

Tolerancja oraz skuteczność uzupełniającej chemioradioterapii w raku żołądka – doniesienie wstępne

Sebastian Ochenduszko, Monika Chłosta, Janusz Pawłega

Wstęp. Niezadowalające wyniki wyłącznego leczenia chirurgicznego raka żołądka sprawiają, iż leczenie uzupełniające w tym nowotworze jest koniecznością. Na podstawie wyników amerykańskiego badania SWOG 9008/INT 0116 skojarzona pooperacyjna chemioradioterapia stała się obecnie standardem postępowania w wielu ośrodkach. Poddaliśmy retrospektywnej ocenie tolerancję oraz skuteczność uzupełniającej chemioradioterapii po leczeniu chirurgicznym raka żołądka w materiale własnym kliniki.

Materiał i metody. W okresie od listopada 2002 r. do kwietnia 2007 r. u 31 chorych po radykalnym leczeniu operacyjnym raka żołądka zastosowano uzupełniającą chemioradioterapię. Do leczenia uzupełniającego kwalifikowano chorych w stopniu zaawansowania II–IV bez przerzutów odległych, przy czym 32,3% chorych miało raka w stopniu IV. Mężczyźni: 21, średni wiek: 61 lat. Najczęstszym umiejscowieniem guza był trzon żołądka, histologicznie dominował gruczolakorak, a według Laurena typ jelitowy nacieku. Ponad połowa raków była nisko zróżnicowana. Chemioradioterapię rozpoczynano średnio 4 tygodnie po leczeniu operacyjnym. 28 dni po pierwszym 5-dniowym cyklu chemioterapii LF (5-fluorouracyl [5FU] 425 mg/m²/d oraz leukoworyna [LV] 20 mg/m²/d) rozpoczynano radioterapię. Chemioterapię w zredukowanych dawkach (5FU 400 mg/m²/d; LV 20 mg/m²/d) kontynuowano przez pierwsze 4 oraz ostatnie 3 dni radioterapii. 28 dni po zakończeniu napromieniania podawano dwa 5-dniowe cykle chemioterapii według schematu LF w odstępie 28-dniowym (5FU 425 mg/m²/d; LV 20 mg/m²/d). Napromienianie podawano w 25 frakcjach do dawki całkowitej 4500 cGy.

Wyniki. Pełny cykl leczenia ukończyło 17 pacjentów (54,8%). Głównymi przyczynami przerwania chemioradioterapii były: toksyczność leczenia (16,1%), nawrót choroby (12,9%) oraz zgonu (6,5%). Objawy toksyczne znacznego stopnia obserwowano u 48,4% chorych (n=15): hematologiczne st. 3/4 – 16,1%, zapalenie śluzówki przewodu pokarmowego st. 3/4 – 19,4%, ból brzucha st. 3 – 9,7%, zmęczenie st. 3 – 6,5%. Gorączka neutropeniczna wystąpiła u 2 pacjentów (6,5%), nudności i wymioty w stopniu 2 – u czterech (12,9%). Jeden chory zmarł z powodu powikłań toksycznych (3,2%). Przeżycia 1-roczone w całej grupie 31 chorych wyniosły 61%, 3-letnie – 25%. W grupie 17 chorych, którzy otrzymali pełny cykl chemioradioterapii, przeżycia te wynoszą odpowiednio 82% i 37%.

Wnioski. Uzupełniająca chemioradioterapia po radykalnym leczeniu operacyjnym raka żołądka związana jest ze znaczną toksycznością leczenia. Niewiele ponad połowę pacjentów jest w stanie ukończyć całe zaplanowane leczenie. Przeżycia chorych, którzy ukończyli pełny cykl chemioradioterapii, są wyższe.

