

Krzysztof G. Jeziorski

Klinika Nowotworów Układu Pokarmowego Centrum Onkologii — Instytutu im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie

Leczenie okołoperacyjne raka żołądka

Perioperative treatment of gastric cancer

Adres do korespondencji:

Dr hab. med. Krzysztof G. Jeziorski
ul. Roentgena 5, 02-781 Warszawa
Tel.: +48 (22) 546 24 92
e-mail: krzysztof.jeziorski@wp.pl

STRESZCZENIE

Wyniki leczenia raka żołądka są niezadowolające, a zwiększenie zakresu limfadenektomii nie prowadzi do ich polepszenia. Poprawy efektów terapii poszukuje się w leczeniu okołoperacyjnym, czyli kojarzeniu leczenia chirurgicznego z radioterapią, chemioterapią lub chemioradioterapią. Ze względu na znaczną toksyczność leczenia, jak również brak dobrze przeprowadzonych badań III fazy przedoperacyjna chemioradioterapia raka żołądka nadal pozostaje metodą eksperymentalną, natomiast przedoperacyjna chemioterapia na podstawie badań MAGIC i FFCD rekomendowana jest jako standard postępowania w Wielkiej Brytanii i większości pozostałych krajów pozaeuropejskich. W odróżnieniu od przedoperacyjnej chemioradioterapii uzupełniającej chemioradioterapię uznaje się za standard postępowania w Stanach Zjednoczonych i niektórych krajach europejskich.

Słowa kluczowe: rak żołądka, leczenie okołoperacyjne, chemioterapia, radioterapia

ABSTRACT

Gastric cancer still remains a common and highly fatal disease. Despite potentially curative resection of stomach cancer, majority of patients die of disease relapse. Randomized study in the Western world failed to show improvement in survival with extended lymph node dissection (D2 lymphadenectomy). The high recurrence rate makes gastric cancer a disease difficult to cure by surgery alone. In order to improve the survival different perioperative modalities are assessed. Results from the randomized phase III MAGIC trial and French FFCD trial support the idea of preoperative chemotherapy. Neoadjuvant 5-fluorouracil/cisplatin based chemotherapy is now a standard of care in many European countries for locally advanced gastric cancer. Neoadjuvant chemoradiation still remains experimental. As against neoadjuvant chemoradiation, adjuvant chemoradiation is considered to be a standard therapy in the USA and some European countries.

Key words: gastric cancer, perioperative treatment, chemotherapy, radiotherapy

Onkologia w Praktyce Klinicznej
2010, tom 6, nr 4, 153–158
Copyright © 2010 Via Medica
ISSN 1734–3542
www.opk.viamedica.pl

Onkol. Prak. Klin. 2010; 6, 4: 153–158

Wstęp

Rak żołądka nadal stanowi istotny problem epidemiologiczny w Polsce. Współczynniki zachorowalności i umieralności na raka żołądka zarówno w populacji mężczyzn, jak i kobiet utrzymują się na podobnym poziomie (w 2007 r. standaryzowane współczynniki zachorowalności oraz umieralności wynosiły odpowiednio u mężczyzn 12,8/100 000 i 13,11/100 000 oraz odpowiednio u kobiet 4,87/100 000 i 4,87/100 000), co sprawia, że współczynnik

zachorowalności i umieralności oscyluje wokół wartości 1, a w populacji kobiet wynosi dokładnie 1 [1]. Świadczy to o braku skuteczności dotychczas stosowanych metod terapeutycznych. Odsetki 5-letnich przeżyć są bardzo niezadowolające (2–47% w stadium miejscowego zaawansowania choroby i 3–16% w IV stopniu klinicznego zaawansowania choroby). W Polsce wskaźniki 5-letnich przeżyć względnych w populacji mężczyzn i kobiet wynoszą odpowiednio: 14,9% i 18,2% [2]. Do przyczyn determinujących złe wyniki leczenia należy zaliczyć:

- wysoki wskaźnik wznowy miejscowej lub węzłowej po zabiegu operacyjnym wynoszący 30–87%;
- wysoki wskaźnik przerzutów odległych po zabiegu operacyjnym wynoszący 20–66%;
- ograniczoną skuteczność dotychczas stosowanych metod terapeutycznych;
- ograniczoną wiedzę na temat biologii molekularnej raka żołądka.

