

# Optymalizacja wyników leczenia chorych na miejscowo zaawansowanego raka gruczołowego połączenia przełykowo-żołądkowego

*Lawrence Kleinberg, MD*

Semin Radiat Oncol 2013, 23: 38-50.

**Dr Kleinberg,**  
Department of Radiation Oncology  
and Molecular Radiation Sciences,  
The Sidney Kimmel Comprehensive  
Cancer Center,  
Johns Hopkins University,  
Baltimore, MD, Stany Zjednoczone.

**Adres do korespondencji:**  
Lawrence Kleinberg, MD,  
Department of Radiation Oncology,  
Molecular Radiation Sciences,  
Johns Hopkins University,  
401 North Broadway, Suite 1440,  
Baltimore, MD 21231,  
Stany Zjednoczone;  
e-mail: Kleinla@ihmi.edu

W ostatnich kilkudziesięciu latach zapadalność na raka gruczołowego dalszego odcinka przełyku oraz połączenia przełykowo-żołądkowego gwałtownie zwiększyła się wśród mieszkańców krajów zachodnich. Dawniej strategię leczenia chorych na raka gruczołowego i raka płaskonabłonkowego były podobne, nie uzależniano ich od umiejscowienia nowotworu ani jego utkania histologicznego. Obecnie jednak coraz bardziej dąży się do optymalizacji strategii terapeutycznych dla chorych na raka gruczołowego w zależności od jego umiejscowienia w przełyku, by poprawić wyniki leczenia. Siewert dostrzegł potrzebę opracowania klasyfikacji nowotworów na podstawie ich położenia anatomicznego, zaproponował też schemat podziału nowotworów dalszego odcinka przełyku i połączenia przełykowo-żołądkowego nadający kierunek leczeniu oraz umożliwiającą prowadzenie badań naukowych o większym znaczeniu. Chociaż dostępne dane pochodzące z ważnych randomizowanych badań przeprowadzonych z udziałem chorych na raka gruczołowego często ujmują wspólnie dwa typy histologiczne nowotworu i zmiany o różnym umiejscowieniu anatomicznym, świadczą jednak o możliwości wykorzystania rozmaitych metod postępowania oraz poprawie przeżycia chorych na raka zaawansowanego miejscowo dzięki stosowaniu leczenia neoadiuwantowego. Nie zgromadzono wprawdzie ostatecznych dowodów, wydaje się jednak, że neoadiuwantowa chemioradioterapia skuteczniej niż neoadiuwantowa chemioterapia zwiększa resekcyjność guza, pozwala na wyleczenie loko-regionalne i zapewnienie maksymalnie długiego przeżycia. Dalsza poprawa osiągniętych wyników wymaga opracowania skuteczniejszych metod doboru optymalnych schematów terapii systemowej dla poszczególnych chorych, które można łączyć z leczeniem miejscowym.

Częstość występowania raka gruczołowego przełyku wśród mieszkańców krajów zachodnich stopniowo zwiększa się w ostatnich dziesięcioleciach, tymczasem wyniki leczenia chorych na ten nowotwór poprawiły się tylko nieznacznie. W latach 1975-2005 częstość zachorowań Amerykanów na raka przełyku zwiększyła się siedmiokrotnie, chociaż niektóre dowody naukowe świadczą o zwolnieniu tej tendencji wzrostowej.<sup>1-4</sup> Znakomita większość chorych na raka przełyku umiera z jego powodu, ale postępy leczenia skojarzonego wydają się poprawiać odległe wyniki uzyskiwane u chorych na nowotwór zaawansowany miejscowo.

Rak gruczołowy przełyku rozwija się zazwyczaj w jego odcinku dalszym lub w połączeniu przełykowo-żołądkowym (gastroesophageal junction, GEJ). Standardowe metody leczenia chorych na ten nowotwór opierają się na wynikach wcześniejszych badań przeprowadzonych

