

Detection of APC mutations in fecal DNA from patients with colorectal tumors

Traverso G, Shuber A, Levin B i wsp.
New Engl J Med 2002; 346: 311-320

Nieinwazyjne metody wykrywania guzów jelita grubego mogą potencjalnie zmniejszyć zachorowalność na te choroby oraz związaną z nimi umieralność. Mutacje w genie *APC*, które inicjują proces tworzenia się guzów jelita grubego, stanowią potencjalnie idealny marker, służący do wykrywania tych guzów. Celem badania była ocena przydatności wykrywania mutacji *APC* w DNA, znajdującym się w kale, za pomocą nowo opracowanych metod.

Metody. Oczyszczano DNA z rutynowo uzyskiwanych próbek kału i badano w kierunku obecności mutacji *APC*, z zastosowaniem nowej metody zwanej cyfrowym ścinaniem białek. Technika ta pozwala w sposób czuły i swoisty wykryć wiele różnych mutacji.

Wyniki. Pobrano i przebadano próbki kału od 28 chorych na raka jelita grubego, 18 chorych z gruczolakami o średnicy przekraczającej 1 cm i 28 zdrowych osób. Mutacje genu *APC* stwierdzono u 26 spośród 46 chorych na nowotwory jelita grubego (57%; 95% przedział ufności, 41-71%), mutacji nie stwierdzono u osób z grupy kontrolnej (0%, 95% przedział ufności, 0-12%; $p < 0,001$). U chorych, u których stwierdzono obecność mutacji, zmutowane geny *APC* stanowiły od 0,4 do 14,1% wszystkich genów *APC*, znajdujących się w próbce.

Wnioski. Mutacje genu *APC* mogą być wykrywane w DNA, zawartym w kale chorych na nowotwory jelita grubego, we wczesnych stopniach zaawansowania. Przeprowadzona ocena przydatności sugeruje, że badana metoda może stanowić nowy sposób wczesnego wykrywania nowotworów jelita grubego.

Chemotherapy in adult high-grade glioma: a systematic review and meta-analysis of individual patient data from 12 randomised trials

Glioma Meta-analysis Trialists (GMT) Group
Lancet 2002; 359: 1011-1018

Wyniki badań klinicznych, oceniających wpływ systemowej chemioterapii na czas przeżycia i występowanie nawrotów u chorych na glezaki o wysokich stopniach złośliwości, nie pozwalają na wyciągnięcie jednoznacznych wniosków. Przeprowadzono systematyczny przegląd danych oraz me-

taanalizę, aby ocenić wpływ stosowanego leczenia na czas przeżycia i występowanie nawrotów.

Metody. Przeprowadzono systematyczny przegląd uaktualnionych danych, dotyczących chorych leczonych w ramach wszystkich dostępnych randomizowanych badań klinicznych, porównujących wyłączną radioterapię z radioterapią w połączeniu z chemioterapią. Do metaanalizy włączono dane o 3004 chorych, leczonych w ramach 12 randomizowanych badań klinicznych (11 opublikowanych i jednego nieopublikowanego).

Wyniki. Stwierdzono znamienne wydłużenie czasu przeżycia, związane ze stosowaniem chemioterapii, współczynnik ryzyka 0,85 (95% przedział ufności 0,78-0,91; $p < 0,0001$), 15% względne obniżenie ryzyka zgonu. Odpowiada to bezwzględnemu wzrostowi odsetka przeżyć jednorocznych o 6% (95% przedział ufności 3-9%), z 40% do 46%, i wydłużenie mediany czasu przeżycia o 2 miesiące (95% przedział ufności 1-3 miesiące). Wpływ chemioterapii nie różnił się w zależności od wieku, płci, typu histopatologicznego, stanu sprawności lub zasięgu resekcji.

Wnioski. To niewielkie, ale jednoznaczne, wydłużenie czasu przeżycia, związane z zastosowaniem chemioterapii, zachęca do prowadzenia dalszych badań nad leczeniem farmakologicznym tych nowotworów.

INT 0123 (Radiation Therapy Oncology Group 94-05) phase III trial of combined-modality therapy for esophageal cancer: high dose versus standard-dose radiation therapy

Minsky BD, Pajak TF, Ginsberg RJ i wsp.
J Clin Oncol 2002; 20: 1167-1174

Cel. Porównanie liczby miejscowo-regionalnych wyleczeń, czasu przeżycia oraz toksyczności związanej ze skojarzonym leczeniem raka przełyku przy zastosowaniu wysokiej (64,8 Gy) lub typowej (50,4 Gy) dawki napromieniania.

