

Pogled radioterapevta onkologa na zdravljenje raka želodca

Irena Oblak

Uvod

Rak želodca je bolezen s slabo prognozo. Ob postavitvi diagnoze ima približno 50 % bolnikov neresektabilno bolezen (1, 2). Pri bolnikih, kjer je bila opravljena radikalna resekcija, se bolezen ponovi kar v 75 % in od tega je 40 do 65 % ponovitev lokalnih in/ali področnih (2-4). Navkljub temu opažamo, da se preživetje bolnikov z leti počasi izboljšuje. Po podatkih SLORE je bilo leta 1985 relativno 5-letno preživetje 14,7 %, leta 1995 17,8 %, leta 2000 22,1 % in leta 2005 25,6 % (5). Temeljna metoda zdravljenja raka želodca brez oddaljenih zasevkov je kirurška resekcija tumorja in področnih bezgavk. Do leta 2000 je bila to tudi edina metoda zdravljenja.

Uvedba pooperativne radiokemoterapije v rutinsko klinično prakso

Rezultati raziskave McDonalda in sod., imenovana tudi SWOG 9008/INT 0116, je leta 2001, tudi pri nas v Sloveniji, doprinesla k uvedbi pooperativne radiokemoterapije v rutinsko klinično prakso.

Omenjeni avtorji so namreč v svoji raziskavi, kamor je bilo vključenih 556 bolnikov, dokazali, da ima skupina bolnikov, ki je zdravljena s pooperativno radiokemoterapijo, boljše 3-letno preživetje kot skupina bolnikov, ki je po operaciji le opazovana (50 % proti 41 %) (6). Razlike v preživetju so se izkazale kot pomembne pri intestinalnem tipu, ne pa pri difuzni obliki raka želodca. Poleg tega so bile razlike izrazite pri bolnikih, ki so bili operirani z D- in D1-limfadenektomijo, ne pa več pri bolnikih, kjer je bila opravljena D2-limfadenektomija. Številni kritiki so raziskavi očitali slabo kirurško tehniko, saj je bila pri le 10 % bolnikov narejena D2-limfadenektomija, pri 36 % bolnikov D1- in pri 54 % bolnikov manj kot D1- limfadenektomija. Poleg uporabe slabe kirurške tehnike so raziskavi očitali tudi uporabo starejših, manj učinkovitih citostatikov in uporabo obsevanja s staro tehnologijo, 2-D-konvencionalno radioterapijo, z uporabo le dveh nasprotno usmerjenih polj. Številni so bili prepričani, da je adjuvantna radiokemoterapija le nekakšno nadomestilo za tehnično slabo izvedeno operacijo. Omenjene zaključke je porušila korejska raziskava, ki je ponovila raziskavo McDonalda in sod. na 544 bolnikih, kjer so vsi bolniki imeli opravljeno D2-limfadenektomijo. Izkazalo se je, da so imeli bolniki s kombiniranim zdravljenjem pomembno boljše preživetje, manj lokalnih ponovitev in za 20 % manjši riziko smrti (7).

Podobno raziskavo je opravila tudi skupina Trans-Tasman Radiation Oncology (TROG), ki pa je uporabila 3-D konformalno tehniko obsevanja, od citostatikov pa epirubicin, cisplatin in 5-fluorouracil (shema ECF), v času obsevanja pa kontinuirano infuzijo 5-fluorouracila. V primerjavi z raziskavo McDonalda in sod. so poročali o manjšem deležu gastroin-

testinalne toksičnosti stopenj 3 in 4 (28 % proti 33 %), več bolnikov je zdravljenje zaključilo po protokolu (94 % proti 83 %), vendar so njihovi bolniki imeli več resnejših nevtropenij (65 % proti 54 %) (8).

Naši rezultati zdravljenja s pooperativno radiokemoterapijo s 5-FU in levkovorinom

Tudi mi smo objavili rezultate zdravljenja s pooperativno radiokemoterapijo s 5-FU in levkovorinom (9, 10). Vključili smo 123 bolnikov, ki so bili zdravljeni od 2001 do 2004. V dveh velikih kirurških centrih, UKC Ljubljana in UKC Maribor, je bilo operiranih 84,6 % bolnikov, ostalih 15,4 % bolnikov pa kar v osmih splošnih slovenskih bolnišnicah. Radikalna resekcija (R0) je bila opravljena pri 87 %, R1 resekcija pa pri 13 % bolnikov. Glede na vrsto operacije je bila opravljena distalna subtotalna resekcija v 40,7 %, totalna gastrektomija v 29,3 %, multivisceralna resekcija v 27,6 % ter resekcija krna želodca v 2,4 %. Vsaj 15 odstranjenih in pregledanih bezgavk je imelo 74,7 % bolnikov, manj kot to pa 22 % in pri 3,3 % bolnikov tega podatka nismo mogli pridobiti. Vključeni bolniki so imeli močno napredovali stadij bolezni: pT3-4 stadij bolezni je imelo kar 61 % bolnikov, 96,7 % bolnikov pa je imelo prizadete področne bezgavke. Pooperativno zdravljenje je po protokolu zaključilo 82 % bolnikov, kar je podoben delež kot v raziskavi McDonalda s sod. Beležili smo 81 % 5-letno preživetje brez ponovitve bolezni lokoregionalno (PBPBLR) in 48,3 % preživetje brez ponovitve bolezni (PBPB) ter 50,4 % bolezensko specifično preživetje (BSP) in 48,4 % 5-letno celokupno preživetje (CP).

