

# Leczenie okołooperacyjne gruczolakoraka przełyku, połączenia przełykowo-żołądkowego oraz żołądka: nowe standardy postępowania i kontrowersje

Perioperative treatment of oesophageal, oesophago-gastric and gastric adenocarcinoma: new standards of care and controversies

lek. Izabela Łasińska<sup>1</sup>, lek. Lukasz Kwinta<sup>1</sup>, dr hab. n. med. Maria Litwiniuk<sup>1,2</sup>,  
prof. dr hab. n. med. Piotr J. Wysocki<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup> Oddział Chemioterapii, Wielkopolskie Centrum Onkologii  
Kierownik: dr hab. n. med. Maria Litwiniuk

<sup>2</sup> Klinika Onkologii, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu

<sup>3</sup> Katedra Biotechnologii Medycznej, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu



## STRESZCZENIE

Rak przełyku, połączenia przełykowo-żołądkowego oraz żołądka to duży problem diagnostyczny i terapeutyczny. Nawet po zabiegach chirurgicznych (R0) odsetek przeżyć 5-letnich jest niezadowalający. Chemioterapia okołooperacyjna czy chemioradioterapia uzupełniająca umożliwiają znamienne poprawę rokowania chorych, gdyż zmniejszają ryzyko nawrotu regionalnego oraz uogólnienia. W roku 2012 w St. Gallen odbyła się pierwsza konferencja uzgodnieniowa dotycząca leczenia okołooperacyjnego raka przełyku i żołądka. Pomimo znacznego postępu w tej dziedzinie z niecierpliwością oczekuje się na wyniki kolejnych badań klinicznych, które pozwolą na dalsze zoptymalizowanie dotychczasowych strategii terapeutycznych w tym rozpoznaniu.

**SŁOWA KLUCZOWE:** terapia okołooperacyjna, rak przełyku, rak połączenia przełykowo-żołądkowego, rak żołądka

## ABSTRACT

Oesophageal, gastroesophageal and gastric cancers represent important diagnostic and therapeutic challenge. Even after radical surgical procedure (R0) 5-year survival remains unsatisfactory. It is assumed that perioperative chemo/radiotherapy eliminates local and distant micrometastases. This year (2012) a consensus on the primary therapy of gastric, gastroesophageal and oesophageal cancer was published as a result of the first EORTC St. Gallen International Expert Consensus. Despite a significant progress in the perioperative treatment of locally advanced cancers of upper digestive tract, results of several ongoing clinical trials that may further optimize systemic treatment of these malignancies are eagerly awaited.

**KEY WORDS:** perioperative therapy, oesophageal cancer, oesophagogastric cancer, gastric cancer

## WSTĘP

Gruczolakorak to najczęstszy typ histologiczny nowotworów zlokalizowanych w górnym odcinku przewodu pokarmowego (przede wszystkim w obrębie połączenia przełykowo-żołądkowego i żołądka). W obrębie przełyku gruczolakoraki stanowią jednak tylko 10% rozpoznanych [1]. Z uwagi na skąpe i nietypowe objawy towarzyszące procesowi nowotworowemu, w zdecydowanej większości przypadków diagnoza stawiana jest w sytuacji miejscowego zaawansowania procesu nowotworowego. Późne rozpoznanie w wielu przypadkach uniemożliwia przeprowadzenie radykalnego zabiegu chirurgicznego. Ze względu na częste rozpoznanie choroby w zaawansowanym stadium niezbędne jest zastosowanie leczenia systemowego, w niektórych przypadkach skojarzonego z radioterapią, które stwarza warunki do przeprowadzenia radykalnego zabiegu. Występowanie miejscowej wznowy procesu nowotworowego obserwowano w ok. 80–93% badań autopsyjnych chorych na raka żołądka [2]. W retrospektywnym badaniu D'Angelica aż 79% pacjentów po całkowitej gastrektomii doświadczyło nawrotu w okresie 2 lat od rozpoznania nowotworu [3]. Z tego powodu duże znaczenie ma zastosowanie efektywnego leczenia uzupełniającego mającego eradykować mikroprzerzuty. Ponieważ co do skuteczności i bezpieczeństwa aktualnie stosowanej strategii leczenia uzupełniającego (radiochemioterapia schematem Macdonalda) jest wiele wątpliwości, nadal prowadzone są badania mające zdefiniować optymalny schemat terapii adiuwantowej. Według dostępnych wyników badań klinicznych rodzaj leczenia uzupełniającego w raku żołądka powinien być dobierany w zależności od rozpoznania (lokalizacji) określonego typu gruczolakoraka połączenia przełykowo-żołądkowego wg klasyfikacji Siewerta (typ I – przełyk, typ II – połączenie przełykowo-żołądkowe i wpust, typ III – żołądek poniżej wpustu) [4].

