

Artykuł na zaproszenie • Invited article

Polskie Badanie nt. raka żołądka: sukces czy porażka?

Tadeusz Popiela

Polish Gastric Cancer Study Project; success or failure?

Polskie Badanie nt. raka żołądka (Polish Gastric Cancer Study – PGCS) zainicjowano w 1977 r.; prowadzone ono było w dziewięciu wiodących ośrodkach akademickich w Polsce¹. Badania nad wczesnym wykrywaniem raka żołądka i różnymi sposobami jego leczenia kontynuowano przez 30 lat. Zgromadzone przez ten czas dane i własne doświadczenia pozwalają na przedstawienie przemyśleń – zawartych w tym wystąpieniu.

Podstawowym rezultatem PGCS, co należy podkreślić, jest fakt, że prowadząc badania kliniczne przez te 3 dekady, pomimo skromnych nakładów, udało się nam znacząco poprawić wyniki leczenia raka żołądka w Polsce. Badanie zainicjowano w odpowiedzi na rosnącą częstość zachorowań na raka żołądka w naszym kraju w latach 70., co stopniowo stawało się znaczącym problemem społecznym.

Pomimo malejącej częstości zachorowań na raka żołądka, nadal obserwuje się ponad 5 tys. nowych przypadków rocznie. Dla przykładu – w 1970 r., przed wdrożeniem PGCS, zachorowalność była bardzo wysoka, osiągała 40,1 u mężczyzn i 17,2 u kobiet. W tamtym okresie, w chwili rozpoznania, stwierdzono, że 82% przypadków jest w IV stopniu zaawansowania, 74% miało przerzuty odległe, a resekcyjność wynosiła zaledwie 28%. Przed 1977 r. 5-letnie przeżycia chorych na raka żołądka w Polsce wahały się pomiędzy 5% a 7%.

Podsumowując: na początku PGCS zachorowalność na raka żołądka w Polsce była wysoka, rozpoznanie późne, a leczenie – spóźnione. Wyniki leczenia były złe. Te dane skłaniały nas do poszukiwania sposobów poprawy sytuacji.

Presidential Lecture

w trakcie IX International Gastric Cancer Congress w Seulu, w kwietniu 2011 r.

¹ J. Berner, A. Czupryna, M. Drews, M. Frączek, A. Gabryelewicz, R. Góral, H. Jaroszewicz-Heigelman, W. Jędrzychowski, D. Karcz, A. Karwowski, P. Kołodziejczyk, M. Krawczyk, J. Kulig, A. Jeziorski, W. Łaskiewicz, K. Marlicz, P. Misiuna, W. Nowak, J. Oszaeki, Z. Piotrowski, T. Popiela, Z. Puchalski, J. Stachura, J. Szczerbań, B. Szczygieł, M. Tenderenda, Z. Wajda, G. Wallner, J. Zalewski, M. Zembala i in.

W pierwszym etapie, w 1977 r., zainicjowano badanie pilotowe w I Klinice Chirurgii Ogólnej w Krakowie. Wyniki okazały się obiecujące i od 1986 r. podjęliśmy badania wieloośrodkowe, we współpracy z ośmioma placówkami w Polsce². Podstawowymi celami badania były: poprawa wczesnego rozpoznawania raka żołądka, poprawa wyników leczenia, określenie środowiskowych czynników ryzyka i przeprowadzenie badań w zakresie patologii i immunologii.

Badania miały charakter prospektywny i randomizowany; koncentrowały się na stosowaniu chemio- i chemioimmunoterapii, w tym – w trybie neoadiuwantowym. Poświęcono też szczególną uwagę rozległości usuwania węzłów chłonnych. Wypracowano skuteczny model obserwacji po leczeniu, w którym większość pacjentów pozostających w obserwacji była monitorowana przy pomocy ultrasonografii, endoskopii i badań laboratoryjnych. PGCS obejmował też badania epidemiologiczne typu *case control* i kohortowe oraz wielospecjalistyczne badania podstawowe.

Nasz Projekt dostarczył wyczerpujących danych na temat zachorowań na raka żołądka w Polsce i został uznany za wiarygodne źródło informacji przez władze państwowe.