The efficacy and tolerance of adjuvant chemoradiotherapy in gastric cancer – a preliminary report

Background. Unsatisfactory results of sole surgical treatment in gastric cancer render the administration of some form of adjuvant therapy practically obligatory. Basing upon the results of the American trial SWOG 9008/INT 0116 evaluating combined postoperative chemoradiotherapy in gastric cancer, this regimen has become the standard of treatment in many oncological centers. We decided to retrospectively evaluate the tolerance and efficacy of adjuvant chemoradiotherapy after surgery in patients treated at our clinic.

Material and methods. Between November 2002 and April 2007, 31 gastric cancer patients treated radically with surgery were administered adjuvant chemoradiotherapy. Patients were qualified to receive adjuvant treatment if they had stage II–IV disease and no distant metastases; 32.3% of patients had stage IV disease. Gender: men – 21, median age: 61 years. The tumor was predominantly located in the gastric corpus, histologically adenocarcinomas dominated, and according to Lauren class. intestinal-type tumor was observed most frequently. More than a half of the carcinomas were poorly differentiated. Chemoradiotherapy was commenced 4 weeks after surgery. 28 days after the first five-day cycle

of chemotherapy LF (5-fluorouracil [5-FU] 425 mg/m²/d and leucovorin [LV] 20 mg/m²/d) radiotherapy was started. Reduced dose chemotherapy (5FU 400 mg/m²/d; LV 20 mg/m²/d) was continued during the first 4 and the last 3 days of the radiotherapy. 28 days after the end of radiation another two five-day cycles of chemotherapy LF were administered one month apart (5FU 425 mg/m²/d; LV 20 mg/m²/d). 4500 cGy of radiation was delivered in 25 fractions.

Results. 17 (54.8%) patients completed treatment as planned. The main reasons for treatment discontinuation were: toxicity (16.1%), disease relapse (12.9%) and death (6.5%). Serious toxic effects were observed in 48.4% of patients (n=21): hematological toxicity grade 3/4 – 16.1%, mucositis grade 3/4 – 19.4%, abdominal pain grade 3 – 9.7%, fatigue grade 3 – 6.5%. Neutropenic fever occurred in 2 patients (6.5%), nausea and vomiting grade 2 – in 4 patients (12.9%). One patient died due to toxicity (3.2%). The 1-year survival rate in the entire group of 31 patients was 61%, and the 3-year survival rate – 25%. In the group of 17 patients who completed the entire planned treatment these rates were 82% and 37%, respectively.

Conclusions. Adjuvant chemoradiotherapy after radical surgery of gastric cancer is characterized by serious toxicity. Only half of the patients are able to complete the entire planned treatment. The survival rates in patients, who have completed the treatment as planned, are higher.

Słowa kluczowe: rak żołądka, chemioradioterapia, toksyczność, skuteczność

Key words: gastric cancer, chemoradiotherapy, toxicity, efficacy

Rak żołądka stanowi nadal znaczący problem na całym świecie. Obecnie każdego roku jest rozpoznawane około 1.400.000 nowych zachorowań na raka żołądka, a 1.100.000 chorych umiera co roku z powodu tego nowotworu [1]. W ostatnich dziesięcioleciach obserwowana jest zmniejszona zachorowalność na raka trzonu i distalnej części żołądka, przy równoczesnym wzroście częstości zachorowań na gruczolakoraka części wpustowej żołądka oraz połączenia żołądkowo-przełykowego.

Sposób leczenia raka żołądka jest związany ze stopniem zaawansowania nowotworu. W populacjach zachodnich, z powodu miejscowego zaawansowania nowotworu w momencie rozpoznania, wyłączone leczenie chirurgiczne raka żołądka pozwala na długoletnie przeżycia jedynie u 20-30% chorych, a około 60% pacjentów z nowotworem naciekającym surowicówkę i/lub zajmującym węzły chłonne będzie miało nawrót choroby po operacji [2-5]. Z tego powodu leczenie uzupełniające w tej chorobie stało się koniecznością.

Pozytywne wyniki amerykańskiego badania SWOG 9008/INT 0116 [4] sprawiły, iż obecnie skojarzona pooperacyjna chemioradioterapia jest standardem postępowania w wielu ośrodkach.