## RAK PRZEŁYKU – RADIOCHEMIOTERAPIA PRZEDOPERACYJNA

Skuteczność radiochemioterapii przedoperacyjnej u chorych na raka przełyku została potwierdzona już ponad dekadę temu. Do badania II fazy zakwalifikowano 113 chorych z rozpoznaniem gruczolakoraka. W ramieniu kontrolnym zaproponowano leczenie chirurgiczne, natomiast w ramieniu badanym zastosowano radiochemioterapię (5-fluorouracyl 15 mg/kg m.c., d. 1–5, cisplatyna 75 mg/m<sup>2</sup>, d. 7 – II cykle q.6.w.; radioterapia: d. 1–5, d. 8–12, d. 15–19; 40 Gy/2,67 Gy przez 5 dni w tygodniu). Zabieg chirurgiczny w grupie badanej przeprowadzono w 8. tygodniu od rozpoczęcia leczenia.

Odsetek całkowitych odpowiedzi patologicznych (pCR) po zastosowaniu radiochemioterapii wyniósł 25%. W grupie z samym leczeniem chirurgicznym i w grupie z leczeniem skojarzonym przeżycie całkowite 3-letnie i mediana przeżycia wyniosły odpowiednio: 6% vs 32% i 11 miesięcy vs 16 miesięcy. Schemat leczenia zaproponowany w grupie badanej był dobrze tolerowany – 8 pacjentów miało powikłania w stopniach 3. i 4. [5].

Do badania III fazy (CROSS), opublikowanego do tej pory wyłącznie w formie abstraktu, włączono 363 pacjentów z rozpoznaniem raka przełyku (ok. 75% – gruczolakorak, 25% – rak płaskonabłonkowy). Chorzy byli losowo przydzielani do ramienia z przedoperacyjną radiochemioterapią lub do ramienia z samym zabiegiem chirurgicznym. Leczenie przedoperacyjne składało się z radioterapii (41,4 Gy/1,8 Gy przez 5 dni w trakcie 5 tygodni) oraz chemioterapii (paklitaksel 50 mg/m<sup>2</sup> + karboplatyna AUC-2 co tydzień). Zastosowanie leczenia skojarzonego umożliwiło znaczące zwiększenie częstości resekcji R0 (92,3% vs 64,9%). Odsetek całkowitych odpowiedzi patologicznych (pCR) w grupie badanej wyniósł 27%. Zaobserwowano także znamienne dłuższą medianę przeżycia w ramieniu z leczeniem przedoperacyjnym niż w ramieniu wyłącznie z chirurgią (49 miesięcy vs 26 miesięcy). Tolerancja chemioradioterapii przedoperacyjnej była dobra – stwierdzono 23% działań niepożądanych w stopniu 3. (16% niehematologiczne, 7% hematologiczne). Niestety, badanie CROSS nie odpowiada na pytanie, czy schemat leczenia przedoperacyjnego oparty na skojarzeniu radioterapii z chemioterapią (paklitaksel + karboplatyna) jest bardziej skuteczny niż standardowa radiochemioterapia z fluorouracylem i cisplatyną. Niezbędne będzie więc bezpośrednie porównanie obu tych schematów w randomizowanym badaniu klinicznym [6].

## RAK ŻOŁĄDKA – SYSTEMOWE LECZENIE OKOŁOPERACYJNE

Przeprowadzenie radykalnego zabiegu z marginesem R0 oraz kompleksowe usunięcie węzłów chłonnych jest głównym celem postępowania terapeutycznego w potencjalnie resekcyjnym raku żołądka. Okołooperacyjne leczenie systemowe staje się coraz częstszą procedurą u chorych na raka żołądka; nie tylko zwiększa prawdopodobieństwo przeprowadzenia doszczętnego zabiegu, ale również pozwala na wczesną eradykację mikroprzerzutów i ocenę wrażliwości komórek nowotworowych na chemioterapię.

Jednym z pierwszych badań oceniających zasadność stosowania terapii neoadiuwantowej w raku żołądka była analiza

przeprowadzona na małej grupie (59 chorych). W badaniu tym (zamkniętym przed czasem z uwagi na słabą rekrutację) nie zaobserwowano istotnych różnic w odniesieniu do 5-letniego przeżycia całkowitego między ramieniem otrzymującym przedoperacyjnie schemat FAMTX (metotreksat, 5-fluorouracyl, doksorubicyna) a ramieniem, gdzie stosowano wyłącznie zabieg chirurgiczny – 21% vs 34% [7].