Chorzy i metody. Do badania włączono 236 chorych na raka płaskonabłonkowego lub gruczolakoraka przełyku, w stopniach zaawansowania klinicznego T1 do T4, N0/1, M0. Po przeprowadzeniu stratyfikacji, uwzględniającej stopień ubytku masy ciała, wielkość guza pierwotnego oraz typ histopatologiczny, chorych przydzielono losowo do dwóch ramion leczenia skojarzonego. W ramieniu pierwszym stosowano cztery cykle chemioterapii, składające się z 5-fluorouracylu (5-FU) (1000 mg/m²/24

godziny przez 4 dni) i cisplatyny (75 mg/m² w krótkotrwałym wlewie, dzień 1) podawanych co cztery tygodnie, z jednoczasową radioterapią w dawce 64,8 Gy. W ramieniu drugim podawano taką samą chemioterapię z napromienianiem w dawce 50,4 Gy. Badanie przerwano po przeprowadzeniu analizy danych w trakcie jego trwania. Mediana czasu obserwacji wynosiła 16,4 miesiące dla wszystkich chorych oraz 29,5 miesiące dla chorych żyjących.

Wyniki. W grupie 218 ocenianych chorych nie było znaczących różnic w medianie czasu przeżycia (odpowiednio 13,0 i 18,1 miesiące dla ramion z wysoką i typową dawką), przeżyciach 2-letnich (odpowiednio 31% i 40%) oraz miejscowo-regionalnych niepowodzeniach leczenia (odpowiednio 56% i 52%). Spośród 11 zgonów związanych z leczeniem, które wystąpiły w ramieniu z wysoką dawką, 7 wystąpiło u chorych, którzy otrzymali dawkę 50,4 lub niższą.

Wnioski. Zwiększenie całkowitej dawki napromieniania nie poprawia czasu przeżycia ani liczby wyleczeń miejscowo-regionalnych. Jakkolwiek w ramieniu z wyższą dawką wystąpiła większa liczba zgonów związanych z leczeniem, to nie wydaje się ona być zależna od podanej dawki. Typową dawką radioterapii w leczeniu skojarzonym z zastosowaniem 5-FU i cisplatyny jest 50,4 Gy.

Lack of adherence with the analgesic regimen: a significant barrier to effective cancer pain management

Miaskowski C, Dodd MJ, West C i wsp.

J Clin Oncol 2001; 19: 4275-4279

Cel. Ocena przestrzegania zaleceń dotyczących leczenia przeciwbólowego przez chorych onkologicznych, leczonych ambulatoryjnie.

Chorzy i metody. Do trwającego pięć tygodni badania włączono 65 losowo wybranych dorosłych chorych (leczonych w siedmiu poradniach), w stanie sprawności ≥ 50 w skali Karnofskiego, średnim nasileniu bólu $\geq 2,5$ punktu oraz z radiologicznie potwierdzoną obecnością zmian przerzutowych w kościach. Codziennie każdy chory określał poziom bólu oraz ilość przyjętych środków przeciwbólowych. Stopień przestrzegania zaleceń dotyczących przyjmowania leków opioidowych „według zegara” oraz „na życzenie” wyliczono na podstawie cotygodniowego zestawienia.

Wyniki. Przestrzeganie zaleceń przyjmowania leków opioidowych „według zegara” wynosiło od 84,5% do 90,8%, a dla leków „na życzenie” od 22,2% do 26,6%. Stopień przestrzegania zaleceń nie zmieniał się znacząco w czasie trwania badania.

Wnioski. Jednym z czynników prowadzących do nieskuteczności leczenia bólu, związanego z chorobą nowotworową, jest niestosowanie się chorych do zaleceń dotyczących stosowania środków przeciwbólowych.

Phase III trial comparing radical radiotherapy with and without cisplatin chemotherapy in patients with advanced squamous cell cancer of the cervix

Pearcey R, Brundage M, Drouin P i wsp.

J Clin Oncol 2002; 20: 966-972

Cel. Ocena, czy cisplatyna (CDDP), podawana jednocześnie ze standardową radioterapią, poprawi wyniki miejscowe oraz czas przeżycia u chorych na zaawansowane postaci raka szyjki macicy.