Teoretycznie polepszenia efektów terapii raka żołądka należy szukać w poprawie wyników leczenia operacyjnego lub stosowaniu leczenia uzupełniającego albo przedoperacyjnego. Niestety zwiększanie zakresu limfadenektomii z D1 do D2 nie wpływa na zwiększenie odsetka 5-letnich przeżyć operowanych chorych. Ponadto obserwuje się wyższy odsetek powikłań i zgonów pooperacyjnych po limfadenektomii D2 [3, 4]. Zrozumiałe staje się zatem poszukiwanie możliwości poprawy wyników leczenia w terapii okołoperacyjnej. W ciągu ostatnich lat obserwuje się przesunięcie punktu zainteresowania z leczenia uzupełniającego na rzecz terapii przedoperacyjnej. Dzieje się tak dlatego, że u chorych na raka żołądka wpływ adiuwantowej chemioterapii na wydłużenie przeżyć chorych jest niewielki lub wręcz kwestionowany. Ponadto ocena skuteczności leczenia okołoperacyjnego, w tym leczenia uzupełniającego, napotyka na trudności wynikające między innymi z odmiennej biologii raka żołądka w Azji i Europie, różnic pod względem stopnia klinicznego zaawansowania choroby w Azji i Europie i w zakresie wykonywanej limfadenektomii oraz różnorodności stosowanych programów chemioterapii i dawek radioterapii.

Leczenie przedoperacyjne raka żołądka

Do argumentów przemawiających za stosowaniem leczenia przedoperacyjnego u chorych na raka żołądka należy zaliczyć:

- na ogół lepszą tolerancję chemioterapii przedoperacyjnej niż pooperacyjnej;
- uniknięcie opóźnienia rozpoczęcia leczenia systemowego wynikającego z przeprowadzonego zabiegu operacyjnego;
- wczesne rozpoczęcie leczenia mikroprzerzutów i zmniejszenie ryzyka tworzenia przerzutów przez komórki nowotworowe uwolnione w czasie zabiegu operacyjnego;
- możliwość oceny skuteczności leczenia przedoperacyjnego na podstawie oceny odpowiedzi histopatologicznej;
- zmniejszenie prawdopodobieństwa przyspieszenia wzrostu nowotworu spowodowanego zmniejszeniem jego masy w wyniku operacji i repopulacji komórek nowotworowych;

- możliwość uczynienia zabiegu operacyjnego łatwiejszym technicznie i ograniczenia jego zakresu, a w przypadkach pierwotnie nieresekcyjnych (leczenie indukcyjne) doprowadzenie do obniżenia stopnia klinicznego zaawansowania choroby (*downstaging*) i w rezultacie sprawienia, że przypadki pierwotnie nieresekcyjne stają się resekcyjne;
- zmniejszenie ryzyka naruszenia przez zabieg operacyjny tkankowej euoksjii, która może prowadzić do przejściowego lub trwałego niedotlenowania w obszarze pooperacyjnym i w otaczającym mikrośrodowisku, a w rezultacie do 2–3-krotnego wzrostu promieniooporności przetrwałych komórek;
- uniknięcie resekcji żołądka u pacjentów, u których wcześniej i szybko dochodzi do progresji choroby nowotworowej.

Badania dotyczące leczenia przedoperacyjnego dotyczą zarówno radioterapii, chemioterapii, jak i skojarzonego stosowania obu tych metod — chemioradioterapii.

Radioterapia przedoperacyjna

Zhang i wsp. w badaniu przeprowadzonym z losowym doбором chorych dotyczącym oceny skuteczności przedoperacyjnej radioterapii w porównaniu z leczeniem chirurgicznym jako wyłączną metodą terapii wykazali wzrost odsetka 5-letnich przeżyć o 10% w grupie chorych, u których zastosowano przedoperacyjną radioterapię, w porównaniu z grupą pacjentów, u których zastosowano wyłącznie leczenie chirurgiczne. Odsetki 5-letnich przeżyć wynosiły odpowiednio: 30% i 20% [5]. Ponadto w grupie chorych leczonych radioterapią stwierdzono zmniejszenie częstości wznów miejscowych.

Skoropad i wsp. w badaniu z losowym doбором chorych w grupie 152 pacjentów zastosowali leczenie operacyjne poprzedzone radioterapią w dawce 20 Gy lub wyłącznie leczenie operacyjne. Po 20-letniej obserwacji autorzy nie stwierdzili różnicy pod względem przeżycia obu grup chorych [6]. Wyniki tak długo prowadzonej obserwacji chorych skłoniły do poszukiwania alternatywnej metody leczenia przedoperacyjnego — chemioterapii.