W badaniu MAGIC oceniano skuteczność chemioterapii okołoperacyjnej opartej na schemacie ECF (epirubicyna 50 mg/m<sup>2</sup> d. 1, cisplatyna 60 mg/m<sup>2</sup> d. 1, 5-fluorouracyl 200 mg/m<sup>2</sup>/24 h przez 21 dni; q.3.w.). Do badania włączono 503 pacjentów z rozpoznaniem gruczolaka (250 do ramienia z chemioterapią okołoperacyjną, 253 do ramienia z samodzielnym leczeniem chirurgicznym). Zmiany nowotworowe były zlokalizowane w dolnej części przełyku, w połączeniu przełykowo-żołądkowym lub żołądka. Mediana średnicy guza dla 345 chorych (162 – leczenie skojarzone, 183 – sama chirurgia) wynosiła 5 cm. W badaniu MAGIC wykazano, że w porównaniu z samodzielnym leczeniem chirurgicznym zastosowanie 3 kursów ECF przed i 3 po operacji znamienne zwiększa odsetek przeżyć 5-letnich z 23% do 36,3% (HR dla zgonu = 0,74; p = 0,008). Odnotowano również znamienne zmniejszenie względnego ryzyka progresji u chorych poddanych leczeniu okołoperacyjnemu – HR = 0,66 (95 CI: 0,53–0,81; p < 0,001). Prawdopodobieństwo przeprowadzenia (w opinii chirurga) makroskopowo radykalnej resekcji było znamienne większe w ramieniu otrzymującym chemioterapię (79%) niż w ramieniu kontrolnym (69%) (p = 0,03). W trakcie badania MAGIC stopniowo malała liczba chorych otrzymujących leczenie systemowe. Spośród 250 chorych w ramieniu badanym 215 (86%) otrzymało zaplanowane przedoperacyjne 3 kursy chemioterapii według schematu ECF, 209 z nich (83,6%) zostało poddanych zabiegowi chirurgicznemu, a 137 (55%) rozpoczęło chemioterapię pooperacyjną. Pełne leczenie pooperacyjne (3 kursy chemioterapii ECF) otrzymało 104 chorych, co stanowi mniej niż połowę (41,6%) wyjściowej populacji w ramieniu badanym. Działania niepożądane indukowane chemioterapią okołoperacyjną w stopniach nasilenia 3. i 4. najczęściej miały charakter zaburzeń hematologicznych oraz żołądkowo-jelitowych. Trudności w realizacji schematu ECF, o których należy wspomnieć, to 21-dniowe wlewy 5-fluorouracylu istotnie ograniczające normalne funkcjonowanie i mogące negatywnie wpływać na jakość życia chorych [8].

Potwierdzeniem zasadności stosowania chemioterapii w leczeniu okołoperacyjnym były wyniki badania ACCORD07, które zaprezentowano na razie jedynie w formie doniesienia

zjazdowego (ASCO 2007). Badaniem objęto 224 chorych z rozpoznaniem resekcyjnego gruczolaka zlokalizowanego w żołądka, wpuście lub dolnej części przełyku. Przed operacją stosowano 2–3 kursy chemioterapii schematem CF (cisplatyna 100 mg/m<sup>2</sup> d. 1, 5-fluorouracyl 800 mg/m<sup>2</sup> d. 1–5; q.4.w.). W przypadku uzyskania odpowiedzi na leczenie systemowe lub gdy w pooperacyjnym badaniu histopatologicznym stwierdzano zajęcie węzłów chłonnych, chorzy otrzymywali kolejne 3–4 kursy chemioterapii. W doniesieniu zjazdowym autorzy nie scharakteryzowali jakości odpowiedzi ani działań niepożądanych terapii. Na 113 chorych włączonych do ramienia z chemioterapią okołoperacyjną 109 otrzymało leczenie systemowe, z czego 98 (87%) więcej niż 2 cykle. Po zabiegu chirurgicznym 54 chorych (48%) otrzymało chemioterapię jako leczenie uzupełniające. W badaniu ACCORD07 odsetek przeżyć 3-letnich wynosił 35% i 48% odpowiednio w ramieniu kontrolnym i w ramieniu z leczeniem okołoperacyjnym – HR dla zgonu = 0,69 (p = 0,02). Odsetek 5-letnich przeżyć całkowitych wyniósł odpowiednio 24% i 38%. Procent resekcji R0 wynosił 73% wobec 84% na korzyść chemioterapii przedoperacyjnej (p = 0,04) [9].

