

Marzena Wełnicka-Jaśkiewicz

Klinika Onkologii i Radioterapii, Gdański Uniwersytet Medyczny

# Rak żołądka, nieoperacyjne metody leczenia

Przedrukowano za zgodą z: *Gastroenterologia Kliniczna* 2011; 3: 36–45

## Streszczenie

Mimo postępu dokonującego się w onkologii wyniki leczenia raka żołądka są niezadowalające. Nawet u chorych z ograniczoną postacią raka, pięcioletnie przeżycia wahają się od 15% do 30%. Leczeniem zasadniczym jest zabieg chirurgiczny, ale ponad połowa chorych, ze względu na znaczne miejscowe zaawansowanie choroby lub obecność przerzutów odległych, nie kwalifikuje się do tej formy leczenia. W ostatnim czasie podjęto wiele badań klinicznych dotyczących leczenia przedoperacyjnego i uzupełniającego. Wyniki dwóch z nich (*Intergroup 0116* i *MAGIC*), w których zastosowano leczenie skojarzone obejmujące pooperacyjną, uzupełniającą radiochemioterapię i okołoperacyjną chemioterapię, wykazały znamienne wydłużenie czasu przeżycia i czasu do progresji w grupach chorych leczonych metodą skojarzoną w porównaniu z pacjentami leczonymi wyłącznie chirurgicznie. Podobnie, wyniki niedawno opublikowanej metaanalizy potwierdziły, że również pooperacyjna chemioterapia znamienne wydłuża czas przeżycia chorych w porównaniu z wyłącznym leczeniem chirurgicznym.

Wyniki badań porównujących paliatywną chemioterapię z optymalnym leczeniem objawowym u chorych na zaawansowaną, nieoperacyjną lub przerzutową postać raka żołądka wskazują na poprawę przeżyć wśród chorych otrzymujących chemioterapię.

W celu ustalenia optymalnych standardów postępowania u chorych na raka żołądka, konieczne są dalsze prospektywne badania kliniczne.

*Medycyna Paliatywna w Praktyce* 2011; 5, 2: 45–53

**Słowa kluczowe:** rak żołądka, chemioterapia, radioterapia

## Wstęp

Gruczołowy rak żołądka stanowił do niedawna drugi co do częstości występowania nowotwór złośliwy na świecie. W ostatnim półwieczu zaobserwowano jednak, szczególnie w krajach wysoko rozwiniętych, znaczący spadek zachorowalności na ten nowotwór [1]. Zjawisko to, dotyczące głównie lokalizacji w dystalnej części żołądka, wiąże się przede wszystkim ze zmianą nawyków żywieniowych, zmniejszeniem liczby przewlekłych infekcji spowodowanych bakterią *Helicobacter pylori* i wpływem innych czynników środowiskowych. Niepokojąca natomiast jest tendencja dość gwałtownego wzro-

stu zachorowań na raka gruczołowego okolicy wpustu i połączenia żołądkowo-przełykowego; roczny współczynnik wzrostu częstości zachorowań dla tej lokalizacji u mężczyzn rasy kaukaskiej wynosi 4,3% i jest wyższy niż dla raka płuca czy czerniaka [2]. Nowotwory o tej lokalizacji częściej dotyczą młodych mężczyzn ( $\leq 40$ . rż.) i wiążą się z gorszym niż w lokalizacji dystalnej, rokowaniem [3]. Najwięcej zachorowań obserwuje się w krajach Dalekiego Wschodu, przede wszystkim w Chinach, Korei, Japonii i Rosji, przy czym w tych regionach świata dominującym umiejscowieniem nowotworu jest dystalna część żołądka. Obecnie ponad 40% wszystkich nowych zachorowań na świecie ma miejsce w Chinach.


**Adres do korespondencji:** dr hab. n. med. Marzena Wełnicka-Jaśkiewicz

Klinika Onkologii i Radioterapii GUMed

ul. Dębinki 7, 80–211 Gdańsk

tel.: (58) 349 22 43, 602 473 283; faks: (58) 349 22 70

e-mail: mwelji@gumed.edu.pl

 *Medycyna Paliatywna w Praktyce* 2011; 5, 2: 45–53

Copyright © Via Medica, ISSN 1898–0678

Ogółem obserwuje się na świecie około 900 000 nowych zachorowań na raka żołądka rocznie. Według danych pochodzących z *European Cancer Registry-based Study in Survival and Care of Cancer Patients (Eurocare 2004)* średnie pięcioletnie przeżycia chorych na raka żołądka wynoszą dla krajów Unii Europejskiej 24,9% (dla Polski 20,0%) [4]. Te niekorzystne wyniki próbuje się wytłumaczyć brakiem zarówno ściśle zdefiniowanych czynników ryzyka, jak i charakterystycznych objawów choroby, co w efekcie prowadzi do rozpoznania nowotworu w zaawansowanych stadiach. Wyjątek stanowi Japonia, gdzie endemiczne występowanie tego nowotworu pozwoliło na wprowadzenie badań przesiewowych i wcześniejsze wykrywanie, co doprowadziło do poprawy pięcioletnich przeżyć nawet powyżej 50% [5].

## Ocena stopnia zaawansowania

U większości chorych z podejrzeniem raka żołądka, niezależnie od zaawansowania choroby, należy dążyć, najczęściej na drodze badania endoskopowego, do uzyskania mikroskopowego rozpoznania nowotworu. Jest ono niezbędne do ewentualnego wdrożenia leczenia systemowego lub radioterapii.

Właściwa ocena stanu ogólnego chorego, chorób współistniejących i zasięgu nowotworu stanowi podstawę dla dalszych decyzji terapeutycznych.

Według danych pochodzących ze Stanów Zjednoczonych u ponad 2/3 chorych już w momencie rozpoznania stwierdza się w takim samym odsetku uogólnienie choroby lub jej regionalne zaawansowanie [6]. Niezbędne jest więc przeprowadzenie szczegółowych badań diagnostycznych poprzedzających podjęcie ostatecznej decyzji, co do możliwości przeprowadzenia radykalnego zabiegu. W tym celu należy wykonać:

- badanie przedmiotowe,
- morfologię krwi i badania biochemiczne,
- badanie endoskopowe, jeśli to możliwe, połączone z ultrasonografią (EUS, *endoscopic ultrasound*),
- tomografię komputerową (TK) jamy brzusznej,
- rentgenografię lub TK klatki piersiowej (szczególnie w przypadku lokalizacji w proksymalnej części żołądka).