Chemioterapia przedoperacyjna

Pierwsze wyniki badań randomizowanych dotyczących roli przedoperacyjnej chemioterapii były zniechęcające. W badaniu holenderskim, w którym porównywano przeżycia w dwóch grupach chorych: leczonych przedoperacyjnie 4 kursami chemioterapii według programu FAMTX (5-fluorouracyl, doksorubicyna i metotreksat) oraz wyłącznie chirurgicznie, stwierdzono dłuższą medianę przeżycia (30 miesięcy) u chorych poddanych wyłącznie zabiegowi operacyjnemu w porównaniu z grupą

pacjentów leczonych w sposób skojarzony (18 miesięcy) [7]. Ponadto odsetek resekcyjności był podobny w obu badanych grupach. Należy podkreślić, że badanie obejmowało małą populację chorych (59 pacjentów), a FAMTX był programem o niewielkiej skuteczności terapeutycznej. W badaniu grupy japońskiej oceniającej skuteczność przedoperacyjnej chemioterapii według programu UFT (tegafur + uracyl) wykazano korzystny wpływ chemioterapii na wydłużenie przeżyć, ale tylko u chorych w II i III stopniu klinicznego zaawansowania choroby [8]. Na podstawie analizy wyników 4 badań Wu i wsp. wykazali brak wpływu przedoperacyjnej chemioterapii na wydłużenie przeżyć chorych [9].

Pierwszym badaniem klinicznym z doбором losowym chorych, w którym udowodniono skuteczność przedoperacyjnej chemioterapii u chorych na raka żołądka, było badanie *Medical Research Council Adjuvant Gastric Infusional Chemotherapy* (MAGIC). Porównywano w nim leczenie okołoperacyjne [3 kursy przedoperacyjnej chemioterapii według programu ECF (epirubicyna, 5-FU, cisplatyna) i 3 kursy pooperacyjnej chemioterapii według tego samego schematu] w skojarzeniu z postępowaniem chirurgicznym z wyłącznym leczeniem chirurgicznym. W grupie chorych, u których zastosowano przedoperacyjną chemioterapię, wykazano 13-procentowy wzrost całkowitych przeżyć 5-letnich. Odsetki 5-letnich przeżyć w grupie chorych leczonych w sposób skojarzony i w grupie chorych leczonych wyłącznie chirurgicznie wynosiły odpowiednio: 36% i 23% [10]. Badanie MAGIC krytykowane za niewłaściwą kwalifikację pacjentów do leczenia przedoperacyjnego. Zarówno cytologii płynu otrzewnowego, jak i ultrasonografii endoskopowej (EUS, *endoscopic ultrasound*) nie wykonywano rutynowo.

Drugim badaniem z losowym doбором chorym, w którym oceniano rolę przedoperacyjnej chemioterapii, jest badanie *Fédération Francophone de la Cancérologie Digestive* (FFCD), choć jego wyniki opublikowano tylko w formie streszczenia [11]. W badaniu tym chorych kwalifikowano do grupy, w której stosowano leczenie operacyjne poprzedzone chemioterapią z cisplatyną i 5-fluorouracylem, lub do grupy, w której stosowano wyłącznie leczenie chirurgiczne. W grupie chorych leczonych w sposób skojarzony obserwowano wyższy odsetek resekcji R0 niż w grupie pacjentów leczonych wyłącznie chirurgicznie. Odsetek ten wynosił w obu grupach odpowiednio: 84% i 73%. Również odsetek całkowitych przeżyć 5-letnich był wyższy w grupie chorych leczonych w sposób skojarzony. Odsetki przeżyć 5-letnich w obu grupach wynosiły odpowiednio: 38% i 24%.

Chemioradioterapia przedoperacyjna

Do radiobiologicznych przesłanek, które legły u podstaw skojarzonego leczenia, jakim jest chemiora-

dioterapia, nowotworów złośliwych zarówno w leczeniu przedoperacyjnym, pooperacyjnym, jak i radykalnym należą mechanizmy zaproponowane przez Steela [12, 13], takie jak:

- przestrzenne współdziałanie (*spatial cooperation*);
- niezależny efekt letalny (*independent cell killing*);
- ochrona zdrowych tkanek (*normal tissue protection*);
- supra-addytywność (*supra-additivity*).