## RAK ŻOŁĄDKA – LECZENIE UZUPEŁNIAJĄCE

### Chemioterapia

Skuteczność leczenia uzupełniającego opartego na samej chemioterapii wykazano jedynie w kilku badaniach klinicznych prowadzonych w populacji azjatyckiej. Do badania ACTS-GC kwalifikowano chorych na gruczolaka żołądka w II lub III stopniu zaawansowania, po gastrektomii D2. Włączono do niego 1059 pacjentów, którzy zostali losowo przydzieleni w proporcji 1:1 do ramienia z leczeniem uzupełniającym preparatem S1 lub do ramienia kontrolnego (bez leczenia). S1 jest stosowanym w formie doustnej preparatem złożonym z 3 substancji – tegafuru, oteracylu i gimeracylu. Tegafur to prolek 5-fluorouracylu. Gimeracyl jest natomiast inhibitorem dehydrogenazy dihydropyrimidynowej odpowiedzialnej za rozkład 5-fluorouracylu. Z kolei oteracyl fosforyluje 5-fluorouracyl, przez co zmniejsza jego toksyczność. Dzięki skojarzonemu działaniu trzech ww. substancji możliwe jest osiągnięcie wyższych stężeń cytostatyku w komórce. Ze względu na różnice populacyjne w aktywności określonych enzymów komórkowych wyniki badań nad skutecznością kliniczną S1 nie mogą być bezpośrednio przełożone na populację kaukaską. Również zakres limfadenektomii, istotnie wpływający na rokowanie, jest w krajach zachodnich mniejszy niż w krajach

azjatyckich. W badaniu ACTS-GC w grupie badanej stosowano S1 przez 12 miesięcy. Odsetek 5-letnich przeżyć całkowitych u leczonych doustną chemioterapią uzupełniającą wyniósł 71,7%, a w grupie kontrolnej 61,1% (HR = 0,67). Natomiast odsetek przeżyć 5-letnich bez nawrotu (RFS) – odpowiednio 65,4% i 53,1% (HR = 0,65) [10].

W 2012 r. opublikowano wyniki badania CLASSIC oceniającego skuteczność chemioterapii uzupełniającej u mieszkańców Azji chorych na gruczolakoraka żołądka. Wszystkich pacjentów będących wyjściowo w II/III stadium zaawansowania raka żołądka poddawano szerokiej resekcji węzłów chłonnych (D2) oraz gastrektomii. Chorych losowo przydzielano do ramienia z chemioterapią uzupełniającą (520 pacjentów) i do ramienia z samą chirurgią (515 pacjentów). W ramieniu badanym chorzy otrzymywali chemioterapię według schematu XELOX: kapecytabina 1000 mg/m<sup>2</sup>, 2 razy dziennie, d. 1–14, oksaliplatyna 130 mg/m<sup>2</sup> d. 1; q.3.w., przez 6 miesięcy. Ponad połowa chorych (66%) otrzymała pełne zaplanowane leczenie uzupełniające (8 kursów XELOX). Odsetek przeżyć 3-letnich wolnych od choroby (DFS) w ramieniu badanym (74%) był znamienne większy niż w grupie kontrolnej (59%) (HR = 0,56; p < 0,0001). Odsetek 3-letnich przeżyć całkowitych był również znamienne większy w ramieniu badanym: 83% wobec 78% (HR = 0,72; p = 0,0493) [11].

## Radiochemioterapia

Skuteczność radiochemioterapii w leczeniu pooperacyjnym raka żołądka została udowodniona ponad 10 lat temu. Do badania klinicznego III fazy INT-016 prowadzonego przez Macdonalda i wsp. zakwalifikowano 556 pacjentów z histologicznie potwierdzonym gruczolakorakiem żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego. Zgodnie z założeniami do badania można było kwalifikować chorych poddanych resekcji R0, w stadium zaawansowania IB–IV. Jednocześnie zalecane było szerokie wycięcie węzłów chłonnych (limfadenektomia D2). Ostatecznie jednak tylko u 10% zakwalifikowanych przeprowadzono resekcję D2. Co więcej, u 54% nie usunięto wszystkich zajętych węzłów chłonnych, a u pozostałych 36% wykonano jedynie resekcję D1. Leczenie skojarzone, planowane u 281 chorych, polegało na zastosowaniu 5-fluorouracylu 425 mg/m<sup>2</sup>, leukoworyny 20 mg/m<sup>2</sup> w dniach 1.–5., następnie od dnia 28. do 60. pacjentów poddawano napromienianiu 4500 cGy/180 cGy przez 5 dni w tygodniu. W dniach 28.–31. oraz 58.–60. (w trakcie radioterapii) chorzy otrzymywali zredukowaną dawkę fluoropirymidyn (400 mg/m<sup>2</sup> 5-fluorouracylu, 20 mg/m<sup>2</sup>). W dniach 84.–88. oraz 112.–116. podawano kolejne 2 kursy chemioterapii w takich