Celem pracy jest ocena tolerancji oraz skuteczności uzupełniającej chemioradioterapii po chirurgicznym leczeniu raka żołądka w materiale Kliniki Onkologii Szpitala Uniwersyteckiego (SU) w Krakowie.

Material

W okresie od listopada 2002 r. do kwietnia 2007 r. 31 chorych po radykalnym leczeniu operacyjnym raka żołądka zostało poddanych uzupełniającej chemioradioterapii. Szczegółową charakterystykę chorych przedstawia Tabela I. Mężczyźni stanowili 67,7% badanej populacji, a średnia wieku wyniosła 61 lat. Do leczenia kwalifikowano chorych w stopniu zaawansowania choroby od II do IV (ustalonym na podstawie pooperacyjnego badania histopatologicznego). Znaczna część pacjentów miała raka w stopniu zaawansowania IV (32,3%), przy czym żaden pacjent w momencie rozpoczęcia leczenia nie miał stwierdzonych przerzutów odległych (M0). Najczęstszym umiejscowieniem guza był trzon żołądka (48,4%). Dominującym typem histologicznym był gruczolakorak (87,1%), a większość nowo-

Tab. I. Charakterystyka pacjentów

	Liczba	%
Mężczyźni	21/31	67,7
Kobiety	10/31	32,3
Średni wiek (w momencie rozpoczęcia leczenia)	61 lat	
Stopień zaawansowania:		
II	5/31	16,0
IIIA	10/31	32,3
IIIB	6/31	19,4
IV (M0)	10/31	32,3
Umiejscowienie guza w żołądku:		
wpust	10/31	32,3
trzon	15/31	48,4
odźwiernik	4/31	12,9
naciek całego żołądka	2/31	6,4
Histologia:		
adenocarcinoma	21/31	87,1
inne	4/31	12,9
Typ raka według Laurena:		
rozlany	8/24	33,3
jelitowy	11/24	45,8
mieszany	5/24	20,9
brak danych	7/31	22,6
Stopień złośliwości raka:		
G1	0/27	0,0
G1/2	1/27	3,7
G2	6/27	22,2
G2/3	3/27	11,1
G3	16/27	59,3
G4	1/27	3,7
brak danych	4/31	12,9

tworów była słabo zróżnicowana. Z dostępnych danych wynikało, iż najczęstszym typem raka według Laurena był typ jelitowy (45,8%).

Chorzy byli operowani w czterech ośrodkach chirurgicznych, przy czym znaczna większość pacjentów została poddana operacji w Szpitalu Uniwersyteckim w Krakowie. Jak wynika z Tabeli II, u 61,3% chorych wykonano gastrektomię, u pozost-

stałych częściową resekcją żołądka. Najczęściej wykonywano limfadenektomię D1 (48,4%), następnie limfadenektomię tzw. „ponad-D1” (35,5%; usunięcie tylko niektórych stacji węzłów chłonnych N2). Jednakże należy zwrócić uwagę, iż u większości pacjentów wykonano nieadekwatną limfadenektomię, usuwając mniej niż 15 węzłów chłonnych.

Tab. II. Charakterystyka zabiegów chirurgicznych

	Liczba	%
Rodzaj zabiegu chirurgicznego:		
Gastrektomia	19/31	61,3
Resekcja	12/31	38,7
proksymalna	7/31	22,6
dystalna	5/31	16,1
Zakres limfangiektomii:		
D0	2/31	6,5
D1	15/31	48,4
„ponad-D1”	11/31	35,5
D2	2/31	6,5
brak danych	1/31	3,1
Liczba węzłów chłonnych usunięta:		
> 15	14/31	45,2
< 15	17/31	54,8

Metodyka

Średnio 4 tygodnie po operacji pacjenci rozpoczynali uzupełniającą chemioterapię. Radioterapię rozpoczynano 28 dni po pierwszym 5-dniowym cyklu chemioterapii LF (5-fluorouracyl (5FU) 425 mg/m²/d i leukoworyna (LV) 20 mg/m²/d). Chemioterapię w zredukowanych dawkach (5FU 400 mg/m²/d; LV 20 mg/m²/d) kontynuowano przez pierwsze 4 oraz ostatnie 3 dni radioterapii. 28 dni po zakończeniu napromieniania podawano jeszcze dwa 5-dniowe cykle chemioterapii według schematu LF w odstępie 28-dniowym (5FU 425 mg/m²/d; LV 20 mg/m²/d).