Do mechanizmów, które decydują o interakcji chemo- i radioterapii, należą: osłabienie naprawy uszkodzeń subletalnych, synchronizacja komórkowa, redystrybucja, repopulacja i hipoksja [14]. W rezultacie wymienione mechanizmy prowadzą do zwiększonej skuteczności leczenia skojarzonego — chemioradioterapii — poprzez modyfikacje i wzmożenie uszkodzeń popromiennych i zmniejszenie ich naprawy, zwiększenie skuteczności jednej z metod (chemioterapii lub radioterapii) przez drugą metodę, poprawę utlenowania guza po chemioterapii, ale przed radioterapią, regresję guza po radioterapii, w wyniku czego dochodzi do zmiany kinetyki proliferacji i wzrostu chemiowrażliwości nowotworu, regresję guza po chemioterapii umożliwiającą zmniejszenie obszaru napromieniania [15].

Pierwsze próby stosowania przedoperacyjnej chemioradioterapii u chorych na raka żołądka sięgają lat 60. XX wieku. Moertel i wsp. stosowali monoterapię 5-fluorouracylem w skojarzeniu z radioterapią. Leczenie to nie wpływało na wydłużenie przeżyć chorych, prawdopodobnie ze względu na zastosowane techniki napromieniania, jak również terapię wyłącznie jednym lekiem o działaniu antynowotworowym [16]. Do koncepcji stosowania przedoperacyjnej chemioradioterapii powrócono na początku XXI wieku. Badania te w większości miały charakter badań wczesnych faz I i II.

Roth i wsp. [17] w badaniu I–II fazy stosowali radioterapię w 3 eskalowanych o 7,2 Gy dawkach: 31,2 Gy, 38,4 Gy i 45,6 Gy w skojarzeniu z dwoma kursami chemioterapii podawanymi co 4 tygodnie według schematu: cisplatyna 100 mg/m² pc. podawana w 1. dniu cyklu, 5-fluorouracyl 800 mg/m² pc. podawany w dniach 1.–4. oraz folinian wapnia stosowany w dniach podawania 5-FU w dawce 120 mg/m² pc. Obserwowano leukopenię 3. i 4. stopnia u 89% chorych oraz zapalenie błony śluzowej u 36% leczonych. Dwu- i 3-letnie przeżycia wolne od nawrotu choroby wynosiły odpowiednio: 57% i 50%. Rekomendowana dawka napromieniania wynosiła 38,4 Gy. Podobny schemat chemioterapii (5-FU + cisplatyna) w skojarzeniu z radioterapią w całkowitej dawce 45 Gy podanej w 25 frakcjach zastosowali Balandraud i wsp. [18]. Przeżycia roczne i 2-letnie wyniosły odpowiednio 70,7% i 45,6%.

Ajani i wsp. [19], również stosując program chemioterapii indukcyjnej (cisplatyna, 5-fluorouracyl, folinian wapnia) i radioterapię w dawce 45 Gy uzyskali wysoki odsetek całkowitych regresji patologicznych (30%)

oraz wysoki odsetek resekcji R0 (70%). U pacjentów, u których po leczeniu przedoperacyjnym odnotowano całkowite lub częściowe regresje patologiczne, występowała dłuższa mediana przeżycia (63,9 miesiąca) niż u chorych, u których nie stwierdzono takich odpowiedzi (12,6 miesiąca).

Ze względu na znaczną toksyczność leczenia, jak również brak dobrze przeprowadzonych badań III fazy przedoperacyjna chemioradioterapia raka żołądka nadal pozostaje metodą eksperymentalną, natomiast przedoperacyjna chemioterapia na podstawie badań MAGIC i FFCD rekomendowana jest jako standard postępowania w Wielkiej Brytanii i większości pozostałych krajów pozaeuropejskich [20].

Leczenie pooperacyjne raka żołądka

Do przesłanek do stosowania leczenia uzupełniającego u chorych na raka żołądka należy zaliczyć:

- zmniejszenie ryzyka wznowy miejscowej lub węzłowej;
- zmniejszenie ryzyka wystąpienia przerzutów odległych;
- uzależnienie decyzji o terapii od zaawansowania patologicznego, a nie klinicznego choroby, co umożliwi identyfikację pacjentów, którzy mogą odnieść korzyść z leczenia, i uniknięcie toksyczności terapii u osób, u których takie leczenie nie jest konieczne;
- uniknięcie zwłoki w leczeniu operacyjnym;
- brak wpływu toksyczności leczenia uzupełniającego na leczenie chirurgiczne.