dawkach jak w kursie pierwszym. Zastosowana radiochemioterapia uzupełniająca znamienne wydłużyła medianę przeżycia całkowitego do 36 miesięcy (w porównaniu z 27 miesiącami w ramieniu kontrolnym [HR dla zgonu = 1,35; 95% CI: 1,09–1,66]). Niezastosowanie uzupełniającej radiochemioterapii wiązało się ze znamionym zwiększeniem względnego ryzyka progresji o 52% (HR = 1,52; 95% CI: 1,23–1,86). W ramieniu z radiochemioterapią działania niepożądane w stopniu 3. i wyższym wystąpiły u 273 pacjentów. Najczęściej były to powikłania hematologiczne (leukopenia) i żołądkowo-jelitowe (nudności, wymioty, biegunka) [12]. Obecnie radiochemioterapia jest standardowym leczeniem uzupełniającym u chorych na raka żołądka w USA. Ten schemat postępowania jest zalecany również w Polsce u pacjentów poddanych nieradykalnemu zabiegowi operacyjnemu lub jeżeli w limfadenektomii usunięto mniej niż 15 węzłów chłonnych.

W czerwcu 2012 r. opublikowano aktualizację tego badania. Nadal obserwuje się znamienne korzyści w zakresie przeżycia całkowitego (OS) (HR = 1,32; p = 0,0046) oraz DFS (HR = 1,51; p < 0,001). Podczas długoletniej obserwacji u 21 chorych uczestniczących w badaniu Macdonalda zaobserwowano występowanie wtórnych nowotworów. W populacji otrzymującej uzupełniającą radioterapię najczęściej były to raki skóry (6 przypadków), prostaty (4) i jelita grubego/odbytu (4). W grupie kontrolnej odnotowano 8 przypadków nowotworów – po dwa raki trzustki i skóry. Nie stwierdzono znamionnych różnic w częstości występowania wtórnych nowotworów między oboma ramionami badania. Korzyści z radiochemioterapii obserwowane są niezależnie od rasy, stopnia zaawansowania czy lokalizacji. Jedynie w przypadku rozlanego raka żołądka nie obserwuje się korzyści ze skojarzonego leczenia uzupełniającego. Wyrażna korzyść kliniczna obserwowana była niezależnie od rozległości limfadenektomii [13].

W celu weryfikacji zasadności stosowania radiochemioterapii u pacjentów we wczesnym stadium zaawansowania choroby (IA–IB) poddanych radykalnej (R0) gastrektomii wraz z limfadenektomią D2 przeprowadzono badanie ARTIST. Włączono do niego 458 pacjentów z rozpoznaniem gruczolakoraka, przydzielanych losowo w stosunku 1:1 do ramienia z uzupełniającą radiochemioterapią lub do ramienia z uzupełniającą chemioterapią. W ramieniu z chemioterapią (CTH) chorzy otrzymywali 6 kursów wg schematu XP (kapecytabina 2000 mg/m<sup>2</sup> d. 1–14, cisplatyna 60 mg/m<sup>2</sup> d. 1; q.3.w.). W drugim ramieniu (CTH/RTH) pacjenci otrzymali 2 kursy XP (przed radiochemioterapią i po niej), natomiast w trakcie radioterapii (45 Gy/25 frakcji przez 5 tygodni) otrzymywali kapecyta-

binę w dawce 825 mg/m<sup>2</sup> 2 razy dziennie w dniach naświetlań. Leczenie zgodnie z protokołem ukończyło 75,4% osób z ramienia CTH i 81,7% w ramieniu CTH/RTH, co świadczy o dobrej tolerancji leczenia uzupełniającego. Najczęstsze działania niepożądane w stopniu 3. i wyższym obejmowały neutropenię (CTH 35%, CTH/RTH 43,6%). Odsetki 3-letnich przeżyć wolnych od choroby nie różniły się znamienne i wyniosły 74,2% (CTH) oraz 78,2% (CTH/RTH). Okazało się jednak, że u 396 pacjentów, u których występowały zmiany przerzutowe w węzłach chłonnych, w grupie CHT/RTH obserwowano znamienne większy odsetek 3-letnich przeżyć wolnych od choroby, odpowiednio 77,5% wobec 72,3% (CTH;  $p = 0,0365$ ) [14].

