

Listy do redakcji

**Radioterapia uzupełniająca chorych na raka żołądka
– leczenie skuteczne w skojarzeniu z chemioterapią**

**Adjuvant radiotherapy of gastric cancer is effective,
when combined with chemotherapy**

Szanowny Panie Redaktorze,

Z wielkim zainteresowaniem przyjęliśmy pracę Pani dr Z. Guzel-Szczepiórkowskiej „Ocena wartości pooperacyjnej radioterapii u chorych na zaawansowanego raka żołądka ze złymi czynnikami rokowniczymi”, opublikowaną w tomie 50 dwumiesięcznika „Nowotwory” [1]. Rak żołądka jest bowiem jednym z najczęstszych nowotworów w Polsce i optymalizacja metod leczenia uzupełniającego stanowi w tym typie nowotworu przedmiot negających kontrowersji.

W oparciu o materiał obejmujący 85 chorych autorka pracy wnioskuje, że pooperacyjne napromienianie chorych na zaawansowanego raka żołądka jest dobrze tolerowane. Ta obserwacja znajduje potwierdzenie zarówno w analizowanym materiale, jak i w wynikach prac innych autorów. Ocena skuteczności miejscowej napromieniania pooperacyjnych, przeprowadzona w oparciu o niewielki materiał kliniczny, pozbawiony kontrolnej grupy chorych, leczonych wyłącznie chirurgicznie, niejednorodny pod względem techniki napromieniania oraz całkowitej dawki promieniowania (43,2 Gy – 60 Gy), jest jednak niezmiernie trudna. W oparciu o przegląd piśmiennictwa i wyniki badań własnych autorka pracy uznała, że „pooperacyjne napromienianie chorych na zaawansowanego raka żołądka nie wpływa na poprawę całkowitego czasu przeżycia i przeżycia wolnego od nowotworu, w związku z tym nie może być rutynowo stosowane po nieoptymalnym leczeniu chirurgicznym”.

Ta wysoce krytyczna ocena wartości radioterapii pooperacyjnej oraz dyskusja wyników i wybór piśmiennictwa mogący, naszym zdaniem, sugerować czytelnikom „Nowotworów”, że radioterapia uzupełniająca chorych na raka żołądka nie znajduje obecnie szerszego zastosowania, skłoniła nas do krótkiego omówienia wyników nowych badań klinicznych, związanych z tą metodą leczenia.

Na wykładzie plenarnym tegorocznego zjazdu ASCO przedstawiono 3-letnie wyniki wieloośrodkowego kontrolowanego badania klinicznego INT-0116, w którym oceniano tolerancję i skuteczność samodzielnego leczenia chirurgicznego i leczenia skojarzonego (radiochemioterapia uzupełniająca: pięć cykli 5-Fu + Leukoworyna, w tym

cykl 2 i 3, skojarzony z radioterapią 45 Gy, d fx 1,8 Gy) w grupie 603 chorych na raka żołądka w stopniu zaawansowania Ib-IV M0 [2]. Wyniki badania INT-0116 wskazują, że zarówno odsetek 3-letnich przeżyć bezobjawowych, jak i odsetek 3-letnich przeżyć całkowitych był znamienne wyższy w grupie chorych poddanych leczeniu skojarzonemu i wynosił odpowiednio 49% vs. 32% oraz 52% vs. 28%. Mediana czasu przeżycia wyniosła 42 miesiące w grupie poddanej leczeniu skojarzonemu i 27 miesięcy w grupie chorych leczonych chirurgicznie. W oparciu o wyniki tego badania, w którym uczestniczyły grupy SWOG, ECOG, RTOG, CALGB i NCCTG, radiochemioterapię uznano na zjeździe ASCO 2000 za standardowe leczenie uzupełniające w grupie chorych na raka żołądka z wysokim ryzykiem wznowy. Zapewne na tak zdecydowaną opinię międzynarodowego grona ekspertów wpłynęły też wysoce obiecujące, choć nie w pełni jednoznaczne, wyniki wcześniej publikowanych, kontrolowanych badań klinicznych, dotyczących uzupełniającej radiochemioterapii chorych na raka żołądka [3, 4], oraz przegląd wyników badań II fazy, prowadzonych w pilotowych grupach chorych [5-7].

Radiochemioterapia nie jest jedyną formą leczenia uzupełniającego chorych na raka żołądka, której skuteczność została udokumentowana w oparciu o kontrolowane badanie kliniczne. Wyniki badania, przeprowadzonego w latach 1978-1989 w ośrodkach chińskich, wskazują jednoznacznie, że radioterapia przedoperacyjna (40 Gy, d fx 2,0 Gy) znamienne przedłuża przeżycia chorych. Aktualizowany odsetek przeżyć 10 letnich wynosił odpowiednio 19,7% w grupie chorych leczonych chirurgicznie i 30,1% w grupie chorych napromienianych przedoperacyjnie. Badanie, które objęło 370 chorych, zostało niedawno opublikowane w *International Journal of Radiation Oncology Biology and Physics* [8].

Za wysoką skutecznością radioterapii przedoperacyjnej (20 Gy w 5 frakcjach) przemawiają również wyniki kontrolowanego badania klinicznego, przeprowadzonego w latach 1980-1985 w ośrodkach radzieckich [9]. Wyniki tego badania, cytowanego w podręcznikach radioterapii, wskazują, że 5-letni odsetek przeżyć wynosił 54% dla leczenia skojarzonego vs. 35% dla samodzielnego leczenia chirurgicznego ($p < 0,001$).

