

Predoperativna radiokemoterapija pri bolnikih z neresektibilnim karcinomom želodca

A. Jeromen, I. Oblak, F. Anderluh, V. Velenik in M. Skoblar Vidmar

Izvleček

Osnovno zdravljenje karcinoma želodca je radikalna resekcija. Ob postavitvi diagnoze je bolezen neresektibilna pri približno 50 % bolnikov. Znano je, da predoperativna radiokemoterapija lahko zmanjša tumor, kar povečuje možnost radikalne resekcije in podaljša preživetje teh bolnikov. V Sloveniji smo pri bolnikih z neresektibilnim nemetastatskim karcinomom želodca predoperativno radiokemoterapijo uvedli leta 2006. Uporabljamo 3-dimenzionalno konformalno načrtovanje obsevanja z računalniško tomografijo ter sočasno kemoterapijo s 5-FU in cisplatinom. Do sedaj je omenjeno zdravljenje prejelo 36 bolnikov. 19 bolnikov je bilo operiranih. Pri 12 (63 %) je bila bolezen odstranjena v celoti, pri 3 (16 %) je bil prisoten mikroskopski ostanek (R1 resekcija), pri 4 (21 %) pa je bil opravljen le paliativni poseg. Podrobnejša analiza bo opravljena po zdravljenju večjega števila bolnikov.

Uvod

Rak želodca je bolezen z veliko obolevnostjo in umrljivostjo. Po podatkih Registra raka za Slovenijo je leta 2006 za to boleznijo zbolelo 268 moških in 159 žensk. Po pogostosti je med raki na 6. mestu pri moških in na 9. mestu pri ženskah. Leta 2006 je bila bolezen ob postavitvi diagnoze pri 74 bolnikih (17 %) omejena na želodec, pri 162 (38 %) razširjena na področne bezgavke, 151 bolnikov (35 %) je imelo oddaljene zasevke, pri 35 (10 %) pa stadij bolezni ni bil opredeljen. Karcinom želodca je četrti najpogostejši vzrok smrti zaradi raka (1).

Osnovno zdravljenje je kirurško. Po radikalni resekciji se bolezen v 75 % primerov ponovi, od tega v več kot 50 % lokalno (2, 3, 4). Petletno preživetje je 30- do 40-odstotno (4). Leta 2001 smo glede na rezultate raziskave McDonalda in sodelavcev, ki poročajo o za 11 % boljšem celotnem preživetju pri bolnikih, zdravljenih s pooperativno radiokemoterapijo (v primerjavi z le operiranimi), uvedli pooperativno radiokemoterapijo kot standardno zdravljenje tudi v Sloveniji (5). Pri približno polovici bolnikov radikalna odstranitev tumorja ni mogoča zaradi oddaljenih zasevkov ali tehnično neodstranljivega tumorja. Prognoza bolnikov z oddaljenimi zasevki je slaba. Brez zdravljenja je srednje preživetje 3 do 4 mesece, po zdravljenju s sistemsko kemoterapijo pa 6 do 9 mesecev (6). Tudi srednje preživetje bolnikov brez oddaljenih zasevkov z neresektibilnim karcinomom želodca je kratko, približno 6 mesecev.

Tuje izkušnje

Wieland in Hymmen sta ugotovila, da obsevanje lokalno neresektibilnega karcinoma želodca sicer zmanjša bolnikove težave, ne vpliva pa na preživetje (7). Če je bila obsevanju priključena tudi sočasna kemoterapija, je bilo preživetje bolnikov statistično značilno boljše (8 - 10).

Pri bolnikih z resektibilnim karcinomom želodca se je izkazalo, da lahko predoperativno obsevanje samo in tudi sama predoperativna kemoterapija zmanjšata tumor. Zato je možnost radikalne resekcije večja, v primerjavi z le operiranimi bolniki pa je daljše tudi preživetje (11 - 13). Pri kombiniranem zdravljenju z radiokemoterapijo je bilo celo do 11 % popolnih patoloških odgovorov (14).

O še boljših rezultatih predoperativnega zdravljenja je poročal Ajani s sodelavci. V njegovi raziskavi so bolniki prejeli dva cikla uvodne kemoterapije s 5-FU, levkovorinom in cisplatinom, nato pa so bili obsevani s skupno dozo 45 Gy ob sočasni kemoterapiji s 5-FU. Popolna odstranitev tumorja je bila možna kar pri 70 % bolnikov. Popolni patološki odgovor je bil dosežen pri 30 %. Bolniki, ki so na zdravljenje odgovorili, so imeli pomembno daljše preživetje kot tisti, pri katerih odgovora na predoperativno zdravljenje niso ugotovili (15). Ta dognanja je potrdila raziskava faze II RTOG 9904, v katero so bili vključeni bolniki s karcinomom želodca stadijev Ib, II in III, ki so bili zdravljeni po zgoraj omenjenem protokolu. Pri 77 % bolnikov je bila narejena R0 resekcija in pri 26 % bolnikov je bil po predoperativnem zdravljenju ugotovljen popoln odgovor tumorja. Toksičnost zdravljenja je bila sprejemljiva (16).