Chorym, u których rozważa się możliwość radykalnej gastrektomii, w ostatnim czasie coraz częściej zaleca się również wykonanie diagnostycznej laparoskopii, przede wszystkim w celu wykrycia drobnych, tak zwanych ukrytych, zmian przerzutowych. Uważa się, że czułość nawet spiralnej TK jest niewystarczająca do wykrycia pozażołądkowych

ognisk przerzutowych o niewielkiej objętości. Laparoscopia pozwala na bezpośrednią ocenę przede wszystkim otrzewnej, umożliwia także wykonanie analizy cytologicznej płynu otrzewnowego pobranego w trakcie laparoskopii oraz ocenę narządów trzewnych za pomocą specjalnej techniki wewnątrzotrzewnowej ultrasonografii (USG). Ograniczenia tej metody dotyczą przerzutów zlokalizowanych w wątrobie i węzłach chłonnych okołożołądkowych [7]. Jak wynika z badania przeprowadzonego w *Memorial Sloan-Kettering Cancer Center* w grupie ponad 650 chorych na potencjalnie operacyjnego raka żołądka, u ponad 30% z nich przedoperacyjna laparoscopia umożliwiła rozpoznanie przerzutów odległych [8]. Według rekomendacji *National Cancer Comprehensive Network (NCCN)* z 2010 roku, laparoscopia przedoperacyjna powinna być rozważana u chorych wstępnie kwalifikujących się do radykalnej resekcji żołądka, szczególnie jeżeli jest planowana przedoperacyjna radiochemioterapia. Wskazania te jednak zaliczono do kategorii zaleceń opartych na słabych dowodach naukowych, ale też niebudzących sprzeciwu większości ekspertów [9].

Podobnie, miejsce pozytonowej tomografii emisyjnej (PET, *positron emission tomography*) we wczesnej diagnostyce raka żołądka nie zostało jeszcze jednoznacznie zdefiniowane. Na podstawie ostatnich badań potwierdzono, że PET w skojarzeniu z TK może wnieść dodatkowe informacje na temat zasięgu choroby [10].

W 2010 roku ukazała się nowa, zmodyfikowana wersja klasyfikacji *American Joint Committee on Cancer (TNM/AJCC)*, uwzględniająca zależność pomiędzy anatomiczną lokalizacją guza (lokalizacja okołowpustowa lub część dystalna) a rokowaniem. Starano się także ujednoczyć ocenę stopnia zaawansowania guza (cecha T) tak, aby była ona zbliżona do klasyfikacji nowotworów przełyku i jelita grubego [11].

## Leczenie chirurgiczne

Podstawowym, standardowym leczeniem wczesnych postaci raka żołądka jest postępowanie chirurgiczne polegające na całkowitej resekcji guza z zachowaniem co najmniej czterocentymetrowych marginesów [12]. Rodzaj resekcji (całkowita lub częściowa) oraz zakres limfadenektomii jest kontrowersyjny i nie stanowi przedmiotu niniejszego opracowania.

## Leczenie przedoperacyjne (neoadiuwantowe) i okołoperacyjne

U większości chorych na raka żołądka, szczególnie w krajach zachodnich, stwierdza się w momen-

cie rozpoznania znaczne miejscowe zaawansowanie nowotworu (T3 lub T4), często również z przerzutami do regionalnych węzłów chłonnych. Tę grupę pacjentów charakteryzuje nie tylko wysokie ryzyko szybkiego uogólnienia choroby, ale także brak możliwości przeprowadzenia zalecanej operacji typu R0 (tak zwana operacja doszczętna; w ocenie makro- i mikroskopowej nie stwierdza się komórek nowotworowych w marginesach usuniętego guza). Leczenie przedoperacyjne stanowi dla tych chorych atrakcyjną opcję terapeutyczną, której podstawowym celem jest ograniczenie zasięgu nowotworu umożliwiające radykalną operację i wcześniejsze systemowe leczenie ewentualnych mikroprzerzutów. Jednocześnie systemowe leczenie przedoperacyjne umożliwia wyodrębnienie grupy pacjentów o bardziej agresywnym przebiegu choroby, u których już w trakcie leczenia dochodzi do szybkiej progresji. Ten rodzaj „negatywnej” selekcji pozwala na uniknięcie obciążającej i niepotrzebnej laparotomii.

## Radioterapia przedoperacyjna

Istnieją liczne przesłanki sugerujące, że zastosowanie radioterapii przedoperacyjnej w porównaniu z radioterapią pooperacyjną powinno się wiązać ze znacznymi możliwościami poprawy wyników leczenia miejscowo zaawansowanych nowotworów żołądka. Przede wszystkim ta forma leczenia pozwala na:

- przedoperacyjne zmniejszenie masy nowotworu zwiększające szanse na wykonanie zabiegu typu R0 i minimalizujące ryzyko wystąpienia mikrozniesienia,
- lepszą identyfikację obszaru napromienianego i potencjalnie mniejszą objętość napromienianych tkanek zdrowych,
- lepsze utlenowanie napromienianych tkanek nieuszkodzonych w trakcie operacji zapewniające większą promieniowrażliwość.

Podobnie jak w każdym przypadku radioterapii skojarzonej z chemioterapią, tak i w odniesieniu do radiochemioterapii przedoperacyjnej wykorzystuje się promieniuczulające działanie cytostatyków. Ponadto, w przypadku chorych leczonych przedoperacyjnie istnieje większe prawdopodobieństwo ukończenia zaplanowanej terapii. Wynika to z lepszego stanu ogólnego, nienakładających się powikłań pooperacyjnych i większej motywacji do leczenia. Nie zaobserwowano natomiast, aby zabieg przeprowadzany po radioterapii wiązał się z większym odsetkiem zdarzeń niepożądanych.

Samodzielna (bez skojarzenia z chemioterapią) radioterapia była przedmiotem niewielu badań kli-

nicznych. Do najczęściej cytowanych należy badanie przeprowadzone w chińskiej populacji chorych. Jego wyniki potwierdziły wcześniejsze założenia, że przedoperacyjna radioterapia w dawce 40 Gy (grej — jednostka dawki pochłoniętej) pozwala na zwiększenie odsetka operacyjności (89,5% v. 79%,  $p = 0,01$ ), a także odsetka pięcioletnich przeżyć (30% v. 20%,  $p = 0,009$ ) [13]. Wyniki te wymagają potwierdzenia w badaniu zachodniej populacji chorych.