Do wad leczenia pooperacyjnego należą:

- zmniejszenie ukrwienia resekowanego obszaru, co ogranicza penetrację leków przeciwnowotworowych;
- usunięcie narządu docelowego dla radioterapii (target) w czasie zabiegu operacyjnego, co stwarza kłopot w określeniu pola napromieniania;
- możliwość opóźnienia lub uniemożliwienia rozpoczęcia leczenia uzupełniającego w wyniku ewentualnych powikłań pooperacyjnych.

Radioterapia uzupełniająca

W radioterapii uzupełniającej raka żołądka stosuje się radioterapię śródoperacyjną (IORT, *intraoperative radiation therapy*) oraz teleradioterapię.

Radioterapia śródoperacyjna umożliwia:

- poprawę wskaźnika terapeutycznego;
- zmniejszenie pola napromieniania;
- ochronę zdrowych struktur promieniowrażliwych;
- zwiększenie dawki terapeutycznej.

W terapii uzupełniającej raka żołądka IORT powoduje zmniejszenie ryzyka wznowy miejscowej o około 50%, jednak przy braku wpływu na wydłużenie przeżyć u chorych [21, 22]. Ponadto IORT charakteryzuje się wysokim odsetkiem toksyczności naczyniowej (3–12%).

W badaniu Halliseya i wsp., oceniającym trzy metody leczenia: chirurgię, chirurgię w skojarzeniu z pooperacyjną chemioterapią oraz chirurgię w skojarzeniu z pooperacyjną radioterapią, nie wykazano przewagi żadnej z wymienionych metod, jeśli chodzi o poprawę przeżyć chorych, przy czym w przypadku radioterapii uzupełniającej zaobserwowano ponad 2-krotne zmniejszenie częstości wznów miejscowych w porównaniu z chirurgią jako wyłączną metodą leczenia [23].

Chemioterapia uzupełniająca

Badania dotyczące roli uzupełniającej chemioterapii dostarczają sprzecznych wyników. Dostrzec można dwa bieguny. Na jednym znajdują się prace azjatyckie, w tym głównie japońskie, dokumentujące korzystny wpływ chemioterapii na wydłużenie przeżyć, a na drugim prace zachodnie, z których wynika, że chemioterapia nie wpływa lub wpływa tylko w nieznaczny sposób na wydłużenie czasu przeżycia chorych. Jak wspomniano na początku, rozbieżności te można tłumaczyć zarówno odmienną biologią raka żołądka, jak i na ogół niższymi stopniami klinicznego zaawansowania choroby w populacji azjatyckiej oraz odmiennymi klasyfikacjami raka żołądka, co sprawia, że do leczenia kwalifikuje się także tych chorych, którzy według innych klasyfikacji (WHO, amerykańskich) nie wymagają go (rak wczesny). Ponadto dobór chorych w badaniach japońskich budzi poważne zastrzeżenia. W badaniach pochodzących z lat 70. XX wieku do leczenia uzupełniającego kwalifikowano pacjentów, u których wykonany zabieg miał zarówno charakter radykalny, jak i paliatywny. Fujimoto i wsp., oceniając rolę 5-fluorouracylu stosowanego w leczeniu uzupełniającej w skojarzeniu z FT-207 — analogiem 5-fluorouracylu — włączyli do grupy 107 chorych zoperowanych radykalnie grupę 22 pacjentów, u których zabieg miał charakter paliatywny [24]. Mediany przeżycia porównywano z grupą kontrolną, czyli chorymi, którzy otrzymali tylko leczenie chirurgiczne. Ponadto włączenie do programu chemioterapii drugiego leku o podobnym działaniu budzi poważne wątpliwości. Wydłużenie mediany przeżycia obserwowano jedynie w grupie chorych zoperowanych radykalnie, u których zastosowano leczenie skojarzone. Podobny problem z włączeniem chorych operowanych paliatywnie wystąpił w badaniu Nakajimy i wsp. [25]. Pacjentów leczono chirurgicznie lub w sposób skojarzony — jako leczenie uzupełniające stosowano monoterapię mitomycyną

