do tego liczba młodych ludzi, którzy pozostaną od tego momentu stałymi palaczami, zdecydowanie o śmiertelności głównie w drugiej połowie XXI wieku.

Dexamethasone alone or in combination with ondansetron for the prevention of delayed nausea and vomiting induced by chemotherapy

The Italian Group for Antiemetic Research
N Engl J Med 2000; 342: 1554-9

Dotychczas nie przeprowadzono dokładnych badań nad zapobieganiem nudnościom i wymiotom występującym w trakcie leczenia cytostatykami o umiarkowanym działaniu emetogennym.

Metody: Przeprowadzono wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie ślepe badanie, obejmujące chorych otrzymujących chemioterapię po raz pierwszy. Wszyscy chorzy otrzymywali ondansetron i deksametazon w zapobieganiu ostrym wymiotom w pierwszej dobie po rozpoczęciu chemioterapii. Następnie chorych dzielono na dwie grupy. Pierwszą stanowili chorzy, u których nie wystąpiły wymioty ani nudności o znacznym i średnim nasileniu (grupa o niskim ryzyku), natomiast drugą – chorzy, u których stwierdzono wystąpienie tych objawów (grupa o wysokim ryzyku). Chorzy z grupy niskiego ryzyka otrzymywali na podstawie losowego doboru trzy sposoby podawania leków od 2 do 5 dnia po chemioterapii: placebo, oraz 4 mg deksametazonu doustnie dwa razy dziennie lub 4 mg deksametazonu oraz 8 mg ondansetronu doustnie dwa razy dziennie. Chorzy z grupy wysokiego ryzyka otrzymywali deksametazon lub deksametazon z ondansetronem w takich samych dawkach, jak w grupie niskiego ryzyka.

Wyniki: W grupie niskiego ryzyka znalazło się 618 chorych. Nudności i wymioty nie wystąpiły w ogóle u 91,8% chorych otrzymujących deksametazon z ondansetronem, u 87,4% chorych otrzymujących deksametazon i u 76,8% chorych przyjmujących placebo. Odsetek chorych bez wymiotów w grupie otrzymującej wyłącznie deksametazon lub deksametazon w połączeniu z ondansetronem był znamienne wyższy niż w grupie chorych otrzymujących placebo (odpowiednio $p < 0,002$ i $p < 0,001$). Spośród 89 chorych z grupy wysokiego ryzyka wymiotów udało się całkowicie uniknąć u 40,9% chorych otrzymujących deksametazon i ondansetron oraz u 23% chorych leczonych wyłącznie deksametazonem (różnica nieznamienna).

Wnioski: Najskuteczniejszym sposobem zapobiegania opóźnionym nudnościom i wymiotom u chorych leczo-

nych cytostatykami umiarkowanie emetogennymi jest zapobieganie ich występowaniu w pierwszej dobie po rozpoczęciu chemioterapii. Deksametazon skutecznie zapobiega opóźnionym nudnościom i wymiotom w grupie chorych o niskim ryzyku, u których wcześniej nie wystąpiły ostre nudności i wymioty.

Final results of a randomized phase III trial of sequential high dose methotrexate, fluorouracil, and doxorubicin versus etoposide, leucovorin, and fluorouracil versus infusional fluorouracil and cisplatin in advanced gastric cancer: A trial of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Gastrointestinal Tract Cancer Cooperative Group

Vanhoefer U, Rougier P, Wilke H i wsp.
J Clin Oncol 2000; 18:2648-2657

Celem pracy było porównanie skuteczności i tolerancji chemioterapii ELF (etopozyd, leukoworyna i fluorouracyl podawany w bolusie), lub FUP (fluorouracyl we wlewie ciągłym, cisplatyna), ze schematem badanym: FAMTX (fluorouracyl, doksorubicyna i metotreksat) u chorych na zaawansowanego raka żołądka.

Materiał i metody: W badaniu wzięło udział 399 chorych na zaawansowanego raka żołądka. Oceniano toksyczność leczenia, odpowiedź guza na leczenie, czas przeżycia wolny od progresji oraz czas przeżycia. Analizę odpowiedzi na leczenie przeprowadzono wyłącznie u chorych z udokumentowaną i możliwą do oceny zmianą mierzalną. W analizie statystycznej zastosowano zasadę *intent to treat*, test log-rank oraz model regresji Cox'a.

Wyniki: Całkowity odsetek regresji w grupie 245 chorych, ze zmianami mierzalnymi, otrzymujących poszczególne schematy chemioterapii wyniósł: ELF – 9%, FUP – 20%, FAMTX – 12%. Różnice te nie były istotne statystycznie. Skuteczność leczenia oceniono również w grupie 112 chorych, u których ogniska nowotworowe nie były mierzalne, ale istniała możliwość ich oceny. W grupie tej u 66% otrzymujących schemat ELF, 56% – schemat FUP i 55% – schemat FAMTX, nie zaobserwowano zmian w obrazie choroby. U dwóch chorych uzyskano całkowitą remisję guza (jeden chory otrzymujący ELF i jeden FAMTX). Przy medianie czasu obserwacji wynoszącej 4,5 roku, mediana czasu przeżycia dla schematów ELF, FUP i FAMTX wynosiła odpowiednio 7,2, 7,2 i 6,7 lat. Różnice te nie były statystycznie znamienne. Zarówno mielotoksyczność, jak i toksyczność były akceptowalne i podobne dla wszystkich trzech schematów. Najczęściej występującym powikłaniem była neutropenia. Siedmiu chorych zmarło z powodu powikłań związanych z leczeniem (dwóch otrzymujących FUP i pięciu otrzymujących FAMTX).

Wnio ski: Wszystkie trzy badane schematy leczenia są mało skuteczne i nie powinny być stosowane jako standardowe leczenie chorych na zaawansowanego raka żołądka. Istnieje potrzeba opracowania nowej, bardziej skutecznej strategii leczenia chorych w tej grupie.

Opracowanie:

dr Ewa Szutowicz

dr Krzysztof Konopa

dr Rafał Dziadziuszko

Klinika Onkologii i Radiologii AM w Gdańsku