V tabeli 1 so navedeni akutni sopojavi zdravljenja, ki smo jih beležili med zdravljenjem. Pomembno izstopajo stomatitis, disfagija ter slabost in bruhanje gradusa 3, ki smo jih zaznali pri 26 %, 22 % ter 18,7 % bolnikov.

Tabela 1. Akutni toksični sopojavi med zdravljenjem

Toksičnost	Stopnja (v %)					
	0	1	2	3	4	Skupaj
Stomatitis	48,0	10,6	15,4	26,0	0,0	100
Radiodermatitis	95,2	1,6	1,6	1,6	0,0	100
Diareja	79,7	5,7	5,7	8,9	0,0	100
Disfagija	44,7	12,1	21,2	22,0	0,0	100
Slabost, bruhanje	56,9	11,4	13,0	18,7	0,0	100
Okužba	50,4	18,7	18,7	12,2	0,0	100
Vrednost L	30,1	29,3	30,1	9,7	0,8	100
Vrednost Hb	19,5	70,7	9,8	0,0	0,0	100
Vrednost T	92,7	7,3	0,0	0,0	0,0	100

Kot pomembni negativni napovedni dejavniki so se izkazali tumorji kardije, napredovali pT-stadij bolezni in difuzna oblika rasti tumorja ter nizka intenziteta zdravljenja z radiokemoterapijo.

Kapecitabin kot možna zamenjava kemoterapije s 5-FU in levkovorinom ob obsevanju

Glede na to, da je kapecitabin uspešno nadomestil infuzijo s 5-FU in levkovorinom pri raku danke, smo leta 2006 to prenesli tudi v pooperativno zdravljenje raka želodca. Kapecitabin je peroralni derivat fluoropirimidina, ki posnema kontinuirano infuzijo 5-FU-ja in je vsaj enako učinkovit ter manj toksičen kot 5-FU (11-14).

Naši rezultati zdravljenja s pooperativno radiokemoterapijo s kapecitabinom

Opravili smo tudi analizo adjuvantnega zdravljenja s pooperativno radiokemoterapijo s kapecitabinom (15). V času od 2006 do 2009 je bilo 82,1 % bolnikov (od skupno 101 bolnika) operiranih v naših dveh večjih kirurških centrih, ostalih 17,1 % pa v petih splošnih bolnišnicah. Pri 96 % bolnikov je bila opravljena R0 resekcija, pri 4 % pa R1 resekcija. Distalno subtotalno resekcijo je imelo opravljeno 46,5 % bolnikov, totalno gastrektomijo 50,5 %, multivisceralno resekcijo pa 3 % bolnikov. Vsaj 15 odstranjenih in pregledanih bezgavk je imelo 69,3 % bolnikov, manj pa 30,7 % bolnikov. Kot stadij bolezni pT3-4 je imelo ocenjenih 46,5 % bolnikov, 79,2 % bolnikov pa je imelo prizadete področne bezgavke. Zdravljenje s pooperativno radiokemoterapijo je po protokolu zaključilo 77 % bolnikov. Petletno PBPBLR je bilo 92,2 %, 5-letno PBPB 66,8 %, 5-letno BSP 68,3 % in 5-letno CP 64,3 %. Akutni toksični sopojavi, ki smo jih zabeležili med zdravljenjem, so prikazani v tabeli 2.

Tabela 2. Akutni toksični sopojavi zdravljenja s pooperativno radiokemoterapijo s kapecitabinom

Toksičnost	Stopnja (v %)					
	0	1	2	3	4	Skupaj
Slabost, bruhanje	56,4	34,6	4,0	5,0	0,0	100
Stomatitis	90,1	7,9	1,0	1,0	0,0	100
Diareja	86,1	10,9	2,0	1,0	0,0	100
Hand-foot sindrom	73,3	10,9	6,9	8,9	0,0	100
Disfagija	73,3	25,7	1,0	0,0	0,0	100
Akutni koronarni sindrom	96,0	4,0	0,0	0,0	0,0	100
Alopecija	97,0	3,0	0,0	0,0	0,0	100
Okužba	43,6	8,9	28,7	17,8	1,0	100
Vrednost L	25,8	36,6	30,7	5,9	1,0	100
Vrednost Hb	28,7	62,4	8,9	0,0	0,0	100
Vrednost T	52,4	42,6	4,0	1,0	0,0	100

Pri primerjavi toksičnosti zdravljenja s pooperativno radiokemoterapijo s 5-FU in levkovorinom ter pooperativno radiokemoterapijo s kapecitabinom lahko ugotovimo, da pri zadnjem

opisanem manj pomembnim sopojavom izstopa le 18,8 % okužb stopenj 3 in 4.