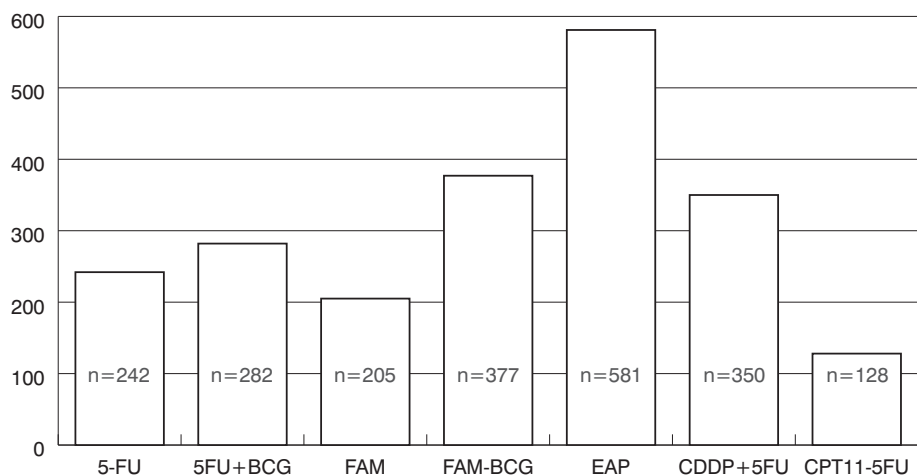
W celu poprawy wczesnej wykrywalności raka żołądka w naszym kraju wykonano tzw. „Polski eksperyment”. Zbadano 96 tys. osób w celu określenia najbardziej efektywnego sposobu wczesnego wykrywania.

Badanych podzielono na: grupę I z objawami G1, poddanych endoskopii jako pierwszemu badaniu; grupę II badanych rutynowo w pracowni endoskopowej i grupę III – z ogólnej populacji poddanej endoskopowemu badaniu przesiewowemu (Tab. I). Model nr 1 (grupa I) był najskuteczniejszy we wczesnym rozpoznaniu raka żołądka w Polsce i prawdopodobnie w wielu krajach europejskich. W oparciu o te zachęcające obserwacje opracowano model skuteczniejszego rozpoznawania wczesnych stadiów choroby. Stwierdzono, że bada-

² Kraków, Warszawa, Lublin, Szczecin, Łódź, Białystok, Poznań, Gdańsk

Tab. I. „Polski eksperyment” (1978-1995) wczesnego wykrywania raka żołądka.
Określenie grup i wskaźnika wczesnego wykrywania raka żołądka (EGC) (n = 96 883)

Charakterystyka grupy	populacja	wskaźnik EGC
1. Pacjenci z objawami GI poddani endoskopii jako pierwszemu badaniu diagnostycznemu	n=16 864	24,2 %
2. Pacjenci badani rutynowo w pracowni endoskopowej	n=78 704	7,3 %
3. Grupa z populacji ogólnej	n= 1 315	1 EGC/2AGC



Ryc. 1. Liczba pacjentów otrzymujących chemo- lub chemoimmunoterapię w trybie adiuwantowym lub paliatywnym

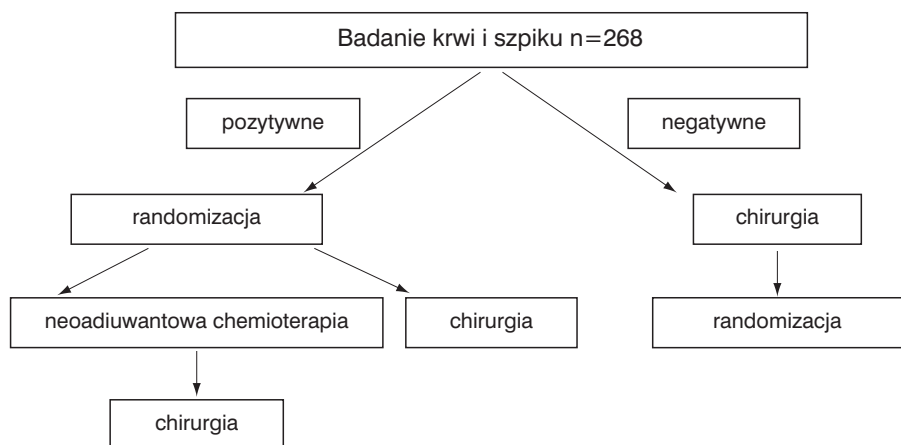
nie endoskopowe, wykonywane u wszystkich osób z jakimkolwiek objawami ze strony przewodu pokarmowego, poprawiło wczesne wykrywanie o 24%.