w czasach, gdy rozpoznawano najczęściej raka płaskonabłonkowego rozwijającego się głównie w wyższych odcinkach przełyku. Dla nowotworu o takim właśnie utkaniu opracowano system klasyfikacji stopnia zaawansowania oraz metody leczenia chirurgicznego i systemowego. Dopiero ostatnio położono większy nacisk na zdobycie danych pozwalających nie tylko na opracowanie odmiennych metod postępowania z chorymi na raka gruczołowego i chorymi na raka płaskonabłonkowego, ale również na optymalizację leczenia zmian o różnym położeniu anatomicznym w górnym odcinku przewodu pokarmowego. Dane, na których oparto bieżące wytyczne postępowania z chorymi na raka gruczołowego GEJ (GEJ adenocarcinoma, GEJA), uzyskano z rozmaitych randomizowanych badań klinicznych przeprowadzonych z udziałem chorych na raka przełyku lub raka żołądka, z których uzyskiwano jedynie ograniczone informacje o podgrupie chorych na GEJA lub nie były one dostępne. Dotychczasowe dane pochodzą jedynie z tych badań klinicznych, mimo to trzeba się na nich oprzeć, by opracować obowiązujące obecnie postępowanie z chorymi i zaplanować badania, mające na celu dalszą poprawę wyników leczenia.

Są powody by sądzić, że w epoce leczenia skojarzonego postępowanie z chorymi na różne nieprawidłowości, określane dotychczas wspólnym mianem raka przełyku, będzie ostatecznie polegało na wykorzystaniu odmiennych schematów i metod, dzięki czemu stanie się optymalne. Biologia molekularna raka płaskonabłonkowego przełyku z pewnością jest inna niż w raku gruczołowym, a zatem optymalne leczenie chorych najprawdopodobniej będzie oparte na różnych zestawach leków działających systemowo. Co więcej, rak płaskonabłonkowy występuje zwykle w bliższej części przełyku, podczas gdy rak gruczołowy zajmuje odcinek dalszy, co zmienia uwarunkowania leczenia chirurgicznego oraz odpływ chłonki. Rozwojowi raka płaskonabłonkowego sprzyja palenie tytoniu i nadużywanie alkoholu,<sup>5</sup> natomiast czynnikami ryzyka powstania raka gruczołowego są otyłość i refluks żołądkowo-przełykowy.<sup>6</sup> Odmiennie czynniki ryzyka i cechy epidemiologiczne raków gruczołowych przełyku, GEJ i żołądka mogą świadczyć o istniejących między nimi różnicach nie tylko anatomicznych, lecz również biologicznych wynikających z umiejscowienia.<sup>7</sup> W krajach zachodnich obserwuje się zwiększenie zachorowalności przede wszystkim na raka dalszego odcinka przełyku oraz bliższej części żołądka w porównaniu z nowotworami o innym położeniu.

W niniejszym artykule skupiono się na ważnych zagadnieniach terapeutycznych wynikających ze swoistego charakteru GEJA oraz raka gruczołowego dalszego odcinka przełyku. Zagadnienia chirurgiczne swoiste dla GEJA uwzględniają zakres resekcji żołądka, wybór dostępu operacyjnego przez klatkę piersiową lub rozwór

TABELA 1

Wybrane prospektywne randomizowane badania oceniające 5-letnie przeżycie chorych	5-letnie przeżycie (%)	Mediana czasu przeżycia (miesiące)
<b>Wyłącznie operacja</b>		
Van Hagen i wsp. <sup>8</sup>	34	24
Urba i wsp. <sup>9</sup>	16	18
Hulscher i wsp. <sup>10</sup> – dostęp przez rozwór przełykowy przepony	27	18
Hulscher i wsp. <sup>10</sup> – dostęp przez torakotomię	39	24
MRC <sup>11</sup>	17	13,3
Cunningham i wsp. <sup>12</sup> /MAGIC	23	NR
Ychou i wsp. <sup>13</sup>	24	NR
Macdonald i wsp. <sup>14</sup>	25	27
Tepper i wsp. <sup>15</sup>	16	21
<b>Chemioterapia neoadiuwantowa</b>		
MRC <sup>11</sup>	23	16,8
Ychou i wsp. <sup>13,*</sup>	38	NR
Cunningham i wsp. <sup>12,*</sup>	36	NR
<b>Chemioradioterapia neoadiuwantowa</b>		
Van Hagen i wsp. <sup>8</sup>	47	49
Tepper i wsp. <sup>15</sup>	39	54
Kleinberg i wsp. <sup>16,*</sup> irynotekan/cisplatyna	46	35
Kleinberg i wsp. <sup>16,*</sup> paklitaksel/cisplatyna	27	21
<b>Chemioradioterapia adiuwantowa</b>		
Macdonald i wsp. <sup>17</sup>	43	36

NR – nie podano, MRC – Medical Research Council.