Korist kombiniranega zdravljenja v primerjavi s samo operacijo sta potrdili tudi obe do sedaj opravljene metaanalizi (17, 18).

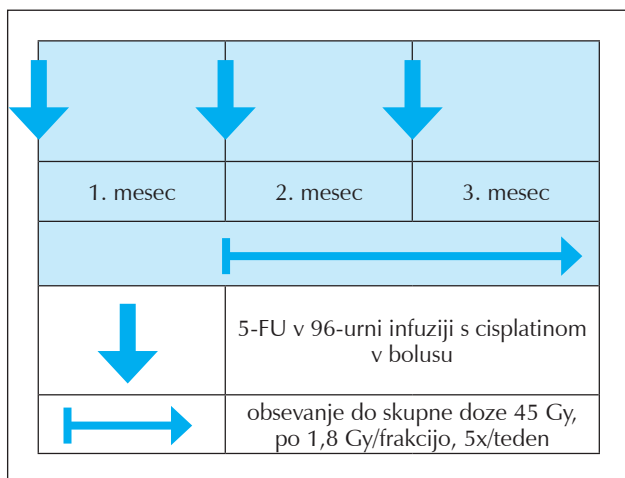
Kako zdravimo v Sloveniji

V Sloveniji smo pri bolnikih z neresektibilnim karcinomom želodca in brez oddaljenih zasevkov predoperativno radiokemoterapijo začeli uporabljati leta 2006. Prej smo podobne bolnike zdravili le paliativno, z operacijo, obsevanjem ali kemoterapijo, odvisno od njihovih težav. K uvedbi tega zdravljenja je poleg najnovejših spoznanj pripomoglo tudi 3-dimenzionalno konformalno načrtovanje obsevanja z računalniško tomografijo (CT). Zaradi bližine številnih organov z nizko toleranco za obsevanje (ledvice, nadledvičnice, jetra, srce, hrbtenjača, črevo) mora biti radioterapevt, ki načrtuje obsevanje ležišča primarnega tumorja in pripadajočih področnih bezgavk, zelo natančen in izkušen.

Vsi bolniki morajo imeti pred zdravljenjem opravljeno endoskopijo zgornjih prebavil s histološko potrditvijo bolezni in druge preiskave za natančno opredelitev stadija bolezni. Poleg osnovnih preiskav, kot so klinični pregled, krvne preiskave in določitev tumorskih označevalcev, opravijo še endoskopski ultrazvok (UZ) oziroma CT trebuha za oceno lokalnega obsega bolezni in za oceno morebitne prizadetosti področnih bezgavk. Za izključitev oddaljenih zasevkov so bolniki napoteni na rentgensko slikanje pljuč v dveh projekcijah ali CT prsnega koša ter UZ ali CT trebuha. Z izvidi preiskav so bolniki predstavljeni na multidisciplinarnem konziliju, ki priporoči za bolnika najprimernejše zdravljenje. Če gre

za bolnika z neresektabilno boleznijo, a brez oddaljenih zasevkov, ki je v dobri splošni kondiciji in brez pomembnih sočasnih bolezni, je indicirano predoperativno zdravljenje z radiokemoterapijo. Namen zdravljenja je zmanjšati tumor in s tem povečati možnost radikalne operacije ter tako izboljšati preživetje.

Zdravljenje se začne z uvodnim krogom kemoterapije (KT) s 5-FU v neprekinjeni 96-urni infuziji (1000 mg/m²) in s cisplatinom (75 mg/m²), ki ga apliciramo drugi dan (slika 1). Bolnik prejme 3 kroge KT, ki si sledijo na 28 dni (slika 1). Drugemu krogu KT priključimo obsevanje. Bolnike obsevamo na linearnem pospeševalniku s fotonskim snopom energije 6–15 MV, 5 dni v tednu, do skupne doze 45 Gy in z dnevnimi odmerki po 1,8 Gy. V obsevalno polje so zajeti primarni tumor in področne bezgavke z 1,5 do 2 cm širokim varnostnim robom. Med zdravljenjem bolnika redno spremljamo in kontroliramo krvno sliko, po potrebi mu predpišemo ustrezno podporno terapijo. Operacija sledi 4 do 6 tednov po predoperativnem zdravljenju.



Slika 1. Shema predoperativnega zdravljenja z obsevanjem in kemoterapijo s 5-FU v 96-urni infuziji in s cisplatinom.