Kot pomembni neugodni napovedni dejavniki so se pri teh bolnikih izkazali opravljena splenektomija, nizka intenziteta zdravljenja, napredovali pN-stadij bolezni in prisotna perinevalna invazija.

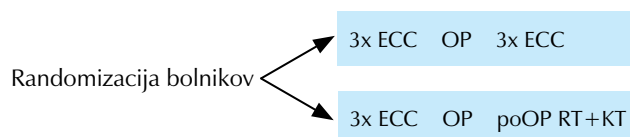
Leta 2006 postane perioperativna kemoterapija standardno zdravljenje resektabilnega raka želodca.

Veliko prelomnico v zdravljenju raka želodca je doprinesla raziskava iz leta 2006, poimenovana MRC MAGIC, ki so jo objavili Cunningham s sod. (16). Na 503 vključenih bolnikih so dokazali, da ima skupina, ki je zdravljena s perioperativno kemoterapijo po shemi ECF, pomembno boljše 5-letno preživetje kot skupina bolnikov, ki je le operirana (36 % proti 23 %). Poleg tega je bilo v skupini s kombiniranim zdravljenjem opravljenih več R0 resekcij (79 % proti 70 %). Celotno zdravljenje po protokolu (vključno s tremi krogi pooperativne kemoterapije) pa je zaključilo le 49,5 % bolnikov. Tovrstno zdravljenje je ostalo standardno zdravljenje resektabilnega raka želodca v večini evropskih držav.

Kaj je boljše: pooperativna radiokemoterapija ali perioperativna kemoterapija?

Na vprašanje, ali je boljše pooperativno zdravljenje z radiokemoterapijo, ali perioperativno zdravljenje s kemoterapijo, pa še do danes nimamo odgovora. Deloma bo na vprašanje, ali adjuvantna radiokemoterapija vpliva na izboljšanje preživetja in lokalne kontrole pri bolnikih, ki so že prejeli predoperativno kemoterapijo, odgovorila nizozemska raziskava CRITICS. Shema zdravljenja je prikazana na sliki 1.

Slika 1. Shema raziskave CRITICS



Rezultati omenjene raziskave naj bi bili znani v bližnji prihodnosti.

Predoperativna radiokemoterapija, kot možnost zdravljenja raka želodca

Pooperativno zdravljenje z radiokemoterapijo se je pri zdravljenju drugih rakov izkazalo kot bolj toksično, s pogostejšimi in težjimi stranskimi pojavi kot predoperativno zdravljenje. Poleg tega nas večkrat ovira pooperativna morbiditeta, ki ne dopušča pravočasnega pooperativnega zdravljenja. Od pomanjkljivosti predoperativnega zdravljenja, kot so slabo definiran stadij bolezni, ki je lahko pod- ali precenjen ter skrbi glede slabšega celjenja pooperativne rane, pa ima številne prednosti.

Znane prednosti predoperativnega zdravljenja z obsevanjem:

1. dosežemo zmanjšanje tumorja in posledično večji delež R0 resekcij;
2. obsevalna polja so manjša kot pri pooperativnem obsevanju. Posledično ima tovrstno zdravljenje manj

- toksičnih sopojavov, zato ga bolniki lažje prenašajo in v večjem deležu zaključijo zdravljenje po protokolu;
3. tkiva so bolje oksigenirana, zato lahko pričakujemo večjo učinkovitost zdravljenja;
 4. vrisovanje obsevalnih volumnov je natančnejše, ker je tumor z dobro slikovno diagnostiko bolje definiran;
 5. s predoperativnim obsevanjem steriliziramo mikrometastaze izven kirurškega polja in zato lahko pričakujemo manj področnih ponovitev bolezni;
 6. čas zdravljenja je v sklopu predoperativnega zdravljenja krajši v primerjavi s pooperativnim zdravljenjem;
 7. bolnikove težave se zaradi zmanjšanja tumorja zmanjšajo, izboljšata se splošno stanje bolnika in kakovost njegovega življenja.