Z punktu widzenia praktyki klinicznej bardzo interesujące jest toczące się badanie CRITICS, którego wynik być może określi optymalny schemat postępowania po doszczętnej gastrektomii z usunięciem minimum 15 węzłów chłonnych. W jednym z ramion choroby otrzymują w ramach leczenia okołoperacyjnego 3 kursy chemioterapii przed operacją i po operacji, wg schematu ECC (epirubicyna 50 mg/m<sup>2</sup>, cisplatyna 60 mg/m<sup>2</sup> [ew. oksaliplatyna w Szwecji] d. 1, q.3.w., kapecytabina 1000 mg/m<sup>2</sup> b.i.d., d. 1–14). W drugim z ramion po 3 cyklach chemioterapii przedoperacyjnej i gastrektomii zastosowana będzie radiochemioterapia (45 Gy w 25 frakcjach + cisplatyna 20 mg/m<sup>2</sup> co tydzień + kapecytabina 575 mg/m<sup>2</sup> b.i.d. od poniedziałku do piątku) [15].

## SYSTEMOWE LECZENIE OKOŁOPERACYJNE NOWOTWORÓW GÓRNEGO ODCINKA PRZEWODU POKARMOWEGO – REKOMENDACJE EKSPERTÓW

W marcu 2012 r. w St. Gallen odbyła się pierwsza konferencja uzgodnieniowa mająca na celu określenie zasad leczenia przed- i pooperacyjnego w przypadku potencjalnie resekcyjnych nowotworów przełyku i żołądka.

### Rak płaskonabłonkowy przełyku

Stopień zaawansowania, zajęcie węzłów chłonnych i lokalizacja nowotworu wpłynęły na decyzje ekspertów co do postępowania terapeutycznego u chorych na płaskonabłonkowego raka przełyku. W przypadku lokalizacji w górnej części przełyku większość ekspertów opowiedziała się za samodzielną, radykalną radiochemioterapią, opartą na skojarzeniu pochodnych platyny z fluoropirimidynami lub taksanami. W lokalizacji środkowej i dolnej przełyku rekomendacje zależą od

stopnia zaawansowania: cT2N0 – nie osiągnięto konsensusu, możliwe jest stosowanie zarówno samodzielnej chirurgii, jak i leczenia skojarzonego. W stopniu zaawansowania T3N0 oraz T2N+ większość ekspertów opowiedziała się za stosowaniem radiochemioterapii przedoperacyjnej. W przypadku zaawansowania T3N+ radioterapia przedoperacyjna została uznana za postępowanie standardowe.

### Gruczolak przełyku, stopień zaawansowania miejscowego $\geq$ cT3

Zaproponowano użycie klasyfikacji Siewerta przy włączaniu do terapii. W przypadku gruczolaka połączenia przełykowo-żołądkowego (AEG) typu I lub II (rak wywodzący się z dolnej części przełyku lub bezpośrednio z połączenia przełykowo-żołądkowego) eksperci rekomendują zastosowanie radiochemioterapii przed zabiegiem chirurgicznym. W przypadku gruczolaka AEG typu III (rak wywodzący się z obszaru żołądka) należy zastosować okołoperacyjną chemioterapię. Eksperci zdecydowanie zalecali przeprowadzenie resekcji zajętego narządu nawet w przypadku całkowitej remisji procesu nowotworowego.

### Gruczolak żołądka

Określone postępowanie rekomenduje się w zależności od stopnia zaawansowania miejscowego – cT1, cT2N0, cT3/cT4 – lub statusu węzłów. W przypadku guzów w stopniu zaawansowania cT2N0 niewielka większość ekspertów rekomendowała zastosowanie chemioterapii przedoperacyjnej. Zdecydowana większość zaś opowiedziała się za stosowaniem chemioterapii przedoperacyjnej w przypadku guzów w stopniu zaawansowania cT3–4 lub N+. W leczeniu neoadiuwantowym lub okołoperacyjnym zaleca się stosowanie skojarzenia fluoropirimidyn z pochodnymi platyny. Nie zdefiniowano ostatecznie miejsca epirubicyny ani taksonidów w leczeniu przedoperacyjnym. W przypadku wyraźnej odpowiedzi na leczenie przedoperacyjne eksperci zalecali stosowanie takiego samego schematu w leczeniu uzupełniającym. W przypadku nieuzyskania obiektywnej odpowiedzi na chemioterapię przedoperacyjną część ekspertów rekomendowała zastosowanie radiochemioterapii lub zmianę schematu chemioterapii. W przypadku progresji w trakcie leczenia neoadiuwantowego stanowisko ekspertów było jednoznaczne – należy zmienić schemat chemioterapii. Według niektórych uczestników panelu u otrzymujących chemioterapię przedoperacyjną można rozważyć radiochemioterapię w przypadkach:

- stwierdzenia przerzutów do węzłów chłonnych

- niedostatecznej liczby usuniętych węzłów chłonnych
- resekcji R1.