U większości chorych napromienianie przeprowadzone było w oparciu o system planowania 3D na podstawie tomografii komputerowej wykonanej w pozycji terapeutycznej. Obszar napromieniania obejmował łożę żołądka oraz regionalne węzły chłonne. Stosowano technikę pięciopółową z osłonami indywidualnymi na narządy krytyczne (nerki, wątroba). Napromienianie przeprowadzane było fotonami o energii 10 MV pięć razy w tygodniu. Dawka całkowita wynosiła 45 Gy w 25 frakcjach; dawka frakcyjna 1,8 Gy.

Wyniki

Tolerancję leczenia obrazuje Tabela III. Pełny cykl leczenia, tzn. 5 cykli chemioterapii oraz 45 Gy napromieniania ukończyło 17 pacjentów (54,8%). 8 pacjentów otrzymało całą zaplanowaną dawkę napromieniania, równą 45 Gy, jednakże nie zostało im podanych pełnych 5 cykli chemioterapii. U 6 pacjentów nie ukończono zarówno chemio-, jak i radioterapii. Czterech pacjentów (12,9%) nie ukończyło pełnego leczenia z powodu nawrotu choroby w trakcie chemioradioterapii (nawrót miejscowy u jednego pacjenta, u trzech – rozsiew choroby). W trakcie leczenia zmarło 2 (6,5%) pacjentów; 1 z powodu wyniszczenia, drugi z powodu niewydolności krążenia na początku tera-

pii. U 5 pacjentów (16,1%) musiano zakończyć leczenie przedwcześnie z powodu objawów toksycznych terapii. 1 pacjent nie zgłosił się do kontynuowania rozpoczętego leczenia, u kolejnego pacjenta leczenie wstrzymano z powodu podejrzenia rozsiewu choroby.

Tab. III. Tolerancja leczenia

	Liczba pacjentów	%
Liczba pacjentów, którzy ukończyli całe zaplanowane leczenie	17/31	54,8
Przyczyny przerwania leczenia:		
odmowa pacjenta	1/31	3,2
objawy toksyczne leczenia	5/31	16,1
nawrót choroby	4/31	12,9
zgon	2/31	6,5
inne	2/31	6,5

Toksyczność leczenia przedstawia Tabela IV. Objawy toksyczne o znacznym nasileniu wystąpiły u 48,4% chorych. Najczęściej obserwowanymi objawami w stopniu 3/4 były zaburzenia wynikające z zapalenia błony śluzowej przewodu pokarmowego (19,4%). Nieco rzadziej obserwowano toksyczność hematologiczną w st. 3/4 (16,1%). Gorączka neutropeniczna wystąpiła u 2 pacjentów (6,5%). Nie obserwowano nudności i wymiotów w stopniu 3/4; nudności i wymioty o maksymalnym natężeniu w stopniu 2 wystąpiły u 4 pacjentów (12,9%). U kilku chorych obserwowano znacznego stopnia ból brzucha oraz zmęczenie.

Tab. IV. Objawy toksyczne pooperacyjnej chemioradioterapii

Charakter toksyczności	Liczba pacjentów	%
Ogółem	15/31	48,4
Toksyczność hematologiczna (anemia, leukopenia, trombocytopenia) st. 3/4	5/31	16,1
Gorączka neutropeniczna	2/31	6,5
Zapalenie śluzówki przewodu pokarmowego st. 3/4	6/31	19,4
Nudności, wymioty st. 2	4/31	12,9
Ból brzucha st. 3	3/31	9,7
Zmęczenie st. 3	2/31	6,5
Zgon z powodu toksyczności leczenia	1/31	3,2

Przeżycia 1-roczone w całej grupie 31 pacjentów wyniosły 61%, a 3-letnie – 25%. Natomiast w grupie 17 chorych, którzy otrzymali pełny cykl chemioradioterapii, przeżycia te wyniosły odpowiednio 82% i 37%.