## Radioterapia śródoperacyjna

Niektórzy eksperci uważają, że godne uwagi są wyniki leczenia z udziałem radioterapii śródoperacyjnej (IORT, *intraoperative radiation therapy*). Metoda ta pozwala na podanie stosunkowo wysokiej, jednorazowej dawki frakcyjnej na ściśle zdefiniowany w trakcie operacji obszar z maksymalnym zaoszczędzeniem zdrowych narządów. W badaniu prowadzonym przez *National Cancer Institute* (NCI) w Stanach Zjednoczonych chorzy z całkowicie usuniętym nowotworem o miejscowym zaawansowaniu byli losowo przydzielani do śródoperacyjnej radioterapii (20 Gy) lub standardowej radioterapii pooperacyjnej (50 Gy). Zarówno mediana czasu do nawrotu choroby, jak i przeżycia całkowitego były korzystniejsze w grupie chorych napromienianych śródoperacyjnie i wynosiły odpowiednio dla obu analizowanych parametrów 21 i 8 miesięcy oraz 21 i 10 miesięcy. Różnice te nie były jednak istotne statystycznie [14].

## Chemioterapia indukcyjna/ przedoperacyjna (neoadiuwantowa) i okołooperacyjna

Wyniki pierwszych badań dotyczących roli chemioterapii przedoperacyjnej, w większości II fazy, wykazały przede wszystkim, że przedoperacyjna chemioterapia nie zwiększa odsetka powikłań operacyjnych [15, 16]. Wyniki dotyczące korzyści terapeutycznych nie były jednak zachęcające, tym bardziej, że leczenie wiązało się ze znacznym wzrostem toksyczności.

Przełomowe znaczenie kliniczne miało badanie *Medical Research Council Adjuvant Gastric Infusional Chemotherapy* (MAGIC) oceniające skuteczność chemioterapii okołooperacyjnej [17]. Do badania zakwalifikowano 503 pacjentów chorych na operacyjną postać raka żołądka w co najmniej II stopniu zaawansowania klinicznego i w dobrym stanie ogólnym, którzy losowo byli przydzielani do leczenia z udziałem chemioterapii okołooperacyjnej lub postępowania wyłącznie chirurgicznego. Chemioterapia

była podawana według schematu ECF (epirubicyna, cisplatyna i 5-fluorouracyl w ciągłym, 21-dniowym wlewie) i obejmowała podanie 3 kursów przed i 3 kursów po operacji. Spośród 250 chorych, którzy powinni otrzymać leczenie systemowe, 86% otrzymało zaplanowane 3 kursy przedoperacyjnej chemioterapii, a pełne leczenie tylko 41% badanych. Mimo to odsetek pięcioletnich przeżyć był znamienne wyższy wśród chorych otrzymujących okołooperacyjną chemioterapię (36% v. 23%,  $p = 0,009$ ). Chorzy poddani chemioterapii mieli również znamienne większe prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS, *progression-free survival*). W pooperacyjnym badaniu histopatologicznym stwierdzono ponadto, że pacjenci otrzymujący chemioterapię mieli w porównaniu z chorymi leczonymi wyłącznie operacyjnie znamienne mniejszą średnicę guzów, większy był też udział guzów w stopniu T1 i T2 oraz mniejsza liczba przerzutowych węzłów chłonnych. Za największe ograniczenie badania uznano niewykonywanie laparoskopii diagnostycznej przed włączeniem do niego chorych. Pozwoliłaby ona uniknąć laparotomii u części pacjentów z uogólnioną chorobą.

Pomimo pewnych niedociągnięć, prezentowane badanie miało znaczący wpływ na codzienną praktykę kliniczną i opcja chemioterapii okołooperacyjnej zawarta jest w najnowszych rekomendacjach NCCN [9], tym bardziej, że jej znaczenie zostało potwierdzone w kilku mniejszych badaniach klinicznych [18, 19]. Obecnie w badaniach klinicznych odnoszących się do roli leczenia przed- lub pooperacyjnego, opcja samodzielnej chirurgii praktycznie nie jest brana pod uwagę.

### Chemioradioterapia przedoperacyjna

Chemioradioterapia przedoperacyjna jest metodą stosunkowo często stosowaną w leczeniu wielu miejscowo zaawansowanych nowotworów. Próby takiej terapii były także podejmowane w odniesieniu do nowotworów żołądka. Grupa badaczy z *MD Anderson Cancer Center* przeprowadziła serię badań II fazy oceniających trzyetapowe leczenie miejscowo zaawansowanych nowotworów żołądka; w każdym przypadku terapia była poprzedzona laparoskopią wykluczającą obecność przerzutów. Etap pierwszy leczenia obejmował 2 cykle indukcyjnej chemioterapii złożonej z 5-fluorouracylu, cisplatyny, leukoworyny lub paklitakselu; etap drugi dotyczył równoczesnej radioterapii (45 Gy/25 frakcji) skojarzonej z chemioterapią (ciągły wlew 5-fluorouracylu z lub bez paklitakselu). Ostatnim, trzecim etapem leczenia była operacja [20–22]. Ta for-

ma terapii pozwoliła na przeprowadzenie operacji ocenionej jako typ R0 u 70–77% chorych. U 15–30% operowanych obserwowano całkowitą remisję patologiczną (pCR, *pathological complete remission*), której osiągnięcie korelowało ze znamienne dłuższym czasem przeżycia.

W kolejnym badaniu III fazy podjęto próbę odpowiedzi na pytanie, czy dołączenie radioterapii do chemioterapii przedoperacyjnej ma wpływ na poprawę wyników leczenia [23]. W obu ramionach badania chorzy otrzymali 2 kursy chemioterapii PLF (cisplatyna, leukoworyna, 5-fluorouracyl), a następnie pacjenci mający otrzymać radioterapię byli napromieniani do dawki całkowitej 30 Gy podanej w 15 frakcjach w skojarzeniu z jednym dodatkowym cyklem chemioterapii (cisplatyna i etopozyd). Chorzy leczeni w sposób skojarzony mieli znamienne większe prawdopodobieństwo uzyskania pCR w porównaniu z osobami otrzymującymi samą chemioterapię (15,6% v. 2,0%,  $p = 0,03$ ). Również odsetek chorych, u których stwierdzono patologiczną cechę N0 był znamienne wyższy w grupie otrzymującej leczenie skojarzone (64,4% v. 36,7%,  $p = 0,01$ ). Przedoperacyjna chemioradioterapia zwiększyła także odsetek trzyletnich przeżyć w porównaniu z chorymi nienapromienianymi z 27,7% do 47,4%, ( $p = 0,07$ ). Brak istotności statystycznej może wynikać z faktu wcześniejszego zamknięcia badania spowodowanego słabym naborem badanych; z planowanych 354 chorych zrandomizowano zaledwie 119. Z tego powodu wartość przedoperacyjnej chemioradioterapii nie jest ostatecznie potwierdzona i wymaga dalszych badań.