Powstało pytanie, jak stosować ten model rutynowo na szeroką skalę? Należy podkreślić, że ww. wyniki zostały przedstawione podczas I International Gastric Cancer Congress w Kyoto w 1995 r. i otrzymały nagrodę za najlepsze wystąpienie.

Kliniczna część PGCS dotyczyła niemal 5 tysięcy pacjentów z rozpoznaniem raka żołądka, operowanych w latach 1977-1999. Początkowo, podczas badania pilotowego, stosowano chemioterapię jednolekową. Była to nowość, ponieważ chemioterapia raka żołądka miała

wówczas niewielu zwolenników. W późniejszym okresie stosowano bardziej agresywne leczenie systemowe. Następnie wprowadzono limfadenektomię D2 i zaczęto stosować ją rutynowo. Z czasem, u pacjentów z potwierdzonym mikrorozsiewem wprowadzono limfadenektomię doszczętniejszą niż D2 i chemioterapię neoadiuwantową.

Ogółem 2171 chorych otrzymało chemo- lub chemoimmunoterapię w leczeniu uzupełniającym lub paliatywnym (Ryc. 1). Ostatnio szczególną rolę przypisuje się stosowaniu chemioterapii neoadiuwantowej u chorych z potwierdzonym mikrorozsiewem. W badaniu z lat 2001-2005 u 268 chorych na raka żołądka uzyskano bardzo zachęcające wyniki (Ryc. 2).



Ryc. 2. Protokół chemioterapii neoadiuwantowej u chorych z wykrytymi komórkami rakowymi we krwi lub szpiku

Podczas trwania PGCS poprawiono resekcyjność raka żołądka z 28% do 83%, a odsetek całkowitych resekcji z 4% do 60%. Zwiększono średnią liczbę usuwanych węzłów chłonnych z 17 do 30. Te dane skłoniły nas do zalecenia stosowania bardziej agresywnego leczenia chirurgicznego i leczenia skojarzonego w polskich ośrodkach³.

Retrospektywna analiza prospektywnie zbieranych 2392 przypadków, poddanych resekcji żołądka, w pierwszej fazie nie wykazała poprawy przeżyć przy rozszerzonej lub superrozszerzonej limfadenektomii. Natomiast analiza szczegółowa wykazała, że przeżycia w grupie chorych z pozytywnymi węzłami chłonnymi, poddanych rozszerzonej limfadenektomii, były dłuższe. Ponieważ stan węzłów nie był dokładnie znany śródoperacyjnie, zaczęto stosować limfadenektomię D2 lub bardziej rozległą rutynowo w późniejszej fazie PGCS. Stwierdzono lepsze przeżycia również u chorych na wczesnego raka żołądka po limfadenektomii D2, niż po wycięciu węzłów D1.

W kolejnym etapie Projektu w 2000 r. rozpoczęto randomizowane badanie kliniczne, porównujące limfadenektomię D2 vs D2+. Wyniki zostały przedstawione w 2007 r. Nie udało się wykazać różnicy w zależności od rozległości usuwania węzłów chłonnych. Nie było znaczących różnic ani w zakresie odsetków zgonów ani powikłań, pomiędzy limfadenektomią D2 i poszerzoną D2 (D2+). Wstępne, nieopublikowane dane z tego badania nie potwierdzają korzyści odnoszonych z limfadenektomii rozszerzonej (D2+).

Pięcioletnie przeżycia po resekcji, w zależności od stopnia zaawansowania raka żołądka, były następujące: 85% dla stadium IA, 78% – dla IB, 54% – dla II, 46% – dla IIIA, 24% – dla IIIB i 21% – dla IV. Podstawowym rezultatem naszych wysiłków jest stopniowy wzrost wskaźnika przeżycia naszych pacjentów z 7% w 1977 r. do 43% obecnie, głównie dzięki wcześniejszemu rozpoznaniu, wprowadzeniu agresywnego leczenia chirurgicznego i leczenia skojarzonego, z leczeniem adiuwantowym i neoadiuwantowym.