Poleg tega bi pri predoperativni radiokemoterapiji raka želodca lahko pričakovali, zaradi zgodnjega zdravljenja s kemoterapijo, manj oddaljenih zasevkov. S tem načinom zdravljenja lahko zajamemo večji delež bolnikov, tako bolnike z resektabilno boleznijo kot bolnike z neresektabilno boleznijo, ki nimajo oddaljenih zasevkov.

Karcinomi GE stika in predoperativna radiokemoterapija

Čeprav so karcinomi gastroezofagealnega (GE) stika po zadnji TNM klasifikaciji razvrščeni pod tumorje požiralnika, so nekateri strokovnjaki še vedno prepričani, da bi bila primernejša razvrstitev pod rak želodca. Iz tega razloga bomo v nadaljevanju pogledali nekaj dognanj pri GE tumorjih. Raziskava CROSS je vključila 368 bolnikov, od tega je imelo 23 % bolnikov ploščatocelični rak, 75 % bolnikov adenokarcinom in 2 % bolnikov velikocelični nediferencirani karcinom požiralnika ali GE stika. V skupini bolnikov, ki je bila zdravljena s predoperativno radiokemoterapijo, je bilo doseženih več R0 resekcij kot v skupini bolnikov, ki je bila le operirana (92 % proti 69 %). Pri bolnikih s predoperativno radiokemoterapijo so beležili 29 % popolnih patoloških odgovorov, pooperativna mortaliteta pa je bila enaka v obeh opazovanih skupinah. Čeprav je bilo število popolnih patoloških odgovorov višje v skupini bolnikov s ploščatoceličnim rakom v primerjavi z adenokarcinomi, imata obe skupini pomembne koristi od predoperativne radiokemoterapije v primerjavi le z operacijo (17).

Ronellenfitch s sod. poročajo, da je meta-analiza dokazala pomemben dobrotit v preživetju bolnikov (okvirno 9 %) s predoperativno radiokemoterapijo in perioperativno kemoterapijo pri adenokarcinomi GE stika pred samo operacijo. Pri tumorjih požiralnika in želodca te razlike niso bile pomembne, vendar poudarjajo, da bi bila opredelitev tumorjev na posamezne lokalizacije, zaradi heterogenih skupin, težavna in nenatančna. Ob tem avtorji zaključujejo, da se nakazuje trend večje učinkovitosti predoperativne radiokemoterapije v primerjavi s perioperativno kemoterapijo (18).

Profesor Stahl je leta 2013 v Barceloni na 15. svetovnem kongresu o raku prebavil predaval, da ima predoperativna radiokemoterapija prednost pred predoperativno kemoterapijo pri karcinomu GE stika, ker omogoča:

1. večji delež R0 resekcij;
2. uspešnejše znižanje N-stadija in večji delež pN0 stadija;
3. večji delež patološkega popolnega odgovora;
4. boljše preživetje bolnikov;
5. ne poveča pooperativne mortalitete.

Njegova nemška raziskava, imenovana tudi raziskava POET, je dokazala, da imajo bolniki, ki so zdravljeni s predoperativno radiokemoterapijo, manjši delež neradikalnih operacij v primerjavi z bolniki, ki predoperativno prejemajo le kemoterapijo (4,1 % proti 14,4 %). V skupini bolnikov s trimodalnim zdravljenjem je dosegel 15,6 % patoloških popolnih odgovorov, skupina s predoperativno kemoterapijo pa le 2 %. Bolniki s popolnim patološkim odgovorom so dosegli 100 % 3-letno preživetje, ostala skupina pa le 47,7 % 3-letno preživetje. Avtor meni, da je predoperativna radiokemoterapija optimalno zdravljenje pri raku GE stika (19).

Karcinomi želodca in predoperativna radiokemoterapija

Pri raku želodca so prednosti uporabe različnih metod predoperativnega zdravljenja manj jasne. Z namenom razjasnitve učinkovitosti predoperativne radiokemoterapije pri raku želodca so bile opravljene številne raziskave, praviloma z manjšim številom vključenih bolnikov, nekatere so bile randomizirane, druge nerandomizirane, nekatere prospektivne in druge retrospektivne. V nekaterih onkoloških centrih predoperativno radiokemoterapijo uporabljajo rutinsko pri resektabilnem raku želodca, bolj pogosto pa pri neresektabilnih tumorjih, med njimi rutinsko tudi na Japonskem.

Resektabilni rak želodca

Številni avtorji poročajo, da predoperativna radiokemoterapija pri resektabilnem raku želodca omogoča zmanjšanje tumorja in okvirno 70 do 80 % R0 resekcij, 30 % patoloških popolnih odgovorov na zdravljenje ter pomembno vpliva na izboljšanje preživetja zdravljenih bolnikov (20-25). Dokazano je tudi, da imajo bolniki, pri katerih pride po predoperativni radiokemoterapiji do popolnega patološkega odgovora, pomembno boljše celokupno preživetje v primerjavi z bolniki, ki popolnega patološkega odgovora ne dosežejo. Delež bolnikov, ki dosežejo popolni patološki odgovor, je višji pri predoperativni radiokemoterapiji kot pri predoperativni kemoterapiji (20). Ajani s sod. poročajo o rezultatih raziskave faze II RTOG 99-04, kjer so ob predoperativni radiokemoterapiji dosegli 26 % patoloških popolnih odgovorov in 77 % R0 resekcij (21).