### Leczenie uzupełniające (adiwantowe)

Podobnie jak w przypadku leczenia przedoperacyjnego, w leczeniu pooperacyjnym stosuje się zarówno radioterapię, jak i chemioterapię, a także skojarzenie obu tych metod. Ostatnio rozpoczęto także badania nad zastosowaniem w leczeniu uzupełniającym terapii ukierunkowanych molekularnie. Zgodnie z definicją leczenia uzupełniającego, termin ten odnosi się do terapii dodatkowej stosowanej w celu poprawy współczynnika wyleczeń chorych poddanych wcześniej potencjalnie radykalnej resekcji nowotworu. W odniesieniu do raka żołądka, leczenie uzupełniające może być rozważane u chorych, u których wykonano resekcję nowotworu typu R0 lub R1 i nie stwierdzono przerzutów odległych. Leczenie pooperacyjne, ze względu na stosunkowo szybką dynamikę tworzenia przerzutów, powinno być rozpoczęte najszybciej, jak to możliwe (maks. 8–12 tyg. po operacji).

## Chemioterapia uzupełniająca

Jeszcze do niedawna wyniki badań dotyczących roli samej chemioterapii w uzupełniającym leczeniu raka żołądka nie były zachęcające. Ponieważ większość z nich była przeprowadzona w niewielkich grupach chorych, opracowano kilka metaanaliz, obejmujących po kilka tysięcy badanych każda [24–26]. Na ich podstawie uznano, że chemioterapia uzupełniająca nie ma wpływu na wydłużenie czasu przeżycia. Przełomowe było japońskie badanie, w którym po radykalnym zabiegu operacyjnym typu R0, D2 część chorych w sposób losowy przydzielono do leczenia preparatem S-1. Jest to lek doustny składający się z tegafuru (prolek), 5-fluorouracylu i 2 substancji wspomagających. Zmniejszenie względnego ryzyka nawrotu choroby u chorych otrzymujących S-1 wynosiło 38% ( $p < 0,0001$ ). Spośród 1059 przydzielonych do badania pacjentów, 3 lata bez nawrotu choroby przeżyło 72,1% osób otrzymujących S-1 i 60,1% chorych leczonych wyłącznie operacyjnie ( $p = 0,0001$ ); trzyletnie przeżycia całkowite wynosiły odpowiednio 80,1% i 70,1% [27]. Wyniki badania nie zostały jeszcze potwierdzone w innej niż wschodnia populacji chorych.

Obiecujące są również wyniki ostatniej metaanalizy opublikowanej przez *Global Advanced/Adjuvant Stomach Tumor Research International Collaboration (GASTRIC Group)* w 2010 roku [28]. Po szczegółowej analizie danych zebranych indywidualnie od prawie 4000 chorych uczestniczących w 17 badaniach klinicznych, wykazano, że uzupełniająca chemioterapia zawierająca fluoropirymidyny, niezależnie od zastosowanych schematów leczenia, nieznacznie, ale istotnie statystycznie poprawia wyniki leczenia zarówno w odniesieniu do przeżycia całkowitego (OS, *overall survival*) ( $p < 0,0001$ ), jak i przeżycia wolnego od nawrotów choroby (DFS, *disease-free survival*) ( $p < 0,001$ ) w porównaniu z zastosowaniem samego leczenia chirurgicznego. Korzyść uzyskana w całkowitych przeżyciach utrzymywała się przez 10 lat obserwacji. Eksperci opracowujący tę metaanalizę uważają, że chemioterapia uzupełniająca powinna stanowić standard postępowania u chorych po radykalnym zabiegu operacyjnym w II i III stopniu zaawansowania klinicznego, jeżeli wcześniej nie stosowano leczenia okołoperacyjnego.

## Chemioterapia dootrzewnowa

Wewnątrzotrzewnowy rozsiew nowotworu stanowi stosunkowo częstą przyczynę niepowodzenia leczenia w raku żołądka. Poprzez analogię do terapii raka jajnika, gdzie chemioterapia dootrzewno-

wa pozwala na znamienne poprawę wyników leczenia, również w przypadku nowotworu żołądka podejmowano takie próby. Podstawy teoretyczne chemioterapii dootrzewnowej opierają się na założeniu, że po dootrzewnowym podaniu cytostatyku jego koncentracja w jamie otrzewnowej jest zdecydowanie wyższa niż po podaniu dożylnym, a ogólna toksyczność ogólnoustrojowa — mniejsza. Opublikowano kilkanaście badań, w większości II fazy, w których bezpośrednio po radykalnym zabiegu podawano chemioterapię dootrzewnową. Niestety grupy badane są bardzo nieliczne, a uzyskane wyniki niespójne. W metaanalizie obejmującej 11 badań klinicznych, pochodzących przede wszystkim z Azji, najczęściej stosowanym cytostatykiem była mitomycyna [29]. Mimo że wyniki metaanalizy wskazywały na korzyść z zastosowania chemioterapii, to autorzy uznali, że jakość badań była bardzo niska. Do czasu uzyskania wiarygodnych badań potwierdzających skuteczność tej metody, chemioterapia dootrzewnowa w leczeniu uzupełniającym raka żołądka może być uznana jedynie za metodę eksperymentalną, do stosowania wyłącznie w ramach badań klinicznych.

## Chemioradioterapia uzupełniająca

W zasadzie nie prowadzono badań klinicznych, które oceniałyby wartość wyłącznej radioterapii (bez skojarzenia z chemioterapią) w leczeniu uzupełniającym. Jedynym randomizowanym badaniem klinicznym było opublikowane w pierwszej połowie lat 90. XX wieku trójramienne badanie brytyjskie, w którym pacjentów przydzielano do leczenia wyłącznie operacyjnego bądź uzupełnionego chemioterapią lub napromienianiem [30]. Odsetki pięcioletnich przeżyć wynosiły dla poszczególnych grup odpowiednio 20%, 19% i 12%.