Chorzy i metody. Do badania włączono 259 chorych na raka płaskonabłonkowego szyjki macicy w stopniach zaawansowania IB do IVA wg klasyfikacji FIGO, o największym wymiarze guza ≥ 5 cm lub potwierdzonych histopatologicznie przerzutach do węzłów chłonnych miednicy. Chore losowo przydzielano do radioterapii (napromienianie wiązką zewnętrzną i brachyterapia) wraz z jednoczasową chemioterapią CDDP, jeden raz w tygodniu (w dawce 40 mg/m²) lub do wyłącznej radioterapii.

Wyniki. Do analizy dostępne były dane 253 chorych. Mediana czasu obserwacji wynosiła 82 miesiące. Nie stwierdzono znaczących różnic w czasie wolnym od progresji ($p=0,33$), odsetkach przeżyć 3-letnich i 5-letnich (odpowiednio 69% i 66% oraz 62% i 58%, $p=0,42$). Współczynnik ryzyka zgonu dla ramienia z chemioterapią, w porównaniu z ramieniem bez chemioterapii, wynosił 1,1 (95% przedział ufności: 0,75-1,62).

Wnioski. Badanie to nie wykazało, aby chemioterapia CDDP w dawce 40 mg/m², zastosowana równocześnie z radioterapią, prowadziła do znaczącego wzrostu wyleczeń miejscowych i przedłużenia czasu przeżycia. Odpowiednia technika radioterapii jest warunkiem osiągnięcia zadowalających wyników w leczeniu tego schorzenia.

Komentarz

Po serii 5 kolejnych badań randomizowanych, wskazujących na znaczące przedłużenie czasu przeżycia pod wpływem chemioterapii, stosowanej równocześnie z napromienianiem u chorych na raka szyjki macicy, obecne badanie przynosi wynik negatywny. Nie stanowi to zaskoczenia, albowiem prawdopodobieństwo uzyskania wyniku negatywnego w jednym z kolejnych badań randomizowanych, nawet gdyby byłyby one identyczne pod względem doboru chorych i stosowanych metod leczenia, kumuluje się (dla przypomnienia, typowe badanie randomizowane z reguły zakłada 10-20% ryzyko błędu fałszywie ujemnego). Osobiście mniejsze znaczenie przypisywałbym odmiernościom pomiędzy obecnym a poprzednimi badaniami. Biorąc pod uwagę, że w pięciu poprzednich badaniami wzięło udział około 1800 chorych, ich wyniki nadal powinny stanowić podstawę traktowania chemioterapii, stosowanej równocześnie z napromienianiem, jako standardowej metody zachowawczego leczenia

raka szyjki macicy. Przedmiotem kolejnych badań powinno być znalezienie optymalnych warunków kojarzenia obu tych metod.

Prof. dr hab. med. Jacek Jassem

Randomized trial on the efficacy of radiotherapy for cerebral low-grade glioma in the adult: European Organisation for Treatment of Cancer study 22845 with the Medical Research Council study BR04: an interim analysis

Karim ABM, Afra D, Cornu P i wsp.

Int J Rad Oncol Biol Phys 2002; 52: 316-324

Nie ma jednolitej strategii leczenia dorosłych chorych na glejaki mózgowia o wysokim stopniu zróżnicowania. Zazwyczaj zabieg operacyjny jest równocześnie postępowaniem diagnostycznym i pierwszorazowym leczeniem. Niektórzy badacze kwestionują skuteczność pooperacyjnej radioterapii, inni zaś zalecają jej rutynowe stosowanie. Przedstawiono wstępne wyniki wieloośrodkowego randomizowanego badania, dotyczącego roli radioterapii w leczeniu chorych na glejaki mózgowia o wysokim stopniu zróżnicowania.

Materiały i metody. Od marca 1986 do września 1997 w 24 europejskich ośrodkach do badania włączono 311 dorosłych chorych po leczeniu chirurgicznym z powodu wysoko zróżnicowanego glejaka mózgowia. Chorych przydzielano losowo do dwóch ramion badania. Chorzy w grupie napromienianej otrzymywali 54 Gy w ciągu 6 tygodni. Pozostali chorzy nie otrzymywali żadnego leczenia, aż do progresji, określonej jako pogorszenie stanu klinicznego i neurologicznego, wraz z cechami progresji guza w badaniach obrazowych.