Inną formą radioterapii uzupełniającej chorych na raka żołądka, o udokumentowanej skuteczności, jest napromienianie śródoperacyjne wysoką dawką jednorazową. Wyniki przeprowadzonego w Japonii kontrolowanego badania klinicznego, w którym porównywano skuteczność samodzielnego leczenia chirurgicznego i leczenia skojarzonego z radioterapią śródoperacyjną (pojedyncza dawka 28 Gy – 35 Gy), wskazują jednoznacznie na wysoce znamiennej wzrost odsetka przeżyć 5-letnich w grupie poddanej leczeniu skojarzonemu [10].

Wyniki kontrolowanych badań klinicznych wskazują też, że znamiennej wpływ na poprawę 5-letnich przeżyć chorych na raka żołądka leczonych chirurgicznie mogą mieć niektóre schematy chemioterapii uzupełniającej [11, 12].

Najczęstszą przyczyną niepowodzeń leczenia chorych na raka żołądka nie jest suboptymalne leczenie chirurgiczne, lecz wysokie ryzyko wznowy miejscowej i przerzutów odległych, wynikające z uwarunkowań anatomicznych i naturalnego przebiegu tego nowotworu. Przemawia to za zasadnością stosowania u tych chorych schematów leczenia uzupełniającego o udokumentowanej skuteczności. Samodzielna radioterapia pooperacyjna chorych na raka żołądka, choć dobrze tolerowana, pozwala tylko na zmniejszenie odsetka wznów miejscowych, przy braku znamiennej wpływu na odsetek przeżyć całkowitych [1, 13]. Jednak w skojarzeniu z chemioterapią leczenie to wykazuje większą skuteczność, przy zachowaniu możliwej do zaakceptowania toksyczności [2-7]. Skutecznym leczeniem uzupełniającym jest również radioterapia przedoperacyjna i radioterapia śródoperacyjna [8-10]. Wydaje się, że te uwagi powinny stanowić uzupełnienie dyskusji przedstawionej w pracy Pani dr Z. Guzel-Szczepiórkowskiej.

Zgodnie z rekomendacjami ASCO 2000 jest wysoce uzasadnione aby radiochemioterapię uzupełniającą uznać jako standardowe postępowanie u chorych na raka żołądka z wysokim ryzykiem wznowy pooperacyjnej. Należy mieć nadzieję, że dalsze badania kliniczne pozwolą porównać skuteczność tej metody leczenia z radiochemioterapią przedoperacyjną, radioterapią śródoperacyjną, lub najbardziej aktywnymi schematami chemioterapii uzupełniającej.

Dr n med. Rafał Suwiński

Lek. med. Jerzy Wydmański

Zakład Radioterapii

Centrum Onkologii-Instytut im. M. Skłodowskiej-Curie

Oddział w Gliwicach

ul. Wybrzeże Armii Krajowej 15

44-100 Gliwice

Piśmiennictwo

1. Guzel-Szczepiórkowska Z. Ocena wartości pooperacyjnej radioterapii u chorych na zaawansowanego raka żołądka ze złymi czynnikami rokowniczymi. *Nowotwory* 2000; 50: 149-158.
2. Macdonald SS, Benedetti J, Estes N i wsp. Postoperative combined radiation and chemotherapy improves disease-free survival (DFS) and overall survival (OS) in resected adenocarcinoma of the stomach and G.E. junction. *Eur J Cancer* 2000; 19: Proc. ASCO, Abstr. No 1.
3. Bleiberg H, Goffin JC, Buyse M i wsp. Adjuvant radiotherapy and chemotherapy in resectable gastric cancer. A randomized trial of the gastro-intestinal tract cancer cooperative group of the EORTC. *Europ J Surg Oncol* 1989; 15: 535-543.
4. Moertel CG, Childs DS, Fallon JR i wsp. Combined 5-Fluorouracil and radiation therapy as a surgical adjuvant for poor prognosis gastric carcinoma. *J Clin Oncol* 1984; 2: 1249-1254.
5. Safran H, Akerman P, Cioffi W i wsp. Paclitaxel and concurrent radiation therapy for locally advanced adenocarcinomas of the pancreas, stomach, and gastroesophageal junction. *Semin Radiat Oncol* 1999; 9: Suppl. 1, 53-57.
6. Minsky BD. The role of radiation therapy in gastric cancer. *Semin Oncol* 1996; 23: 390-396.
7. Regine WF, Mohiuddin M. Impact of adjuvant therapy on locally advanced adenocarcinoma of the stomach. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992; 24: 921-927.
8. Zhang Z, Gu X, Yin W i wsp. Randomized clinical trial on the combination of preoperative irradiation and surgery in the treatment of adenocarcinoma of gastric cardia (AGC) – report on 370 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 42: 929-934.
9. Talayev MI, Starinsky VN, Kovalev BN i wsp. Results of combined treatment for cancer of the antral part and body of the stomach. *Vopr Onkol* 1990; 36: 1485-1488.
10. Abe M, Takahashi, Ono K i wsp. Japan Gastric trials in intraoperative radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1988; 15: 1431-1433.
11. Grau JJ, Estape J, Alcobendas F. Positive results of adjuvant MMC in resected gastric cancer: a randomized trial on 134 patients. *Eur J Cancer* 1993; 29A, 340-342.
12. Neri B, Leonardi V, Romano S i wsp. Adjuvant chemotherapy after gastric resection in node-positive cancer patients: a multicenter randomized study. *Br J Cancer* 1996; 73: 549-552.
13. Hallissey MT, Dunn JA, Ward LC i wsp. The Second British Stomach Cancer Group trial of adjuvant radiotherapy or chemotherapy in resectable gastric cancer: five-year follow-up. *Lancet* 1994; 343, 1309-1312.