C. W badaniu tym nie wykazano różnic pod względem przeżycia w obu grupach. W kolejnym badaniu Nakajimy i wsp. opublikowanym 9 lat później autorzy wykazali, że chemioterapia uzupełniająca z zastosowaniem uracylu i tegafuru wydłuża medianę przeżyć w grupie chorych o zaawansowaniu choroby T2N1–2M0 [26]. Sakuramoto i wsp. stwierdzili wzrost odsetka 3-letnich przeżyć o 10% w grupie pacjentów leczonych uzupełniająco S-1 w porównaniu z chorymi leczonymi wyłącznie chirurgicznie. Odsetki 3-letnich przeżyć w obu grupach wynosiły odpowiednio: 80,1% i 70,1% [27]. Należy jednak zwrócić uwagę, że ze względu na skomplikowaną farmakokinetykę i farmakodynamikę tego leku (lek składa się z 3 składników) jego skuteczność może być odmienna w nie-azjatyckiej populacji. Zatem przed wyciągnięciem wiążących wniosków należałoby przeprowadzić podobne badanie, ale w populacji innej niż azjatycka.

W odróżnieniu od autorów azjatyckich większość prac badaczy zachodnich neguje wpływ chemioterapii na wydłużenie czasu przeżycia chorych. Lise i wsp. wykazali brak wpływu programu FAM na wydłużenie czasu przeżycia chorych w II i III stopniu klinicznego zaawansowania choroby [28]. Cirera i wsp. odnotowali wzrost o 20% 5-letnich całkowitych przeżyć chorych, u których uzupełniająco stosowano chemioterapię według programu mitomycyna + tegafur. Odsetki 5-letnich przeżyć pacjentów leczonych uzupełniająco i wyłącznie chirurgicznie wynosiły odpowiednio 56% i 36% [29]. Bajetta i wsp. stwierdzili brak wpływu uzupełniającej chemioterapii według programu EAP i folinian wapnia + 5-FU na wydłużenie czasu przeżycia [30]. Bouché i wsp. zaobserwowali zmniejszenie ryzyka nawrotu miejscowego choroby u osób leczonych uzupełniająco chemioterapią według programu cisplatyna + 5-FU przy braku wpływu na wydłużenie przeżyć [31]. W innym europejskim badaniu Nitti i wsp. wykazali brak wpływu chemioterapii uzupełniającej według programu FAMTX lub FEMTX (5-FU, metotreksat, epirubicyna) na wydłużenie całkowitych przeżyć [32].

Chemioradioterapia uzupełniająca

W badaniu Macdonalda i wsp. zastosowanie uzupełniającej chemioradioterapii wydłużyło medianę czasu przeżycia chorych o 9 miesięcy. Mediany przeżycia u chorych leczonych tylko chirurgicznie i w sposób skojarzony wynosiły odpowiednio 27 i 36 miesięcy. Zaobserwowano także wzrost odsetka 3-letnich przeżyć bezobjawowych z 31% do 48% w grupie chorych leczonych w sposób skojarzony [33]. Badanie to napotkało jednak na krytykę ze względu na znaczny odsetek toksyczności. Stwierdzono bowiem 3 zgony, u 41% chorych wystąpiły toksyczności 3. stopnia,

a u 32% pacjentów toksyczności 4. stopnia. Ponadto u większości chorych przeprowadzono limfadenektomię D0 (u 54% chorych) i D1 (u 36% chorych), a D2, tylko u 10% pacjentów. Można zatem przyjąć, że rola uzupełniającej chemioradioterapii u chorych, u których wykonano limfadenektomię D2, jest niejasna, a obserwowane wydłużenie czasu przeżycia w grupie chorych poddanych leczeniu skojarzonemu jest rezultatem kompensowania suboptymalnego leczenia chirurgicznego. Pracą potwierdzającą wątpliwości dotyczące roli uzupełniającej chemioradioterapii u chorych, u których przeprowadzono limfadenektomię D2, jest publikacja Dikken i wsp. [34]. Autorzy wykazali, że uzupełniające leczenie w postaci chemioradioterapii ma istotny wpływ na zmniejszenie odsetka wznów miejscowych u chorych, u których wykonano limfadenektomię D1, w porównaniu z grupą chorych, u których zastosowano jedynie zabieg operacyjny (5% vs. 17%, $p = 0,0015$), natomiast nie stwierdzono statystycznie istotnej różnicy u chorych, u których wykonano limfadenektomię D2 w skojarzeniu z uzupełniająca chemioradioterapią w porównaniu z leczeniem chirurgicznym (odsetek wznów miejscowych wyniósł odpowiednio 2% vs. 8%).

Mimo tych zastrzeżeń chemioradioterapię uzupełniająca uznano za standard postępowania w Stanach Zjednoczonych i niektórych krajach europejskich.