W stosunku do całej analizowanej grupy chorych, którzy ukończyli pełny cykl leczenia uzupełniającego,

byli młodszy, mieli mniej zaawansowany nowotwór oraz częściej typ jelitowy raka (Tab. V).

Tab. V. Charakterystyka pacjentów, którzy ukończyli całe zaplanowane leczenie (n=17)

	Liczba pacjentów	%
Mężczyźni	11/17	64,7
Średni wiek (w momencie rozpoczęcia leczenia)	56 lat	
Stopień zaawansowania raka:		
II	4/17	23,5
IIIA	6/17	35,3
IIIB	3/17	17,7
IV (M0)	4/17	23,5
Umiejscowienie nowotworu:		
wpust	6/17	35,3
trzon	7/17	41,2
odźwiernik	3/17	17,6
cały żołądek	1/17	5,9
Typ raka według Laurena:		
rozlany	3/13	23,1
jelitowy	8/13	61,5
mieszany	2/13	15,4
brak danych	4/17	23,5
Objawy toksyczne leczenia:		
trombocytopenia st. 3/4	4/17	23,5
zapalenie śluzówki przewodu pokarmowego st. 3/4	2/17	11,8
ból brzucha	2/17	11,8

Dyskusja

Badanie SWOG 9008/INT 0116 [4] wykazało, iż zastosowanie pooperacyjnej chemioradioterapii w raku żołądka znacznie zmniejsza ryzyko nawrotu choroby oraz poprawia przeżycia chorych. Jednakże postępowanie to jest związane ze znaczną toksycznością; z 281 pacjentów zakwalifikowanych do pooperacyjnej chemioradioterapii, pełny zaplanowany protokół leczenia ukończyło jedynie 181 pacjentów (64%). Odsetek ten w naszym, znacznie mniejszym badaniu plasuje się na niższym poziomie i wynosi 54,8%. Podobnie jak w badaniu SWOG 9008/INT 0116, najczęstszym powodem nieukończenia leczenia była toksyczność skojarzonej chemioradioterapii. Inne przyczyny to nawrót choroby w trakcie terapii, odmowa pacjenta oraz zgony. Należy zwrócić uwagę na fakt, iż w naszym badaniu u 13% pacjentów zaobserwowano nawrót choroby w trakcie uzupełniającej chemioradioterapii; u 1 pacjenta wystąpił nawrót miejscowy, u 3 rozsiew choroby nowotworowej. Wydaje się, iż aby nie narażać pacjentów na leczenie o dużym stopniu toksyczności, niezbędne jest dokładne określenie zaawansowania choroby przed rozpoczęciem leczenia uzupełniającego.

Na wyniki leczenia raka żołądka niezaprzeczalny wpływ ma radykalność zabiegu chirurgicznego. W Japonii, gdzie zachorowalność na raka żołądka jest bardzo wysoka, standardowym postępowaniem chirurgicznym jest przeprowadzenie limfadenektomii D2. W krajach zachodnich dotychczas nie udało się wykazać przewagi limfadenektomii D2 nad D1. W dwóch dużych randomizowanych badaniach, Dutch Gastric Cancer Trial (DGCT) [6,7] oraz British Medical Research Council Gastric Cancer Surgical Trial (MRC) [8], nie wykazano korzyści w przeżyciach u pacjentów, u których wykonano limfadenektomię D2, przy zwiększonej pooperacyjnej śmiertelności. Zalecanym powszechnie postępowaniem chirurgicznym w raku żołądka jest limfadenektomia „ponad-D1” [9], a śledziona i trzustka powinny być usuwane tylko w przypadku bezpośredniego nacieku tych narządów przez nowotwór. Niestety, aż u połowy pacjentów w naszym badaniu wykonano jedynie limfadenektomię D1, limfadenektomię „ponad-D1” wykonano u 35,5% pacjentów. Również większość pacjentów miała usuniętą suboptymalną liczbę regionalnych węzłów chłonnych (<15). Obserwowany w badaniu wysoki odsetek nawrotu choroby w trakcie leczenia może być tego wynikiem.