W ostatnim czasie rolę pooperacyjnej, uzupełniającej radioterapii skojarzonej z chemioterapią znacznie wzmocniły wyniki badania *Intergroup 0116* (INT 0116), w Polsce potocznie nazywanym, od nazwiska pierwszego autora, badaniem Macdonalda [31]. Kwalifikowano do niego chorych po radykalnym zabiegu typu R0 w stopniu zaawansowania IB–IVM0. W badanej grupie chorzy otrzymywali jeden cykl chemioterapii (5-fluorouracyl i leukoworyna) poprzedzający napromienianie, następnie 2 zmodyfikowane cykle w trakcie radioterapii (45 Gy w 25 frakcjach) i miesiąc po zakończeniu napromieniania podawano jeszcze 2 cykle chemioterapii. W grupie kontrolnej chorzy po operacji byli poddani wyłącznie obserwacji. U większości badanych obserwowano znaczne zaawansowanie miejscowe — 68% cho-

rych miało cechę T3 lub T4, a 85% przerzuty do węzłów chłonnych. Odsetek trzyletniego OS u chorych leczonych w sposób skojarzony w porównaniu z grupą kontrolną wynosił odpowiednio 50% i 41% ( $p < 0,005$ ), a DFS 48% i 31% ( $p < 0,01$ ). Również mediana czasu przeżycia, przy pięcioletniej medianie obserwacji była korzystniejsza dla chorych leczonych w sposób skojarzony i wynosiła odpowiednio 36 i 27 miesięcy, a korzyść z leczenia uzupełniającego utrzymywała się nawet po 10 latach obserwacji [32]. Niestety, z powodu znacznej toksyczności, jedynie 64% chorych ukończyło zaplanowaną terapię. Toksyczność w 3. i 4. stopniu obserwowano odpowiednio u 41% i 32% pacjentów; dominującymi działaniami niepożądanymi była leukopenia i objawy ze strony przewodu pokarmowego. Odnotowano 3 zgony związane z leczeniem uzupełniającym. Jednym z poważniejszych zarzutów dotyczących badania, był fakt, że sam zabieg nie stanowił przedmiotu badania i chorych randomizowano dopiero po leczeniu chirurgicznym. Mimo że zalecaną procedurą była operacja typu D2, to wykonano ją jedynie u 10% pacjentów, natomiast aż u 54% chorych nie usunięto doszczętnie regionalnych węzłów chłonnych (limfadenektomię oceniono jako D0). Biorąc pod uwagę fakt, że najczęstszą przyczyną niepowodzenia leczenia, która wpłynęła na obniżenie współczynnika przeżyć w grupie chorych wyłącznie obserwowanych, był nawrót miejscowo-regionalny, a nie przerzuty odległe; zysk z leczenia skojarzonego mógł wynikać z „uradykalnienia” napromienianiem nieadekwatnego leczenia chirurgicznego. Być może, gdyby u większości pacjentów wykonano zabieg typu D2, dodatkowe leczenie uzupełniające nie byłoby konieczne. Istnieje więc konieczność pilnego podjęcia badania, którego wynik odpowie na pytanie, czy uzupełniająca chemioradioterapia przynosi korzyść chorym, u których wykonano odpowiednią limfadenektomię.

Mimo przedstawionych ograniczeń, w wielu krajach, w tym w Stanach Zjednoczonych, uzupełniającą chemioradioterapię uznano za postępowanie standardowe w uzupełniającym leczeniu chorych z miejscowo zaawansowanym rakiem żołądka o niekorzystnych czynnikach rokowniczych, u których nie stosowano leczenia przedoperacyjnego [9].

Nie ma dotychczas wyników badań bezpośrednio porównujących skuteczność samodzielnej chemioterapii z chemioradioterapią, stąd wybór jednej z metod pozostaje kontrowersyjny. Być może wyniki toczącego się badania *Cancer and Leukemia Group B* (CALGB 80101) przyniosą rozwiązanie tego problemu.

## Leczenie postaci nieoperacyjnych

Przyczyną braku możliwości wykonania radykalnej resekcji żołądka może być zbyt duże zaawansowanie miejscowe, rozsiew wewnątrztrzewnowy, obecność przerzutów odległych i stan ogólny chorego. W każdym przypadku, w zależności od sytuacji klinicznej, decyzje terapeutyczne należy podejmować indywidualnie, a podstawowym celem leczenia jest wydłużenie czasu przeżycia i zmniejszenie dolegliwości spowodowanych chorobą prowadzące do poprawy jakości życia. Można rozważać zastosowanie paliatywnej chemioterapii, radioterapii, chirurgii, terapii molekularnie ukierunkowanych czy wyłącznie leczenia wspomagającego.

Zabiegi chirurgiczne, takie jak: szerokie miejscowe wycięcie guza, częściowa gastrektomia, wyłonienie przetoki czy zespoleń omijających, mogą być podejmowane z paliatywną intencją w celu umożliwienia chorym przyjmowania pokarmów czy zmniejszenia bólu. Podobnie, radioterapia może u części pacjentów ograniczyć krwawienie i ból czy też zmniejszyć objawy wywołane uciskiem guza pierwotnego lub przerzutu. Zmniejszenie dolegliwości może utrzymywać się nawet przez kilka miesięcy.

## Chemioterapia paliatywna

Najczęściej podejmowaną formą leczenia nieoperacyjnych postaci raka żołądka jest chemioterapia. Biorąc pod uwagę paliatywny charakter leczenia i jego stosunkowo wysoką toksyczność, przez wiele lat toczyła się debata na temat zasadności tej terapii, a szczególnie jej wczesnego rozpoczęcia. W metaanalizie pochodzących z rejestru badań klinicznych *Cochrane* (*Cochrane Controlled Trials Register*) i bazy danych CANCERLIT (badania z randomizacją), w których porównywano różne schematy chemioterapii z najlepszym leczeniem objawowym (BSC, *best supportive care*), wykazano, że w porównaniu z BSC chemioterapia znamienne wydłuża medianę czasu przeżycia z 4,3 do 11 miesięcy. W grupie chorych otrzymujących chemioterapię obserwowano również wydłużenie czasu do progresji i poprawę jakości życia [33]. Jednak, przy kwalifikowaniu chorych do chemioterapii paliatywnej, należy zawsze wziąć pod uwagę stan ogólny, zasięg nowotworu, choroby współistniejące i przede wszystkim wolę chorego.