Wyniki naszych badań, zarówno klinicznych, jak i podstawowych, opublikowano w czasopismach o zasięgu międzynarodowym. Nagrodzone zostały wystąpienia zjazdowe podczas: Kyoto Congress, VII International Gastric Cancer Congress w Sao Paulo w 2007 r. i 2008 r. oraz podczas European Surgical Society Meeting w Neapolu. Uzyskaliśmy wysoką ocenę International Gastric Cancer Association, a w konsekwencji – przywilej zorganizowania VIII Kongresu w Krakowie. Pomimo kryzysu

³ „Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych u dorosłych” pod. red. M. Krzakowskiego – Polska Unia Onkologii, Warszawa 2003; „Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych” pod. red. M. Krzakowskiego – *Onkologia w Praktyce Klinicznej* 2007; 3 (supl C): 1-466.

ekonomicznego Kongres zakończył się sukcesem, w opinii zarówno kolegów chirurgów, jak i innych zaproszonych gości.

W podsumowaniu – wypracowaliśmy skuteczny algorytm wczesnego wykrywania raka żołądka i zwiększyliśmy odsetek raków wcześniej rozpoznanych i resekcyjnych. Proponowany protokół leczenia chirurgicznego i skojarzonego był również skuteczny i pozwolił na poprawę przeżyć pacjentów. Nasze niepowodzenia to: niewystarczające upowszechnienie algorytmu, niewystarczająca zgłaszalność i wciąż niezadowolające wyniki leczenia.

Prof. dr hab. n. med. Tadeusz Popiela

President

International Gastric Cancer Association

Uniwersytet Jagielloński

Kraków, Poland

e-mail: mspopiel@cyf-kr.edu.pl

Piśmiennictwo

1. Popiela T, Kulig J, Berner J i wsp. The prospective multicenter trial of gastric cancer. *Langenbecks Arch Chir* 1998; 115: 710-6.
2. Popiela T, Kulig J, Kołodziejczyk P and Polish Gastric Cancer Study Group. Twenty-year experience with multimodal treatment of gastric cancer patients in Poland. [artykuł w języku niemieckim] *Zentralbl Chir* 2001; 26: 763-71.
3. Czopek J, Białas M, Rudzki Z i wsp. The relationship between gastric cancer cells circulating in the blood and microsatellite instability positive gastric carcinomas. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16: 128-36.
4. Popiela T, Kulig J, Kołodziejczyk P i wsp. Long-term results of surgery for early gastric cancer. *Br J Surg* 2002; 89: 1035-42.
5. Popiela T, Kulig J, Kołodziejczyk P i wsp. Changing patterns of gastric carcinoma over the past two decades in a single institution: clinicopathological findings in 1557 patients. *Scand J Gastroenterol* 2002; 37: 561-7.
6. Popiela T, Kulig J, Czupryna A i wsp. Efficiency of adjuvant immunotherapy following curative resection in patients with locally advanced gastric cancer. *Gastric Cancer* 2004; 7: 240-5.
7. Kołodziejczyk P, Kulig J, Popiela T i wsp. Polish Gastric Cancer Study Group. Outcome of gastric cancer surgery in elderly patients. *Hepatogastroenterology* 2005; 52: 1911-5.
8. Popiela T, Kulig J, Kołodziejczyk P i wsp. Three decades of the Polish Gastric Cancer Study; A special reference to preliminary results from the clinical trial on extender lymphadenectomy. *Pol J Surg* 2006; 4: 345-64.
9. Kulig J, Popiela T, Kołodziejczyk P i wsp. on behalf of the Polish Gastric Cancer Study Group. Standard D2 versus extended D2 (D2+) lymphadenectomy for gastric cancer: an interim safety analysis of a multicenter, randomized, clinical trial. *Am J Surg* 2007; 193: 10-5.
10. Pituch-Noworolska A, Kołodziejczyk P, Kulig J i wsp. Circulating tumour cells and survival of patients with gastric cancer. *Anticancer Res* 2007; 27: 635-40.
11. Kołodziejczyk P, Pituch-Noworolska A, Drabik G i wsp. The effects of preoperative chemotherapy on isolated tumour cells in the blood and bone marrow of gastric cancer patients. *Br J Cancer* 2007; 97: 589-92.
12. Kulig J, Popiela T, Kołodziejczyk P i wsp. on behalf of the Polish Gastric Cancer Study Group: Clinicopathological profile and long-term outcome in young adults with gastric cancer: multicenter evaluation of 214 patients. *Langenbecks Arch Surg* 2008; 393: 37-43.

Przyjęto do druku: 25 maja 2011 r.