Za wskazania do uzupełniającej chemioradioterapii raka żołądka uważa się:

- naciek całej grubości ściany żołądka (pT3, pT4);
- obecność przerzutów w regionalnych węzłach chłonnych przy wskaźniku $\geq 0,2$ (20%): zajęte/wszystkie węzły chłonne;
- niski stopień histologicznego zróżnicowania nowotworu (G3);
- obecność zatorów z komórek nowotworowych w naczyńkach krwionośnych;
- naciekanie pni nerwowych;
- naciekanie tkanki tłuszczowej.

Wnioski

1. Leczenie skojarzone raka żołądka charakteryzuje się większą skutecznością niż samodzielne leczenie chirurgiczne.
2. Chemioterapia przedoperacyjna zwiększa odsetek całkowitych przeżyć chorych na raka żołądka.
3. Chemioradioterapia przedoperacyjna raka żołądka nadal pozostaje metodą doświadczalną.
4. Chemioradioterapia uzupełniająca wydłuża medianę przeżyć chorych na raka żołądka.

Artykuł jest częścią wykładu wygłoszonego podczas XII Kongresu Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej w Sopocie 12 września 2009 roku.

Piśmiennictwo

1. Didkowska J., Wojciechowska U., Zatoński W. Nowotwory złośliwe w Polsce 2007 roku. Centrum Onkologii — Instytut im. M. Skłodowskiej-Curie w Warszawie. Warszawa 2009.
2. Wojciechowska U., Didkowska J., Zatoński W. Wskaźniki przeżyć chorych na nowotwory złośliwe w Polsce zdiagnozowanych w latach 2000–2002. Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie. Warszawa 2009.
3. Cuschieri A., Weeden S., Fielding J. i wsp. Patient survival after D1 and D2 resections for gastric cancer: long term results of the MRC randomized surgical trial. *Surgical Co-operative Group. Br. J. Cancer* 1999; 79: 1522–1530.
4. Hartgrink H.H., van de Velde C.J., Putter H. i wsp. Extended lymph node dissection for gastric cancer: who may benefit? Final results of the randomized Dutch gastric cancer group trial. *J. Clin. Oncol.* 2004; 22: 2069–2077.
5. Zhang Z.X., Gu X.Z., Yin W.B. 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.
6. Skoropad V., Berdov B., Zagrebina V. Concentrated preoperative radiotherapy for resectable gastric cancer: 20-years follow-up of a randomized trial. *J. Surg. Oncol.* 2002; 80: 72–78.
7. Hartgrink H.H., van de Velde C.J., Putter H. i wsp. Neo-adjuvant chemotherapy for operable gastric cancer: long term results of the Dutch randomised FAMTX trial. *Eur. J. Surg. Oncol.* 2004; 30: 643–649.
8. Nio Y., Koike M., Omori H. i wsp. A randomized consent design trial of neoadjuvant chemotherapy with tegafur plus uracil (UFT) for gastric cancer — a single institute study. *Anticancer Res.* 2004; 24: 1879–1887.
9. Wu A.W., Xu G.W., Wang H.Y. i wsp. Neoadjuvant chemotherapy versus none for respectable gastric cancer. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2007; 4: CD005047.
10. Cunningham D., Allum W.H., Stenning S.P. i wsp. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N. Engl. J. Med.* 2006; 335: 11–20.
11. Boige V., Pignon J., Saint-Aubert B. i wsp. Final results of a randomized trial comparing preoperative 5-fluorouracil (F)/cisplatin (P) to surgery alone in adenocarcinoma of the stomach and lower esophagus (ASLE): FNLCC ACCORD07-FFCD 9703 trial. *J. Clin. Oncol.* 2007; 25: 4510.
12. Steel G. Terminology in the description of drug-radiation interactions. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1979; 5: 1145–1150.
13. Steel G. The search for therapeutic gain in the combination of radiotherapy and chemotherapy. *Radiother. Oncol.* 1988; 11: 31–53.
14. Maciejewski B. Radiobiologiczne podstawy radiochemioterapii nowotworów. *Nowa Medycyna* 1998; 5: 13–16.
15. Hennequin C., Favaudon B. Biological basis for chemo-radiotherapy interactions. *Eur. J. Cancer* 2002; 38: 223–230.