Aktywnymi cytostatykami stosowanymi w monoterapii raka żołądka są przede wszystkim 5-fluorouracyl, mitomycyna, etopozyd, cisplatyna i antracyklina, a w ostatnich latach także docetaksel i irinotekan; przy zastosowaniu tych preparatów odsetek odpowiedzi waha się od 10% do 20% [34–

–37]. Skuteczność chemioterapii wielolekowej w porównaniu z monoterapią jest wyższa, aczkolwiek kosztem zwiększonej toksyczności. Wyniki metaanalizy obejmującej badania dotyczące tego zagadnienia wykazały, że mediana czasu przeżycia chorych otrzymujących chemioterapię wielolekową w porównaniu z monoterapią wynosiła odpowiednio 7 i 6 miesięcy, a odsetek zgonów spowodowanych toksycznością leczenia wynosił odpowiednio 2,1% i 0,9% [33]. Od wczesnych lat 80. XX wieku za „złoty standard” uważano chemioterapię według schematu FAM (5-fluorouracyl, doksorubicyna, mitomycyna) lub CF (cisplatyna, 5-fluorouracyl). Przez wiele lat schematy te były stosowane jako komparatory w badaniach klinicznych oceniających nowe leki. Oba były ze sobą porównywane w trójramiennym badaniu Europejskiej Organizacji na rzecz Badań i Leczenia Raka (EORTC, *European Organisation for Research and Treatment of Cancer*); w ramieniu trzecim zastosowano schemat zawierający etopozyd, 5-fluorouracyl i leukoworynę — nie stwierdzono żadnych różnic w porównywanych wynikach [37].

Poprawę wyników paliatywnej chemioterapii uzyskano, dołączając docetaksel do schematu CF. Czas do progresji choroby był znamienne dłuższy w grupie chorych otrzymujących schemat z docetaksem (DCF) i wynosił odpowiednio 5,6 i 3,7 miesiąca ( $p < 0,001$ ) [38]. Mediana czasu przeżycia całkowitego była również znamienne dłuższa w tej grupie chorych (9,2 i 8,6 mies.,  $p = 0,02$ ). Leczenie z udziałem docetakselu wiązało się ze wzrostem działań niepożądanych. Toksyczność w stopniu 3. i 4. dotyczyła 69% chorych leczonych schematem DCF i 59% pacjentów leczonych schematem CF. Objawami dominującym była neutropenia i zaburzenia żołądkowo-jelitowe. Na podstawie wyników tego badania Amerykańska Agencja do Spraw Żywności i Leków (FDA, *Food and Drug Administration*) zatwierdziła schemat DCF do leczenia w I rzucie zaawansowanych postaci raka żołądka. Od tego czasu podejmowano kilka prób modyfikacji schematu DCF, które miały na celu wypracowanie schematów chemioterapii o porównywalnej skuteczności i mniejszej toksyczności [39]. Podstawowym celem badania REAL-2, była próba odpowiedzi na pytanie, czy cisplatynę można bezpiecznie zastąpić oksaliplatiną, a 5-fluorouracyl — kapecytabiną, doustną pochodną fluoropirymidyny [40]. W ramieniu kontrolnym chorzy otrzymywali schemat ECF (epirubicyna, cisplatyna, 5-fluorouracyl). Nie stwierdzono różnic w medianie czasu przeżycia całkowitego pomiędzy badanymi grupami chorych. W porównaniu z cisplatiną, leczenie oksaliplatiną wiązało się z mniejszym odsetkiem neutropenii 3. i 4. stopnia, neurotoksycz-

ności i neuropatii. Działania niepożądane związane z podawaniem kapecytabiny i 5-fluorouracylu były porównywalne. Wyniki dotyczące podobnej skuteczności kapecytabiny i 5-fluorouracylu potwierdzono w badaniu Kanga i wsp. — mediana czasu przeżycia do progresji była identyczna w obu grupach chorych, ale współczynnik odpowiedzi i czas przeżycia całkowitego był korzystniejszy w grupie osób leczonych kapecytabiną [41].

## Terapie molekularnie ukierunkowane

Postęp, jaki dokonuje się w ostatnich latach dzięki wprowadzeniu do leczenia nowotworów tak zwanych terapii molekularnie ukierunkowanych, sprawił, że również w przypadku raka żołądka są prowadzone liczne badania kliniczne dotyczące możliwości ich zastosowania. Do badań kwalifikuje się przede wszystkim chorych na zaawansowanego raka żołądka. Jednak ze względu na brak czynników predykcyjnych dla większości badanych cząsteczek, wyniki leczenia nie były satysfakcjonujące, tym bardziej, że nadekspresja wielu czynników potencjalnie mogących stanowić cel leczenia ukierunkowanego, takich jak receptor naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR, *epidermal growth factor receptor*) czy receptor czynnika wzrostu śródbłonka naczyńowego (VEGFR, *vascular endothelial growth factor receptor*) wiąże się z gorszym rokowaniem u chorych na raka żołądka [42].

Przełomem okazało się odkrycie u około 20% chorych na nowotwór żołądka nadekspresji receptorów HER2 w komórkach raka. Poprzez analogię do leczenia raka piersi podjęto badanie kliniczne III fazy: *Trastuzumab for Gastric Cancer* (ToGA), którego celem była ocena skuteczności trastuzumabu (Herceptin®) u chorych na zaawansowaną postać tego nowotworu, których guz charakteryzował się nadekspresją lub amplifikacją genu *HER2* [43]. W tym celu przebadano materiał pochodzący od ponad 3800 chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego gruczołowego raka żołądka, którzy wcześniej nie byli leczeni systemowo. W tej grupie nadekspresję lub amplifikację genu *HER2* stwierdzono u 22,1% pacjentów, przy czym u większości z nich zmiany zlokalizowane były w okolicy połączenia żołądkowo-przełykowego. Wszyscy chorzy otrzymali cisplatynę i 5-fluorouracyl lub kapecytabinę, a w grupie badanej również trastuzumab. Mediana OS osób leczonych trastuzumabem była o 2,7 miesiąca dłuższa od mediany czasu przeżycia chorych leczonych standardowo i wynosiła odpowiednio 13,8 i 11,1 miesiąca (HR = 0,74; 95% CI: 0,6–0,91;  $p = 0,0046$ ). Podobnie, leczenie trastuzuma-

bem pozwoliło na znamienne wydłużenie mediany PFS o 1,2 miesiąca (HR = 0,71; 95% CI: 0,59–0,85; p = 0,0002) i zwiększenie odsetka odpowiedzi na leczenie z 32% do 42%. Wykazano ponadto, że największą korzyść z leczenia trastuzumabem odnieśli pacjenci, których guz w badaniu immunohistochemicznym charakteryzował się nadekspresją receptora HER2 ocenioną na 3+ lub na 2+ z potwierdzoną amplifikacją HER2 w badaniu fluorescencyjnej hybrydyzacji *in situ* (FISH, *fluorescent in situ hybridization*). W tej grupie chorych bezwzględna różnica w czasie przeżycia pomiędzy osobami leczonymi trastuzumabem i tymi, którzy nie przyjmowali leku, wynosiła 4,2 miesiąca (16,0 v. 11,8 mies., HR = 0,65; 95% CI: 0,51–0,83).