Wyniki. Spośród 290 chorych dostępnych do analizy (93%), w grupie chorych napromienianych uzyskano znacznie dłuższy czas do progresji (log-rank, $p=0,02$), ale nie całkowity czas przeżycia, przy czasie obserwacji o medianie 5 lat. Przewidywane 5-letnie prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego wynosiło 63% dla ramienia z radioterapią i 66% dla ramienia kontrolnego, a czas do progresji odpowiednio 44% i 37%. Różne sposoby leczenia, w tym radioterapię, stosowano u 85 chorych z grupy kontrolnej, u których doszło do progresji.

Wnioski. Zastosowana w niniejszym badaniu wczesna radioterapia konwencjonalna wydłuża czas do progresji oraz czas do wznowy, ale nie wydłuża całkowitego czasu przeżycia u chorych na wysoko zróżnicowane glejaki mózgowia.

Stanford V and radiotherapy for locally extensive and advanced Hodgkin's disease: mature results of a prospective clinical trial

Horning SJ, Hoppe RT, Breslin S i wsp.

J Clin Oncol 2002; 20: 630-637

Celem badania było dostarczenie wiarygodnych danych, dotyczących skuteczności i działań ubocznych krótkiego, intensywnego schematu chemioterapii, stosowanego przed napromienianiem głównej masy guza, u chorych na miejscowo zaawansowaną i uogólnioną ziarnicę złośliwą.

Chorzy i metody. Do badania włączono 142 chorych na ziarnicę złośliwą w stopniach zaawansowania III lub IV oraz chorych w stopniu I i II z masywnym zajęciem śródpiersia. Chorzy otrzymywali 12-tygodniowy schemat chemioterapii Stanford V, a następnie poddawani byli radioterapii w dawce 36 Gy na obszar wyjściowo masywnie zajęty ($\geq 5\text{cm}$) lub makroskopowo zajęta śledzionę. Za pomocą tabel przeżycia określano czas przeżycia całkowitego, czas do progresji choroby oraz czas do powtórnej wznowy. Wyniki analizowano na podstawie międzynarodowych czynników rokowniczych. W okresie obserwacji zbierano dane o odległych skutkach leczenia.

Wyniki. Po okresie obserwacji o medianie 5,4 lat odsetek pięcioletnich przeżyć wolnych od progresji choroby wynosił 89%, a odsetek całkowitych przeżyć 96%. U żadnego chorego nie wystąpiła progresja w trakcie leczenia, ani nie odnotowano zgonu związanego z leczeniem. Odsetek chorych wolnych od progresji był znamienne wyższy w grupie o wskaźniku prognostycznym od 0 do 2, w porównaniu do grupy z wartościami 3 i więcej (odpowiednio 94% i 75%, $p<0,0001$). Nie zaobserwowano wtórnych białaczek. Dotychczas odnotowano 24 ciężce po zakończeniu leczenia. U 16 chorych, u których wystąpiła wznowa, odsetek chorych bez powtórnej wznowy w ciągu 5 lat wynosił 69%.

Wnioski. Powyższe wyniki potwierdzają dotychczasowe doniesienia dotyczące dużej skuteczności schematu chemioterapii Stanford V i radioterapii, ograniczonej do miejsc masywnie zajętych, u chorych na miejscowo zaawansowaną i rozsianą ziarnicę złośliwą. Konieczne jest porównanie tego schematu leczenia z typową chemioterapią z udziałem doksorubicyny, bleomycyny, winkrystyny i dakarbazyny, w trakcie trwającego obecnie badania klinicznego (E2496). Pozwoli to ocenić, czy zastosowanie chemioterapii Stanford V, z udziałem lub bez udziału radioterapii, prowadzi do poprawy wyników leczenia.

Tumor hypoxia has independent predictor impact only in patients with node-negative cervix cancer

Fyles A, Milosevic M, Hedley D i wsp.

J Clin Oncol 2002; 20: 680-687

Przeprowadzono prospektywne badanie kliniczne, którego celem była ocena niezależnej wartości rokowniczej stopnia niedotlenowania guza u chorych na raka szyjki macicy, poddanych radykalnej radioterapii.