Przeżycia 3-letnie obserwowane w całej grupie pacjentów w naszym badaniu, równe 25%, są znacznie niższe, aniżeli przeżycia 3-letnie pacjentów z badania SWOG 9008/INT 0116 (50%). Kilka czynników wpłynęło na ten wynik. Wydaje się, iż pacjenci w naszym badaniu wyjściowo charakteryzowali się gorszym rokowaniem, związanym ze stopniem zaawansowania choroby. Aż 84% pacjentów (n=26) w naszym badaniu miało guza w stopniu zaawansowania T3 lub T4; w badaniu amerykańskim odsetek ten wynosił 68%. Odsetek pacjentów z zajęтыми ≥4 węzłami chłonnymi wyniósł w naszym badaniu 64,5% (n=20), w badaniu SWOG 9008/INT 0116 – 43%. Również częściej obserwowaliśmy raki żołądka umiejscowione we wpuście, które charakteryzują się gorszym rokowaniem (32,3% vs 21%, odpowiednio) [10]. Przede wszystkim jednak, w naszym badaniu w stosunku do badania SWOG 9008/INT 0116 obserwowano znacznie mniejszy odsetek pacjentów, którzy ukończyli cały zaplanowany protokół terapeutyczny. Jednocześnie wiadomo, że w tej właśnie grupie chorych przeżycia 1-roczone i 3-letnie są znacznie wyższe aniżeli w całej populacji pacjentów. Należy zwrócić uwagę na fakt, iż w porównaniu do całej populacji badania, pacjenci, którzy ukończyli pełne zaplanowane leczenie, byli młodszy (średni wiek 56 lat vs 61 lat), rzadziej obserwowano u nich raki w stopniu IV (23,5% vs 32,3%) oraz częściej występował u nich typ jelitowy raka według Laurena (61,5% vs 45,8%). Wszystkie te czynniki wpłynęły na lepszą tolerancję leczenia (odsetek objawów toksycznych: 23,5% vs 48,4%), możliwość podania pełnego zaplanowanego protokołu terapeutycznego, a w konsekwencji wyraża się to w lepszych przeżyciach obserwowanych w tej grupie chorych.

Zła tolerancja pooperacyjnej chemioradioterapii jest niewątpliwie związana z częściową bądź totalną resekcją żołądka, jakiej poddawani są chorzy. Pojawia się coraz

więcej doniesień o korzyściach i mniejszej toksyczności chemioterapii neo-adiuwantowej, a więc przed leczeniem operacyjnym. W badaniu MAGIC [5] wykazano, iż 90,7% pacjentów zakończyło wszystkie 3 cykle chemioterapii przedoperacyjnej ECF (epirubicyna-cisplatyna-5-fluorouracyl), zaś 3 cykle chemioterapii pooperacyjnej ECF ukończyło jedynie 75,9% pacjentów. Należy również zauważyć, iż jedynie 65,5% pacjentów poddanych operacji w ogóle rozpoczęło chemioterapię pooperacyjną. Podobne wyniki uzyskano w badaniu SAKK 43/99 [11] oraz FNLCC-ACCORD [12]. W badaniu GASTRO-TAX1 [13] zastosowanie chemioterapii przedoperacyjnej (docetaksel-cisplatyna-leukoworyna-5-FU) w lokalnie zaawansowanym raku żołądka umożliwiło wykonanie resekcji R0 u 87% pacjentów, a całkowitą odpowiedź patologiczną uzyskano u 17% chorych.