W analizie podgrup stwierdzono również, że większą korzyść z terapii odnieśli młodsi pacjenci (< 60. rż.), w dobrym stanie ogólnym [PS 1 (PS, *performance status*)] i z jelitowym typem raka. W obu grupach leczenie było dość dobrze tolerowane, a niepożądane działania hematologiczne i niehematologiczne — porównywalne. Wśród pacjentów leczonych trastuzumabem nie stwierdzono również wzrostu ryzyka ściśle monitorowanych powikłań kardiologicznych. Obecnie w wielu krajach trastuzumab w skojarzeniu z chemioterapią jest zaakceptowaną formą leczenia osób chorych na zaawansowaną, nieoperacyjną postać gruczolowego raka żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego, pod warunkiem potwierdzenia nadekspresji/amplifikacji HER2 i odpowiedniego stanu ogólnego (PS 0/1).

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania bevacyzumabu, cetuksymabu i sorafenibu była przedmiotem oceny wielu badań II fazy [44, 45], a wyniki są na tyle zachęcające, że podjęte zostały badania fazy III.

## Podsumowanie

Mimo ciągle niezadowolających wyników leczenia chorych na raka żołądka, w ostatnim czasie dokonał się znaczny postęp zarówno w diagnostyce, jak i leczeniu tego nowotworu. Zastosowanie nowoczesnych technik diagnostycznych, ściśle określonych procedur operacyjnych i wielodyscyplinarnego leczenia, wymaga bliskiej współpracy specjalistów wielu dyscyplin. Pacjenci z miejscowym zaawansowaniem nowotworu, leczeni z intencją radykalną, powinni być objęci terapią w placówkach onkologicznych o najwyższych poziomach referencyjności.

Zasadniczym leczeniem jest operacja — częściowa resekcja żołądka jest zabiegiem wystarczającym u chorych z lokalizacją raka w części dystalnej,

w pozostałych przypadkach zaleca się całkowitą gastrektomię. Zgodnie z najnowszymi rekomendacjami NCCN okołooperacyjna chemioterapia z zastosowaniem schematu ECF (lub jego modyfikacji) jest najczęściej proponowanym postępowaniem u chorych w dobrym stanie ogólnym (PS ≤ 1) i w co najmniej II stopniu zaawansowania klinicznego. W tej samej grupie pacjentów, jeżeli nie stosowano leczenia przedoperacyjnego, można rozważać uzupełniającą chemioradioterapię. Obie te metody, w porównaniu z leczeniem tylko chirurgicznym, pozwoliły na znamienne wydłużenie mediany czasu przeżycia całkowitego i mediany czasu do progresji. Uzupełniająca chemioradioterapia stanowi postępowanie standardowe w Stanach Zjednoczonych, natomiast w Europie częściej stosowana jest chemioterapia okołooperacyjna.

U chorych pierwotnie nieoperacyjnych z powodu miejscowego zaawansowania nowotworu lub przerzutów odległych, w dobrym stanie ogólnym, można rozważać paliatywną chemioterapię. Obecność nadekspresji lub amplifikacji HER2 w komórkach raka stanowi podstawę do uwzględnienia zastosowania trastuzumabu w skojarzeniu z chemioterapią.

## Piśmiennictwo

1. Garcia M., Jemal A., Ward E.M., Center M.M. i wsp. Global Cancer Facts & Figures 2007. Dostępne na: [www.cancer.org](http://www.cancer.org); 17.01.2010.
2. Crew K.D., Neugut A.I. Epidemiology of upper gastrointestinal malignancies. *Semin. Oncol.* 2004; 31: 450–464.
3. Ohno S., Tomisaki S., Ojima H. i wsp. Clinicopathologic characteristics and outcome of adenocarcinoma of the human gastric cardia in comparison with carcinoma of Rother region of the stomach. *J. Am. Coll. Surg.* 1995; 180: 577–582.
4. Sant M., Allemani C., Santaquilani M. i wsp. Survival of cancer patients in Europe, 1995–2000: The EURO CARE 4 Study. *Eur. J. Cancer* 2009; 45: 901–1094.
5. Forman D., Pisani P. Gastric cancer in Japan — honing, treatment, seeking causes. *N. Engl. J. Med.* 2008; 359: 448–451.
6. American Cancer Society. Cancer Facts & Figures 2009. Dostępne na: [www.cancer.org](http://www.cancer.org); 22.01.2010.
7. Tsendsuren T., Jun S.M., Mian X.H. Usefulness of endoscopic ultrasonography in preoperative TNM staging of gastric cancer. *World J. Gastroenterol.* 2006; 12: 43–47.
8. Sarella A.I., Lefkowitz R., Brennan M.F. i wsp. Selection of patients with gastric adenocarcinoma for laparoscopic staging. *Am. J. Surg.* 2006; 191: 134–138.
9. NCCN. Practice guidelines in oncology v.2.2010. Dostępne na: [www.nccn.org](http://www.nccn.org); 17.01.2010.
10. Dassen A.E., Lips D.J., Koekstra C.J. i wsp. FDG-PET has no definitive role in preoperative imaging in gastric cancer. *Eur. J. Surg. Oncol.* 2009; 35: 449–455.
11. Washington K. 7<sup>th</sup> edition of the AJCC Cancer Staging Manual: Stomach. *Ann. Surg. Oncol.* 2010; 17: 3077–3079.
12. Ito H., Clancy T.E., Osteen R.T. i wsp. Adenocarcinoma of the gastric cardia: what is optimal surgical approach? *J. Am. Coll. Surg.* 2004; 199: 880–886.