\*Zaplanowano również chemioterapię adiuwantową.

przełykowy przepony, wykorzystanie metod minimalnie inwazyjnych oraz optymalny zakres limfadenektomii. Ważne problemy radioterapii to ustalenie, czy dodanie napromieniania do chemioterapii neoadiuwantowej zwiększa skuteczność tego leczenia i jaka jest właściwa dawka promieniowania, trzeba też uwzględnić ruchomość narządu. Sytuację dodatkowo utrudnia to, że GEJA bywa uznawany za nowotwór żołądka lub przełyku, wobec czego wybór metody leczenia chirurgicznego, napromieniania i dobór chemioterapeutyków bywają odmienne. Przywiązanie większej wagi do traktowania nowotworów GEJ jako odrębnej jednostki chorobowej może się przyczynić do opracowania w przyszłych badaniach bardziej przejrzystego i optymalnego sposobu postępowania z tą grupą chorych. Dziś jednak postępowanie opiera się na obecnie dostępnych danych. W tabeli 1 przedstawiono wyniki co najmniej 5-letniej obserwacji uczestników przeprowadzonych ostatnio

TABELA 2

Klasyfikacja raków gruczołowych połączenia przełykowo-żołądkowego według Siewerta	
Klasyfikacja Siewerta	Definicja
I	Rak gruczołowy dalszego odcinka przełyku, wywodzący się zazwyczaj z obszaru wyspecjalizowanej metaplazji jelitowej przełyku, tj. przełyku Barretta i mogący naciekać połączenie przełykowo-żołądkowe od góry
II	Rak gruczołowy wywodzący się z obszaru wpustu, o cechach pośrednich między typami I a III
III	Rak gruczołowy bliższej części żołądka naciekający wpust

prospektywnych badań randomizowanych. Świadczą one o korzyściach odnoszonych dzięki leczeniu skojarzonemu, w tym zarówno skojarzonej chemioterapii, jak i chemioradioterapii. Można dostrzec tendencję do uzyskiwania lepszych wyników po zastosowaniu chemioterapii połączonej z radioterapią, choć ostatecznych dowodów na to jeszcze nie przedstawiono.

UZNIANIE GEJA ZA ODRĘBNĄ JEDNOSTKĘ CHOROBOwą;  
DEFINICJA SIEWERTA I KLASYFIKACJA STOPNIA  
ZAAWANSOWANIA RAKA WEDŁUG 7 WYDANIA AJCC

Dostrzegając potrzebę opracowania standardowej metody klasyfikacji nowotworów GEJ, która ułatwiłaby wybór właściwego leczenia chirurgicznego i prowadzenie badań zmierzających do ulepszenia postępowania z chorymi, Siewert i wsp.<sup>18,19</sup> z politechniki monachijskiej zaproponowali w latach 80. ubiegłego wieku definicję i klasyfikację tych nowotworów. Miała ona służyć wprowadzeniu jednolitego mianownictwa, pozwalającego na spójne opisywanie i porównywanie wyników. System ten umożliwiał ocenę nowotworu przed operacją, podczas gdy obecny system klasyfikacji American Joint Committee on Cancer (AJCC) służy ocenie stopnia zaawansowania raka po operacji, na podstawie wyniku badania histopatologicznego.

Siewert i wsp. opracowali klasyfikację kliniczną, opierając się na wynikach badania radiologicznego przełyku po podaniu barytowego środka cieniującego, panendoskopii z obrazowaniem GEJ od strony przełyku oraz w inwersji, tomografii komputerowej oraz oceny śródoperacyjnej. Za właściwe GEJ uznali górny kraniec typowych fałdów podłużnych utworzonych przez błonę śluzową żołądka. Jest to definicja anatomiczna lub endoskopowa, która może ułatwić podejmowanie decyzji przed operacją, ale uwzględnia też spostrzeżenia śródoperacyjne. System klasyfikacji według Siewerta przedstawiono w tabeli 2.

Nieco później zespół Siewerta podał wyniki opisu 1602 chorych<sup>20</sup> ocenionych zgodnie z opracowaną przez nich klasyfikacją, potwierdzających jej przydat-

ność. Wskaźniki 5- i 10-letniego przeżycia chorych poddanych resekcji R0 (doszczętna resekcja z ujemnymi marginesami chirurgicznymi) wyniosły odpowiednio 43,2 i 32,7%, a u chorych poddanych resekcji niedoszczętniej, z przetrwałymi mikro- lub makroskopowymi ogniskami nowotworu (resekcje R1 i R2), wyniosły one odpowiednio 11,1 i 6,2% ( $p < 0,0001$ ). Wyniki te zwracają uwagę na kluczowe znaczenie doszczętności resekcji nowotworu.