Morbiditeta in mortaliteta pa v skupini s predoperativnim obsevanjem ni bila povečana v primerjavi le z operiranimi bolniki (25).

Neresektabilni rak želodca

Pri neresektabilnih rakah želodca, brez oddaljenih zasevkov, pa prav tako doseže zmanjšanje tumorja in od 25 do 50 % R0 resekcij ter potencialno možnost patološkega popolnega odgovora na zdravljenje ter izboljšanje preživetja bolnikov (25-36).

Predoperativno obsevanje pri raku želodca

Poleg tega poročajo, da naj bi tudi samo obsevanje (brez dodatka kemoterapije) izboljšalo izid zdravljenja bolnikov z resektabilnim rakom. Tri randomizirane ruske raziskave poročajo o uporabi predoperativnega obsevanja in izboljšanju preživetja bolnikov, vendar so uporabljali različne frakcionacije ter doze obsevanj, tako da so pomembnejši zaključki o učinkovitosti predoperativnega obsevanja vprašljivi (37-39). Velika randomizirana kitajska raziskava je primerjala predoperativno obsevanje (40 Gy v 20 frakcijah) s samo operacijo pri bolnikih z resektabilnim rakom kardije želodca. Skupina

bolnikov, ki je bila zdravljena s predoperativnim obsevanjem, je imela pomembno boljše 5-letno preživetje (30 % proti 20 %) in manj področnih ponovitev bolezni (39 % proti 52 %) ter 11 % patoloških popolnih odgovorov v primerjavi s skupino bolnikov, ki je bila le operirana (39).

Meta-analiza potrjuje, da tako pooperativno kot predoperativno obsevanje pomembno izboljša preživetje bolnikov z rakom želodca.

Fiorika s sod. so leta 2007 objavili rezultate meta-analize, ki je ugotavljala pomen pooperativnega in predoperativnega obsevanja pri resektabilnem raku želodca. Ugotovili so, da tako pooperativno kot predoperativno obsevanje pomembno izboljša tako 3-letno kot 5-letno preživetje bolnikov (40).

Ali je boljša perioperativna kemoterapija ali predoperativna radiokemoterapija?

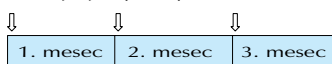
Na vprašanje, ali je boljša perioperativna kemoterapija ali predoperativna radiokemoterapija, v tem trenutku še ne moremo odgovoriti.

Znano je, da tako prva kot druga oblika zdravljenja omogočata zmanjšanje tumorja, večji delež R0 resekcij ter izboljšata preživetje bolnikov v primerjavi z le operiranimi bolniki. Potrebna je večja prospektivna randomizirana raziskava, ki bi primerjala obe vrsti zdravljenja. Takšna raziskava je že zastavljena, imenuje se «raziskava TOP-GEAR». Vanjo smo se vključili tudi mi, z obema velikima kirurškima centroma. Vključevala bo bolnike z resektabilnim rakom želodca, ki bodo zdravljeni s perioperativno kemoterapijo ali s predoperativno radiokemoterapijo. Do pričakovanih rezultatov, ki jih bo podala omenjena raziskava, pa smo se dogovorili, da bomo v Sloveniji zdravili resektabilne rake želodca s perioperativno kemoterapijo (morebiti s predoperativno radiokemoterapijo), mejno oziroma neresektabilne rake želodca pa s predoperativno radiokemoterapijo.

Naši rezultati zdravljenja s predoperativno radiokemoterapijo

V Sloveniji, v sklopu predoperativnega zdravljenja z radiokemoterapijo, bolnike z mejnim in neresektabilnim rakom želodca obsevamo s 3-D konformalno ali intenzitetno modularno radioterapijo, s skupno dozo 45 Gy, v 25 frakcijah po 1,8 Gy na dan, pet dni v tednu. Ob tem uporabljamo kemoterapijo s 5-FU v kontinuirani infuziji in cisplatinom (slika 2).