13. 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 (ACG)-report on 370 patients. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1998; 42: 929–934.
14. Sindelar W.G., Kinsella T.J. Randomized trial of resection and intraoperative radiotherapy in locally advanced gastric cancer. *Proc. Ann. Meet. Am. Soc. Clin. Oncol.* 1987; 6: A357.
15. Kang Y., Choi D., Im Y. A phase III randomized comparison of neoadjuvant chemotherapy followed by surgery versus surgery for locally advanced stomach cancer. *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* 1996; 15: 215 (streszczenie 503).
16. Kelsen D., Karpeh M., Schwartz G. i wsp. Neoadjuvant therapy of high-risk gastric cancer: a phase II trial of preoperative FAMTX and postoperative intraperitoneal fluorouracil-cisplatin plus intravenous fluorouracil. *J. Clin. Oncol.* 1996; 14: 1818–1828.
17. Cunningham D., Allum W.H., Stenning S.P. i wsp. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N. Engl. J. Med.* 2006; 355, 11–20.
18. Boige V., Pignon J., Saint-Aubert B. i wsp. Final results of a randomized trial comparing preoperative 5-fluorouracil/cisplatin to surgery alone in adenocarcinoma of stomach and lower esophagus. *J. Clin. Oncol.* 2007; 25 (supl.): 4510.
19. Wilke H., Preusser P., Fink U. i wsp. Preoperative chemotherapy in locally advanced and nonresectable gastric cancer. A phase II study with etoposide, doxorubicin and cisplatin. *J. Clin. Oncol.* 1989; 7: 1318–1326.
20. Ajani J.A., Mansfield P.F., Crane C.H. i wsp. Paclitaxel-based chemoradiotherapy in localized gastric carcinoma: degree of pathologic response and not clinical parameters dictated patient outcome. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23: 1237–1244.
21. 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: 2774–2780.
22. Ajani J.A., Winter K., Okawara G.S. i wsp. Phase II trial of preoperative chemoradiation in patients with localized gastric adenocarcinoma (RTOG 9904): Quality of combined modality therapy and pathologic response. *J. Clin. Oncol.* 2006; 24: 3953–3958.
23. Stahl M., Walz M.K., Stuschke M. i wsp. Phase III comparison of preoperative chemotherapy compared with chemoradiotherapy in patients with locally advanced adenocarcinoma of the esophagogastric junction. *J. Clin. Oncol.* 2009; 27: 851–856.
24. Liu T.S., Wang Y., Chen S.Y. A updated meta-analysis of adjuvant chemotherapy after curative resection for gastric cancer. *Eur. J. Surg. Oncol.* 2008; 34: 1208–1216.
25. Jajunger K.G., Hafstrom L., Glimelius B. Chemotherapy in gastric cancer: a review and updated meta-analysis. *Eur. J. Surg. Oncol.* 2002; 168: 597–608.
26. Mari E., Floriani I., Tinazzi A. i wsp. Efficacy of adjuvant chemotherapy after curative resection for gastric cancer: a meta-analysis of published randomised trials of the GISCAD (Gruppo Italiano per lo Studio dei Carcinomi Dell'Apparato Digerente). *Ann. Oncol.* 2000; 11: 837–843.
27. Sakuramoto S., Sasako M., Yamaguchi T. i wsp. Adjuvant chemotherapy for gastric cancer with S-1, an oral pyrimidine. *N. Engl. J. Med.* 2007; 357: 1818–1820.
28. The GASTRIC (Global Advanced/Adjuvant Stomach Tumor Research International Collaboration) Group. Benefit of adjuvant chemotherapy for resectable gastric cancer. *JAMA* 2010; 303: 1729–1737.
29. Xu D.Z., Zhan Y.Q., Sun X.W. i wsp. Meta-analysis of intraperitoneal chemotherapy for gastric cancer. *World J. Gastroenterol.* 2004; 10: 2727–2730.
30. Hallissey M.T., Dunn J.A., Ward L.C. i wsp. 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.
31. 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.
32. Macdonald J.S., Benedetti J., Smalley S.R. i wsp. Chemoradiation of resected gastric cancer: A 10-yr follow-up of the phase III trial INT0116 (SWOG 9008). *J. Clin. Oncol.* 2009; 27 (supl.): 205 (streszczenie 4515).
33. Wagner A.D., Grothe W., Haerting J. i wsp. Chemotherapy in advanced gastric cancer: a systematic review and meta-analysis based on aggregate data. *J. Clin. Oncol.* 2006; 24: 2903–2909.
34. Ajani J.A. Evolving chemotherapy for advanced gastric cancer. *Oncologist* 2005; 10: 49–58.
35. Shah M.A., Schwartz G.K. Treatment of metastatic esophagus and gastric cancer. *Semin. Oncol.* 2004; 31: 574–587.
36. Cosimo D. Docetaxel in advanced gastric cancer. *Acta Oncologica* 2003; 42: 693–700.
37. Vanhoefer U., Rougier P., Wilke H. i wsp. 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. *J. Clin. Oncol.* 2000; 18: 2648–2657.
38. Van Cutsem E., Moiseyenko V.M., Tjulandin S. i wsp. Phase III study of docetaxel and cisplatin plus fluorouracil compared with cisplatin and fluorouracil as first-line therapy for advanced gastric cancer: a report of the V325 Study Group. *J. Clin. Oncol.* 2006; 24: 4991–4997.
39. Moehler M.H., Thuss-Patience P., Arnold D. i wsp. Docetaxel, oxaliplatin and capecitabine (TAX regimen) for patients with metastatic gastric cancer: Interim results from a phase II trial by the German AIO Group. *J. Clin. Oncol. (Meeting Abstracts)* 2009; 27: 4554.
40. Cunningham D., Starling N., Rao S. i wsp. Capecitabine and oxaliplatin for advanced esophagogastric cancer. *N. Engl. J. Med.* 2008; 358: 36–46.
41. Kang Y., Kang W.K., Shin D.B. i wsp. Capecitabine/cisplatin versus 5-fluorouracil/cisplatin as first-line therapy in patients with advanced gastric cancer: a randomized phase III noninferiority trial. *Ann. Oncol.* 2009; 20: 666–673.
42. Wagner A.D., Moehler M. Development of targeted therapies in advanced gastric cancer: promising exploratory steps in a new era. *Curr. Opin. Oncol.* 2009; 21: 381–385.
43. Bang Y.J., Van Cutsem E., Feyereislova A. i wsp. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomized trial. *Lancet* 2010; 376: 687–697.
44. Shah M.A., Ramanathan R.K., Ilson D.H. i wsp. Multicenter phase II study of irinotecan, cisplatin, and bevacizumab in patients with metastatic gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma. *J. Clin. Oncol.* 2006; 24: 5201–5206.
45. Pinto C., Di Fabio F., Siena S. i wsp. Phase II study of cetuximab on combination with FOLFIRI in patients with untreated advanced gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma (FOLCETUX study). *Ann. Oncol.* 2007; 18: 510–517.