Chorzy i metody. Pomiędzy majem 1994 r. a styczniem 1999 r., u 106 chorych spełniających kryteria włączenia, wykonano za pomocą sondy Eppendorfa pomiar stopnia prężności tlenu (PO_2). Dane o utlenowaniu przedstawiano jako współczynnik niedotlenowania, określony jako stosunek procentowej wartości PO_2 poniżej 5 mm/Hg (skrótowo określanej jako HP_5) oraz mediany PO_2 .

Wyniki. Mediana HP_5 u poszczególnych chorych wynosiła 48%, a mediana PO_2 odpowiadała HP_5 . Prawdopodobieństwo przeżycia bez progresji u chorych z niedotlenowanymi guzami ($HP_5 > 50\%$) wynosiło po trzech latach 37%, a u chorych o lepiej utlenowanych guzach – 67% ($p=0,004$). W ramach analizy wieloczynnikowej tylko wymiar guza (współczynnik ryzyka 1,33; $p=0,0003$) oraz obecność przerzutów do węzłów chłonnych w badaniach obrazowych (współczynnik ryzyka 2,52; $p=0,0065$) stanowiły czynnik rokowniczy dla czasu do progresji. Zaobserwowano jednocześnie związek pomiędzy stopniem utlenienia, a stanem węzłów chłonnych ($p=0,006$). Dalsza analiza wykazała, że HP_5 stanowi niezależny czynnik rokowniczy w grupie chorych z ujemnymi węzłami chłonnymi w badaniach obrazowych ($p=0,007$). W grupie chorych o niskim stopniu utlenowania w ciągu trzech lat od leczenia stwierdzono znamienny wzrost występowania przerzutów odległych (41% w porównaniu do 15% u chorych z $HP_5 < 50\%$; $p=0,0023$), ale nie wznów w miednicy (odpowiednio 37% i 27%; $p=0,12$).

Wnioski. Niedotlenowanie w obrębie komórek raka szyjki macicy stanowi, obok wielkości guza, niezależny niekorzystny czynnik rokowniczy w odniesieniu do czasu do progresji, ale zależność ta dotyczy wyłącznie chorych bez przerzutów do węzłów chłonnych. Wpływ ten wydaje się być związany ze zwiększeniem ryzyka rozsiewu, a nie z możliwością miejscowego wyleczenia.

Use of tanning devices and risk of basal cell and squamous cell skin cancer

Karagas MR, Stanard VA, Mott LA i wsp.

J Natl Cancer Inst 2002; 93: 224-226

Stosowanie sztucznych urządzeń opalających, wykorzystujących promieniowanie UV, takich, jak lampy lub łóżka opalające, staje się w USA coraz bardziej powszechne. Pomimo że można przewidzieć zwiększoną zachorowalność na nowotwory nieczerniakowe skóry w wyniku ta-

kiego postępowania, istnieje niewiele danych epidemiologicznych na ten temat.

Przeprowadzono populacyjne badanie typu *case-control*, do którego włączono 603 chorych na raka podstawnokomórkowego skóry, 293 chorych na raka kolczystokomórkowego oraz 540 osób zdrowych. Ze wszystkimi osobami przeprowadzono wywiad dotyczący stosowania urządzeń opalających, historii naturalnej ekspozycji na słońce, stopnia wrażliwości na nasłonecznienie oraz innych czynników predysponujących do zachorowania na raka skóry. Zastosowanie jakiegokolwiek urządzenia opalającego związane było ze współczynnikiem ryzyka 2,5 dla raka kolczystokomórkowego skóry (95% przedział ufności od 1,7 do 3,8) oraz 1,5 dla raka podstawnokomórkowego (95% przedział ufności 1,1-2,1). Przebycie oparzeń słonecznych, intensywne opalanie na słońcu lub czas przebywania na słońcu nie miały wpływu na uzyskane wyniki. Niniejsze obserwacje potwierdzają przypuszczenie, że stosowanie urządzeń opalających może zwiększać ryzyko wystąpienia nowotworów nieczerniakowych skóry. Potwierdzają jednocześnie konieczność dalszych badań nad ryzykiem występowania raka podstawnokomórkowego i kolczystokomórkowego skóry pod wpływem stosowania lamp opalających oraz konieczność opracowania odpowiednich zaleceń zdrowotnych w tej dziedzinie.

Opracowanie:

dr Ewa Szutowicz-Zielińska

dr Krzysztof Konopa

dr Rafał Dziadziuszko

Klinika Onkologii i Radioterapii

Akademii Medycznej w Gdańsku