Slika 2. Shema zdravljenja s predoperativno radiokemoterapijo

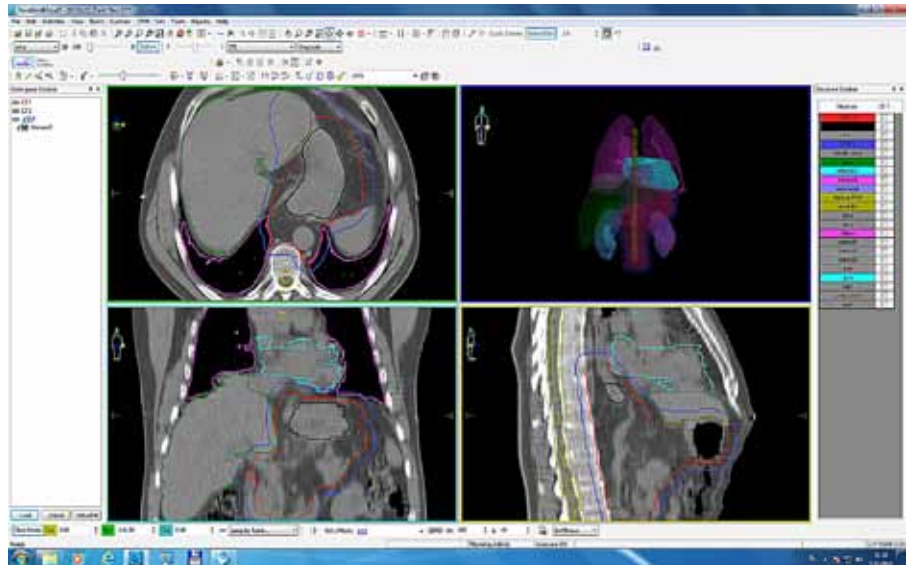


↓ 5-FU v 96-urni kontinuirani infuziji s Cisplatinom v bolusu

→ obsevanje do celokupne doze 45 Gy, po 1,8 Gy/frakcijo, 5x/teden

Primer predoperativnega načrtovanja obsevanja bolnika z rakom želodca z vrisanimi obsevalnimi volumni je prikazan na sliki 3.

Slika 3. Vrisani obsevalni volumni pri predoperativnem načrtovanju obsevanja bolnika z rakom želodca



V letih od 2005 smo na Onkološkem inštitutu Ljubljana zdravili s predoperativno radiokemoterapijo 90 bolnikov (66 moških in 24 žensk s povprečno starostjo 60,5 leta (30 do 80 let)) z rakom želodca in rakom GE stika. Vključeni bolniki so imeli praviloma neresektabilno ali mejno resektabilno bolezen. Ocenjeni stadij bolezni cT3-4 je imelo 97,8 % bolnikov, prizadete bezgavke 93,3 % bolnikov, 4 bolniki pa so imeli celo M1 stadij bolezni, s prisotno lokalno karcinomo. V dveh velikih kirurških centrih je bilo operiranih 98 % bolnikov, en bolnik pa v področni splošni bolnišnici. Glede na izvor tumorja je imelo 38,9 % bolnikov tumor GE stika (Siewert II in II), 20 % bolnikov izvor tumorja v kardiji, 41,1 % bolnikov pa izvor v srednji ali spodnji tretjini želodca (antrum 14,4 %, korpus 11,1 %, cel želodec 6,7 %, mala krivina 6,7 % in velika krivina 2,2 %).

Od vseh vključenih bolnikov jih 22,2 % ni bilo operiranih, praviloma zaradi progressa bolezni v času zdravljenja oziroma poslabšanja splošnega stanja, ki ni dopuščal kirurškega posega. Pri 14,4 % bolnikov je bila opravljena le eksploracija, ostalih 63,4 % bolnikov pa je bilo operiranih in pri 55,6 % dosežena R0 resekcija, pri 5,6 % R1 resekcija ter pri 2,2 % bolnikov R2 resekcija. Zdravljenje s predoperativno radiokemoterapijo je po protokolu opravilo 90 % bolnikov. Pri primerjavi pooperativnega - patohistološkega stadija ter predoperativnega - kliničnega stadija bolezni ugotavljamo, da smo pri 86 % bolnikov dosegli znižanje celokupnega stadija bolezni, od tega smo pri 8,8 % bolnikov dosegli stadij pT0 in pri 49,1 % bolnikov stadij bolezni pN0. Pri 12,3 % bolnikov smo ugotovili višji patološki stadij kot je bil ocenjen klinični - predoperativni stadij in pravzaprav vsi iz naslova N-stadija, kar pa je lahko posledica slabo ocenjenega (podcenjenega) cN-stadija bolezni s slikovnimi preiskavami (tabela 3).