16. Moertel C.G., Childs D.S. Jr., Reitemeier R.J. i wsp. Combined 5-fluorouracil and supervoltage radiation therapy for locally unresectable gastrointestinal cancer. *Lancet* 1969; 2: 865–867.
17. Roth A.D., Allal A.S., Bründler M.A. i wsp. Neoadjuvant radiochemotherapy for locally advanced gastric cancer: a phase I-II study. *Ann. Oncol.* 2003; 14: 110–115.
18. Balandraud P., Moutardier V., Giovannini M. i wsp. Locally advanced adenocarcinomas of the gastric cardia: results of pre-operative chemoradiotherapy. *Gastropenterol. Clin. Biol.* 2004; 28: 651–657.
19. Ajani J.A., Mansfield P.F., Janjan N. i wsp. Multi-institutional trial of preoperative chemoradiotherapy in patients with potentially resectable gastric carcinoma. *J. Clin. Oncol.* 2004; 22: 2774–2280.
20. Okines A., Verheij M., Allum W., Cunningham D., Cervantes A. Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol.* 2010; 21 (supl. 5): 50–54.
21. Abe M., Takahashi M., Ono K., Tobe T., Inamoto T. Japan gastric trias in intraoperative radiation therapy. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1988; 15: 1431–1433.
22. Sindelar W.F., Kinsella T.J., Tepper J.E. i wsp. Randomized trial of intraoperative radiotherapy in carcinoma of the stomach. *Am. J. Surg.* 1993; 165: 178–186.
23. Hallisey M.T., Dunn J.A., Ward L.C., Allum W.H. The second British Stomach Cancer Group Trial of adjuvant radiotherapy or chemotherapy in respectable gastric cancer: five-year follow-up. *Lancet* 1994; 343: 1309–1312.
24. Fujimoto S., Akao T., Itoh B., Koshizuka I., Koyano K. Protracted oral chemotherapy with fluorinated pyrimidines as an adjuvant to surgical treatment for stomach cancer. *Ann. Surg.* 1977; 185: 462–466.
25. Nakajima T., Fukami A., Ohashi I., Kajitani T. Long-term follow-up study of gastric cancer patients treated with surgery and adjuvant chemotherapy with mitomycin C. *Int. J. Clin. Pharmacol. Biopharm.* 1978; 16: 209–216.
26. Nakajima T., Kinoshita T., Nashimoto A. i wsp. Randomized controlled trial of adjuvant uracil-tegafur versus surgery alone for serosa-negative, locally advanced gastric cancer. *Br. J. Surg.* 2007; 94: 1468–1476.
27. Sakuramoto S., Sasako M., Yamaguchi T. i wsp. Adjuvant chemotherapy for gastric cancer with S-1, an oral fluoropyrimidine. *N. Engl. J. Med.* 2007; 357: 1810–1820.
28. Lise M., Nitti D., Marchet A. i wsp. Final results of a phase III clinical trial of adjuvant chemotherapy with the modified fluorouracil, doxorubicin, and mitomycin regimen in respectable gastric cancer. *J. Clin. Oncol.* 1995; 13: 2757–2763.
29. Cirera L., Balil A., Batiste-Alentom E. i wsp. Randomized clinical trial of adjuvant mitomycin plus tegafur in patients with resected stage III gastric cancer. *J. Clin. Oncol.* 1999; 17: 3810–3815.
30. Bajetta E., Buzzoni R., Mariani L. i wsp. Adjuvant chemotherapy in gastric cancer: 5-year results of a randomised study by the Italian Trials in Medical Oncology (ITMO) Group. *Ann. Oncol.* 2002; 13: 299–307.
31. Bouché O., Ychou M., Burtin P. i wsp. Adjuvant chemotherapy with 5-fluorouracil and cisplatin compared with surgery alone for gastric cancer: 7-year results of the FFCD randomized phase III trial (8801). *Ann. Oncol.* 2005; 16: 1488–1497.
32. Nitti D., Wils J., Dos Santos J.G. i wsp. Randomized phase III trials of adjuvant FAMTX or FEMTX compared with surgery alone in resected gastric cancer. A combined analysis of the EORTC GI Group and the ICGG. *Ann. Oncol.* 2006; 17: 262–269.
33. Macdonald J.S., Smalley S.R., Benedetti J. i wsp. Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. *N. Engl. J. Med.* 2001; 345: 725–730.
34. Dikken J.L., Jansen E.P.M., Cats A. i wsp. Impact of the extent of surgery and postoperative chemoradiotherapy on recurrence patterns in gastric cancer. *J. Clin. Oncol.* 2010; 28: 2430–2436.