W tym kontekście bardzo oczekiwane są wyniki badania CRICTICS, które zdefiniują rolę radiochemioterapii uzupełniającej u poddanych przedoperacyjnej chemioterapii.

Zabieg chirurgiczny – gastrektomia z usunięciem węzłów chłonnych D2 bez usunięcia ogona trzustki i rutynowej resekcji śledziony – jest obecnie zalecaną procedurą chirurgiczną. Warto zwrócić uwagę, iż odpowiedź na leczenie cytostatykami nie powinna mieć wpływu na rozległość zabiegu. Zawsze należy brać pod uwagę pierwotne zaawansowanie choroby [16].

## PODSUMOWANIE

Radykalne leczenie raka żołądka i połączenia przełykowo-żołądkowego powinno być postępowaniem wielodyscyplinarnym, prowadzonym w doświadczonych ośrodkach. Wyniki wielu badań klinicznych zdefiniowały rolę leczenia systemowego oraz radioterapii jako postępowania poprzedzającego i uzupełniającego radykalny zabieg chirurgiczny. Toczące się badania kliniczne najprawdopodobniej już niedługo umożliwią dalszą poprawę skuteczności radykalnego leczenia tych nowotworów. W tabeli 1 przedstawiono wybrane badania kliniczne prezentowane w niniejszym artykule.

TABELA 1.  
Leczenie okołoperacyjne przełyku, połączenia przełykowo-żołądkowego i żołądka.

Nazwa badania	Schemat postępowania	Liczebność populacji	Histologia	DFS	OS	Odsetek odpowiedzi/ resekcji	Bibliografia
<b>RAK PRZEŁYKU</b>							
CROSS	CTH/RTH → chirurgia vs chirurgia	175 188	GRR 273 RPN 86 inne 4	NR	mediana 49 mies. vs 26 mies.	resekcje R0: 92,3% vs 64,9%	[6]
	CTH/RTH → chirurgia vs chirurgia	58 55	GRR	NR	mediana 16 mies. vs 11 mies.; <b>p = 0,01</b>	25% odpowiedzi	[5]
<b>RAK ŻOŁĄDKA I POŁĄCZENIA PRZEŁYKOWO-ŻOŁĄDKOWEGO</b>							
FMTX	FMTX → chirurgia vs chirurgia	29 30	GRR	NR	NS	32% (PR + CR)	[7]
MAGIC	ECF → chirurgia → ECF vs chirurgia	250 253	GRR	NR	5-letnie OS 36,3% vs 23%; HR = 0,74; <b>p = 0,008</b>	79% vs 62%; <b>p = 0,03</b> (R0 wg chirurga)	[8]
ACCORD07	FP → chirurgia vs chirurgia	113 111	GRR	5-letnie 34% vs 21%; HR = 0,65; <b>p = 0,003</b>	5-letnie OS 38% vs 24%; HR = 0,69; <b>p = 0,02</b>	resekcje R0: 84% vs 73%; <b>p = 0,04</b>	[9]
ACTS-GC	chirurgia → S1 vs chirurgia	529 530 <i>populacja azjatycka</i>	GRR	NR	5-letnie OS 71,7% vs 61,1%; HR = 0,67	NR	[10]
CLASSIC	chirurgia → XELOX vs chirurgia	520 515 <i>populacja azjatycka</i>	GRR	3-letnie 74% vs 59%; HR = 0,56; <b>p &lt; 0,0001</b>	3-letnie OS 83% vs 78%; HR = 0,72; <b>p = 0,0493</b>	NR	[11]
INT-016	chirurgia → CTH/RTH vs chirurgia	281 275	GRR	NR	Mediana 36 mies. vs 27 mies.; HR = 1,35; <b>p = 0,005</b>	NR	[12]
ARTIST	chirurgia → CTH → CTH/RTH → CTH vs chirurgia → CTH	230 228	GRR	3-letnie 78,2% vs 74,2%; <b>p = 0,0862</b>	NR	NR	[14]

DFS – przeżycie wolne od choroby; OS – przeżycie całkowite; RPN – rak płaskonabłonkowy; GRR – gruczolakorak; CTH – chemioterapia; RTH – radioterapia; CTH/RTH – radiochemioterapia; PR – odpowiedź częściowa; CR – odpowiedź całkowita; SD – stabilizacja choroby; PD – progresja choroby; NR – brak informacji.