Biorąc pod uwagę wyniki nowych badań wydaje się, iż chemioterapia okołoperacyjna będzie miała coraz większe zastosowanie w leczeniu raka żołądka.

Wnioski

1. Postęp w leczeniu wczesnego raka żołądka może być związany z leczeniem uzupełniającym.
2. Pooperacyjna chemioradioterapia wiąże się ze znaczną toksycznością leczenia.

Lek. med. Sebastian Ochendusko
Klinika Onkologii, Szpital Uniwersytecki w Krakowie
ul. Śniadeckich 10, 31-501 Kraków
e-mail: oche@poczta.onet.pl

Piśmiennictwo

1. Kamangar F, Dores GM, Anderson WF. Patterns of cancer incidence, mortality, and prevalence across five continents: defining priorities to reduce cancer disparities in different geographic regions or the world. *J Clin Oncol* 2006; 24: 2137-50.
2. Gunderson LL, Sosin H. Adenocarcinoma of the stomach: areas of failure in a re-operation series (second or symptomatic look) clinicopathologic correlation and implications for adjuvant therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1982; 8: 1-11.
3. Landry J, Tepper JE, Wood WC i wsp. Patterns of failure following curative resection of gastric carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990; 19: 1357-62.
4. Macdonald JS, Smalley SR, Benedetti J i wsp. Chemioradioterapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. *N Eng J Med* 2001; 345: 725-30.
5. Cunningham D, Allum WH, Stenning SP i wsp. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Eng J Med* 2006; 355: 11-20.
6. Hartgrink HH, van de Velde CJH, Putter H i wsp. Extended lymph node dissection for gastric cancer: Who may benefit? Final results of the randomised Dutch Gastric Cancer Group trial. *J Clin Oncol* 2004; 22: 2069-77.
7. Bonenkamp JJ, Songun I, Hermans J i wsp. Randomised comparison of morbidity after D1 and D2 dissection for gastric cancer in 996 Dutch patients. *Lancet* 1995; 345: 745-8.
8. Cuschieri A, Weeden S, Fielding J i wsp. Patient survival after D1 and D2 resections for gastric cancer: long-term results of the MRC randomized surgical trial. *Br J Cancer* 1999; 79: 1522-30.
9. van de Velde CJH, Peeters KCMJ. The gastric cancer treatment controversy. *J Clin Oncol* 2003; 21: 2234-6.
10. van Krieken JH, Sasako M, van de vele CJ. Gastric cancer. W: Gospodarowicz MK, Henson DE, Hutter RVP, O'Sullivan B, Sobin LH, Wittekind C, eds. *Prognostic Factors in Cancer*. New York: Wiley-Liss. 2001; 251-65.
11. Phase III Randomized Study of Preoperative Versus Postoperative Chemotherapy With Docetaxel, Cisplatin, and Fluorouracil in Patients With Locally Advanced Operable Gastric Carcinoma. <http://www.nci.nih.gov/search/View-ClinicalTrials.aspx?cdrid=67658&version=HealthProfessional&protocolsearchid=1145216>.
12. Boige V, Pignon J, Saint-Aubert B, i wsp. Final results of a randomized trial comparing preoperative 5-fluorouracil (F)/cisplatin (P) to surgery alone in adenocarcinoma of stomach and lower esophagus (ASLE): FNLCC ACCORD07-FFCD 9703 trial. *Proc Am Soc Clin Oncol Jun 1-5 2007*: 4510.
13. Lorenzen S, Weigert N, Heinemann V i wsp. Docetaxel, cisplatin and leucovorin/fluorouracil in first-line advanced gastric cancer and adenocarcinoma of the esophagogastric junction: Results of the phase II GASTRO-TAX-1 trial. *Proc Am Soc Clin Oncol Jun 1-5 2007*: 4561.

Otrzymano: 18 grudnia 2007 r.

Przyjęto do druku: 20 lutego 2008 r.