Do sedaj smo s predoperativno radiokemoterapijo zdravili 36 bolnikov z neresektabilnim karcinomom želodca. 19 jih je bilo operiranih; radikalna resekcija je bila opravljena pri 12 (63 %), R1 resekcija pri 3 (16 %), le paliativni poseg ali eksploracija pa pri 4 bolnikih (21 %). 8 bolnikov ni bilo operiranih, ker smo že med zdravljenjem ali čakanjem na predvideno operacijo odkrili oddaljene zasevke. Predoperativno radiokemoterapijo je zaključilo še 9 bolnikov, a ti še niso bili operirani oziroma zanje še ni na voljo izvida patohistološkega pregleda kirurškega resektata. Podrobnejša analiza bo opravljena, ko bo zdravljenje končalo več bolnikov.

Sklepi

Podobno kot drugi avtorji lahko rečemo, da predoperativna radiokemoterapija pri velikem deležu bolnikov z neresektabilnim karcinomom želodca omogoča zmanjšanje tumorja in s tem tudi radikalno resekcijo. Poznavanje napovednih dejavnikov bi omogočilo uvrstitev bolnikov v različne prognoistične kategorije glede na biološki potencial njihovih tumorjev oz. tveganje za razsoj bolezni in radio- ali kemosenzibilnost tumorjev, čemur bi prilagodili zdravljenje.

Viri

1. Incidenca raka v Sloveniji 2006. Ljubljana: Onkološki inštitut, Register raka za Slovenijo, 2009.
2. Gunderson LL, Sosin H. Adenocarcinoma of the stomach: Areas of failure in a reoperation series (second or symptomatic look) clinicopathological correlation and implications for adjuvant therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1982; 8: 1–11.
3. Lim L, Michael M, Mann GB, Leong T. Adjuvant therapy in gastric cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23(25): 6220–32.
4. Abad A, manzano JL, Marti C. Reflections on adjuvant treatment of gastric cancer. *Ther Clin Risk Manag* 2007; 3(4): 563–7.
5. Macdonald JS, Smalley SR, Benedetti J, Hundahl SA, Estes NC, Stemmermann GN. Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. *N Engl J Med*. 2001; 345: 725–30.
6. Van Cutsem E, Dicato M, Arber N, Benson A, Cunningham D, Daiz-Rubio E, et al. The neo-adjuvant, surgical and adjuvant treatment of gastric adenocarcinoma. Current expert opinion derived from seventh world congress on Gastrointestinal Cancer, Barcelona, 2005. *Annals of Oncology* 2006; 17: 13–8.
7. Wieland C, Hymmen U. Megavoltage therapy for malignant gastric tumors. *Strahlenther Onkol* 1970; 140: 20–26.
8. Moertel C, Childs D, Reitemeier R, Colby MY Jr, Holbrook MA. Combined 5-fluorouracil and supervoltage radiation therapy for locally unresectable gastrointestinal cancer, *Lancet* 1969; 25: 865–7.
9. The Gastrointestinal Study Group: The concept of locally advanced gastric cancer: Effect of treatment on outcome. *Cancer* 1990; 66: 2324–2330.
10. Hazard L, O' Connor J, Scaife C. Role of radiation therapy in gastric adenocarcinoma. *World J Gastroenterol*. 2006; 12(10): 1511–1520.
11. Zhang ZX, Gu XZ, Yin WB, Huang GJ, Zhang DW, Zhang RG. 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: 929–34.
12. 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: 72–7.
13. Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, Thompson JN, Van de Velde CJ, Nicolson M, et al. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med* 2006; 355: 11–20.
14. Lowy AM, Feig BW, Janjan N, Rich TA, Pisters PW, Ajani JA, et al. A pilot study of preoperative chemoradiotherapy for resectable gastric cancer. *Ann Surg Oncol*. 2001; 8(6): 519–524.
15. Ajani JA, Mansfield PF, Janjan N, Morris J, Pisters PW, Lynch PM, et al. Multi-institutional trial of preoperative chemoradiotherapy in patients with potentially resectable gastric carcinoma. *J Clin Oncol*. 2004; 22: 2774–80.
16. Ajani JA, Winter K, Okawara GS, Donohue JH, Pisters PW, Crane CH, et al. 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: 3953–8.
17. Fiorica F, Carlei F, Enea M, Licata A, Cabibbo G, Carau B, et al. The impact of radiotherapy on survival in resectable gastric carcinoma: a meta-analysis of literature data. *Cancer Treat Rev*. 2007; 33: 729–40.
18. Valentini V, Cellini F, Minsky BD, Mattiucci GC, Balducci M, D'Agostino G, et al. Survival after radiotherapy in gastric cancer: Systematic review and meta-analysis. *Radiother Oncol* 2009; 92(2): 176–83.