## Piśmiennictwo

1. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych. Krzakowski M. (red.). Via Medica, Gdańsk 2011.
2. Gunderson L.L.: Gastric cancer – patterns of relapse after surgical resection. *Semin. Radiat. Oncol.* 2002; 12(2): 150-61.
3. D'Angelica M., Gonen M., Brennan M.F. et al.: Patterns of initial recurrence in completely resected gastric adenocarcinoma. *Ann. Surg.* 2004; 240(5): 808-16.
4. Siewert J.R., Stein H.J.: Classification of adenocarcinoma of the oesophagogastric junction. *Br. J. Surg.* 1998; 85: 1457-9.
5. Walsh T.N., Noonan N., Hollywood D. et al.: A comparison of multimodal therapy and surgery for esophageal adenocarcinoma. *N. Engl. J. Med.* 1999; 335: 462-467.
6. Gaast A., van Hagen P., Hulshof M. et al.: Effect of preoperative concurrent chemoradiotherapy on survival of patients with respectable esophageal or esophagogastric junction cancer: Results from multicenter randomized phase III study. *J. Clin. Oncol.* 2010; 28(15): abstr. 4004.
7. Hartgrink H.H., van de Velde C.J., Putter H. et al.: Neo-adjuvant chemotherapy for operable gastric cancer: long term results of the Dutch randomized FAMTX trial. *Eur. J. Surg. Oncol.* 2004; 30(6): 643-9.
8. Cunningham D., Allum W.H., Stenning S.P. et al.: Perioperative Chemotherapy versus Surgery Alone for Resectable Gastroesophageal Cancer. *N. Engl. J. Med.* 2006; 355: 11-20.
9. Boige V., Pignon J., Saint-Aubert B. et al.: Final results of randomized trial comparing preoperative 5-fluorouracil(F)/cisplatin(C) to surgery alone in adenocarcinoma of stomach and lower esophagus (ASLE): FNLCC ACCORDO7-FFCD 9703 trial. *J. Clin. Oncol.* 2007; 25: 18s, abstr. 4510.
10. Sasako M., Sakuramoto S., Katai H. et al.: Five-Year Outcomes of a Randomized Phase III Trial Comparing Adjuvant Chemotherapy With S-1 Versus Surgery Alone in Stage II or III Gastric Cancer. *J. Clin. Oncol.* 2011; 29(33): 4387-4393.
11. Bang Y.J., Kim Y.W., Yang H.K. et al.: Adjuvant capecitabine and oxaliplatin for gastric cancer after D2 gastrectomy (CLASSIC): a phase 3 open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2012; 379(9813): 315-321.
12. Macdonald J.S., Smalley S.R., Benedetti J. et al.: Chemoradiotherapy after Surgery Compared with Surgery Alone for Adenocarcinoma of the Stomach or Gastroesophageal Junction. *N. Engl. J. Med.* 2001; 345(10): 725-730.
13. Smalley S.R., Benedetti J.K., Haller D.G. et al.: Updated Analysis of SWOG-Directed Intergroup Study 0116: A Phase III Trial of Adjuvant Radiochemotherapy Versus Observation After Curative Gastric Cancer Resection. *J. Clin. Oncol.* 2012; 30(19): 2327-2333.
14. Lee J., Lim do H., Kim S. et al.: Phase III trial comparing capecitabine plus cisplatin versus capecitabine plus cisplatin with concurrent capecitabine radiotherapy in completely resected gastric cancer with D2 lymph node dissection: the ARTIST trial. *J. Clin. Oncol.* 2012; 30(3): 268-73.
15. Dikken J.L., van Sandick J.W., Swellengrebel H.A.M. et al.: Neo-adjuvant chemotherapy followed by surgery and chemotherapy or by surgery and chemoradiotherapy for patients with resectable gastric cancer (CRITICS) [online: <http://www.biomedcentral.com/1471-2407/11/329>].
16. Lutz M.P., Zalcborg J.R., Ducreux M. et al.: Highlights of the EORTC St. Gallen International Expert Consensus on the primary therapy of gastric, gastroesophageal and oesophageal cancer – Differential treatment strategies for subtypes of early gastroesophageal cancer. *Eur. J. Cancer* 2012; 48(16): 2941-53.

### Adres do korespondencji:

lek. Izabela Łasińska  
Oddział Chemioterapii, Wielkopolskie Centrum Onkologii  
ul. Garbary 15, 61-868 Poznań  
e-mail: izlas@esculap.pl  
tel.: (61) 885-06-21