Tabela 3. Primerjava učinkovitosti predoperativne radiokemoterapije s primerjavo pooperativnega - patohistološkega stadija bolezni s predoperativnim - kliničnim stadijem bolezni

Stadij	T (v %)	N (v %)	Stadij (v %)
Znižanje	73,7 (pT0 = 8,8)	64,9 (pN0 = 49,1)	86,0
Nespremenjen	24,6	22,8	1,8
Višji	1,8	12,3	12,3

Literatura:

- Gunderson LL, Burch PA, Donohue JH. The Role of Irradiation as a Component of Combined Modality Treatment for Gastric Carcinoma. *J Infus Chemother* 1995; 5: 117-24.
- 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.
- Smalley SR, Gunderson L, Tepper J, Martenson JA Jr, Minsky B, Willett C, et al. Gastric surgical adjuvant radiotherapy consensus report: rationale and treatment implementation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 52: 283-93.
- Willett CG, Gunderson LL. Stomach. In: Perez CA, Brady LW, ed. Principles and practice of radiation oncology, 5th edition. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers; 2008. p. 1318-35.
- Zadnik V, Primic Žakelj M. SLORA: Slovenija in rak. Epidemiologija in register raka. Onkološki inštitut Ljubljana. www.slora.si (22. 11. 2013).
- Macdonald JS, Smalley SR, Benedetti J, Hundahl SA, Estes NC, Stemmermann GN, et al. Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. *N Engl J Med* 2001; 345 (10): 725-30.
- Kim S, Lim DH, Lee J, Kang WK, MacDonald JS, Park CH, et al. An observation study suggesting clinical benefit for adjuvant postoperative chemoradiotherapy in a population of over 500 cases after gastric resection with D2 nodal dissection for adenocarcinoma of the stomach. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 63:1279-85.
- Leong, T, Willis D, Joon DL, Condron S, Hui A, Ngan SY. 3-D Conformal radiotherapy for gastric cancer-results of a comparative planning study. *Radiotherapy and Oncology* 2005; 74: 301-6.
- Oblak I, Velenik V, Anderluf F, Strojani P Results of adjuvant radiochemotherapy for gastric adenocarcinoma in Slovenia. *Eur J Surg Oncol* 2007; 33: 982-7.
- Oblak I, Anderluf F, Velenik V. Postoperative radiochemotherapy for gastric adenocarcinoma: long term results. *Radiol Oncol* 2009; 43: 274-81.
- Rossi D, Alessandrini P, Catalano V, Giordani P, Fedeli A, Baldelli AM, et al. Safety profile and activity of lower capecitabine dose in patients with metastatic breast cancer. *Clin Breast Cancer* 2007; 7 (11): 857-60.
- Walko CM, Lindley C. Capecitabine: a review. *Clin Ther* 2005; 27(1): 23-44.
- Ocvirk J, Rebersek M, Skof E, Hlebanja Z, Boc M. Randomized prospective phase II study to compare the combination chemotherapy regimen epirubicin, cisplatin, and 5-fluorouracil with epirubicin, cisplatin, and capecitabine in patients with advanced or metastatic gastric cancer. *Am J Clin Oncol* 2012; 35 (3): 237-41.
- Twelves C, Scheithauer W, McKendrick J, Seitz JF, Van Hazel G, Wrong A, et al. Capecitabine versus 5-fluorouracil/folinic acid as adjuvant therapy for stage III colon cancer: final results from the X-ACT trial with analysis by age and preliminary evidence of a pharmacodynamic marker of efficacy. *Ann Oncol* 2012; 23 (5): 1190-7.
- Oblak I, Skoblar Vidmar M, Anderluf F, Velenik V, Jeromen A, But Hadžić J. Capecitabine in adjuvant radiochemotherapy for gastric adenocarcinoma. *Radiol. oncol. (Ljubl.)*, 2013, v tisku.
- Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, Thomson JN, Van de Velde CJ, Nicolson M, et al. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *New England Journal of Medicine* 2006; 355: 11-20.
- Van Hagen P, Hulshof MCCM, van Lanschot JJB, Steyerberg EW, van Berge Henegouwen MI, Wijnhoven BPL, et al. Preoperative chemoradiotherapy for esophageal or junctional cancer. *N Engl J Med* 2012; 366: 2074-84.
- Ronellenfitch U, Schwarzbach M, Hofheinz R, Kienle P, Kieser M, Slinger TE, et al. Perioperative chemo(radio)therapy versus primary surgery for resectable adenocarcinoma of the stomach, gastroesophageal junction, and lower esophagus. *Cochrane database Syst Rev* 2013; 5: CD008107.
- Stahl M, Walz MK, Stuschke M, Lehmann N, Meyer HJ, Riera-Knorrenschild J, et al. Phase III comparison of preoperative chemotherapy compared with chemoradiotherapy in patients with locally advanced adenocarcinoma of the esophagogastric junction. *J Clin Oncol* 2009; 27 (6): 851-6.
- Ajani JA, Mansfield PF, Crane CH, Wu TT, Lunagomez S, Lynch PM, et al. Paclitaxel-based chemoradiotherapy in localized gastric carcinoma: degree of pathologic response and not clinical parameters dictated patients outcome *J Clin Oncol* 2005; 23: 1237-44.
- 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.
- 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 (14): 2774-80.
- 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: 519-524.
- Mc Clockey SA, Yang GY. Benefits and Challenges of Radiation Therapy in Gastric Cancer: Techniques for Improving Outcomes. *Gastrointest Cancer Res*. 2009; 3 (1): 15-19.
- Koukourakis GV. Evidence based radiation therapy for locally advanced resectable and unresectable gastric cancer. *World J Gastrointest Oncol* 2011; 3 (9): 131-6.

Zaključek

V zaključku želim poudariti, da je pri bolnikih z rakom želodca stadija bolezni Ib–III nujno kombinirano zdravljenje. Pooperativna radiokemoterapija je možnost zdravljenja pri bolnikih po R0 resekciji, vendar se je izkazalo, da je tovrstno zdravljenje dostopno manjšemu deležu bolnikov in je bolj toksično kot predoperativno zdravljenje. Pri predoperativnem zdravljenju pa do znanih rezultatov raziskave TOP-GEAR, ki bo razjasnila, ali je boljša periperativna kemoterapija ali predoperativna radiokemoterapija, svetujemo za resektabilne rake perioperativno kemoterapijo, za mejno oziroma neresektabilne rake želodca pa predoperativno radiokemoterapijo.

26. Rivera F, Galan M, Taberero J, Cervantes A, Vega-Villegas ME, Gallego J, et al. Phase II trial of preoperative irinotecan-cisplatin followed by concurrent irinotecan-cisplatin and radiotherapy for resectable locally advanced gastric and GE junction adenocarcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2009.
27. Moertel CG, Childs DS, Jr, Reitemeier RJ, et al. Combined 5-fluorouracil and supervoltage radiation therapy of locally unresectable gastrointestinal cancer. *Lancet*. 1969; 2: 865-7.
28. Yoshimizu N, Saikawa Y, Kubota T, Akiba Y, Yoshida M, Otani Y, et al. Complete response of a highly advanced gastric carcinoma to preoperative chemotherapy with S-1 and low dose cisplatin. *Gastric cancer* 2003; 6: 185-90.
29. Takahashi T, Saikawa Y, Kubota T, Akiba Y, Shigematsu N, Yoshida M, et al. Histological complete response in a case of advanced gastric cancer treated by chemotherapy with S-1 plus low dose cisplatin and radiation. *Jpn J Clin Oncol* 2003; 33: 584-588.
30. Shigeoka H, Imamoto H, Nishimura Y, Shimono T, Furukawa H, Imamura H, et al. Complete response to preoperative chemoradiotherapy in highly advanced gastric adenocarcinoma *World J Gastrointest Oncol* 2010; 15: 282-6.
31. Roth AD, Allal AS, Bründler MA, de Peyer R, Mermillod B, Morel P, et al. Neoadjuvant radiochemotherapy for locally advanced gastric cancer: a phase I-II study. *Ann Oncol* 2003; 14 (1): 110-5.
32. Allal AS, Zwahlen D, Bründler MA, de Peyer R, Morel P, Huber O, et al. Neoadjuvant radiochemotherapy for locally advanced gastric cancer: long-term results of a phase I trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2005; 63: 1286-9.
33. Klautke G, Fortzik T, Kudwig K, Ketterer P, Klar E, Fiedkan R. Neoadjuvant radiochemotherapy in locally advanced gastric carcinoma. *Strahlenther Oncol* 2004; 180 (11): 695-700.
34. Schein Ps, Smith FP, Wooley PV, Ahlgren JD. Current management of advanced and locally unresectable gastric carcinoma. *Cancer* 1982, 50: 2590-6.
35. Hazard L, O'Connor JO, Scaife C. Role of radiation therapy in gastric adenocarcinoma. *World J Gastroenterol* 2006; 12 (10): 1511-1520.
36. Henning GT, Schild SE, Stafford SL, Donohue JH, Burch PA, Haddock MG, et al. Results of irradiation orchemo-irradiation following resection of gastric adenocarcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 46 (3): 589-98.
37. Kosse VA. Combined treatment of gastric cancer using hypoxic radiotherapy. *Vopr Onkol* 1990; 36: 1349-53.
38. Skoropad VY, Berdov BA, Mardynski YS, Titova LN. A prospective, randomized trial of pre-operative and intraoperative radiotherapy versus surgery alone in resectable gastric cancer. *Eur J Surg Oncol* 2000; 26: 773-9.
39. Talev MI, Starinskii VV, Kovalev BN, Sidorova EA, Popova AA, Mavrodi VM, et al. Results of combined treatment of cancer of the gastric antrum and gastric body. *Vopr Onkol* 1990; 36: 1485-8.
40. Zhang Z.X., 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. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*. 1998; 42: 929-34.
41. Fiorika F, Cartei 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 (8): 729-40.