Gdy analizowano wyniki leczenia opierając się na tej klasyfikacji, w omawianej grupie chorych operowanych lepsze przeżycie obserwowano, gdy nowotwór zaliczono do typu I/II według Siewerta niż wówczas, gdy był on typu III, choć różnica ta nie była widoczna w analizie wieloczynnikowej. Być może odzwierciedla to tendencję do wykrywania nowotworów bardziej zaawansowanych oraz większego odsetka raków o wyższym stopniu złośliwości histologicznej w chwili ustalenia rozpoznania, umiejscowionych w dalszym odcinku GEJ. Na podstawie analizy wieloczynnikowej stwierdzono, że na przeżycie chorych znamienne wpływają również stan węzłów chłonnych, stopień zaawansowania nowotworu T oraz rozpoznanie przerzutów odległych. Analizą tą posłużono się też w celu poznania rozsiewu każdego z typów nowotworu do węzłów chłonnych, co ułatwiłoby przeprowadzenie limfadenektomii we właściwym zakresie oraz zaplanowanie radioterapii (RT).

Co ważne, w wynikach tych dostrzeżono kilka różnic, które mogłyby odzwierciedlać odmienności biologiczne między poszczególnymi typami nowotworów według klasyfikacji Siewerta. Wyspecjalizowaną metaplazję jelitową stwierdzono u 80% chorych na nowotwór typu I, ale tylko u 6 i 1% chorych na nowotwór odpowiednio typu II i III. Jelitowy typ wzrostu raka obserwowano w tych podgrupach chorych odpowiednio u 81, 55 i 39%. Stosunek zachorowań mężczyzn do kobiet na poszczególne typy nowotworu wyniósł odpowiednio 10,7:1, 4,9:1 oraz 2,2:1.

Na podstawie tej analizy i wyników innych badań, a także po uwzględnieniu konieczności przyjęcia standardowej definicji położenia nowotworów w górnym odcinku przewodu pokarmowego i uznania ich za od-

TABELA 3

Przeżycie chorych na raka gruczołowego przełyku w zależności od liczby węzłów chłonnych z przerzutami			
Liczba węzłów z przerzutami	Liczba chorych	Przeżycie 5-letnie	Przeżycie 10-letnie
0	697	63%	51%
1-2	300	33%	22%
2-6	268	20%	12%
>6	466	8%	3%

rębne jednostki chorobowe, w 7 wydaniu przyjętego w 2010 r. systemu klasyfikacji AJCC<sup>21,22</sup> potraktowano zmiany w GEJ jako podtyp raka przełyku, skoordynowano też ważne aspekty oceny stopnia zaawansowania raka przełyku i raka żołądka. W nowym systemie guzy GEJ jednoznacznie uznano za raki przełyku (nie za raki żołądka), umiejscowione głównie w dalszej części piersiowego odcinka przełyku, GEJ lub w obrębie 5 cm bliższej części żołądka (we wpuście) i rozprzestrzeniające się do GEJ lub dalszej części piersiowego odcinka przełyku. Definicja ta jest obiektywna i łatwo się nią posługiwać, ale różni się od definicji przyjętej w klasyfikacji Siewerta.

Poza wspomnianą definicją, w systemie oceny stopnia zaawansowania nowotworu wprowadzono kilka dodatkowych zmian odnoszących się do GEJA, zmodyfikowano bowiem ocenę stopnia zaawansowania nowotworu w węzłach chłonnych i stopnia zaawansowania jego ogniska pierwotnego, oddzielono raka gruczołowego od raka płaskonabłonkowego, włączono też ocenę stopnia złośliwości histologicznej. Co ważne, zmieniono ocenę stopnia zaawansowania raka przełyku w węzłach chłonnych – zamiast opierać się na zajęciu poszczególnych grup węzłów wykorzystano system zbliżony do oceny węzłów w raku żołądka, uwzględniający liczbę węzłów z przerzutami, ponieważ coraz więcej dowodów przemawiało za tym, że liczba zajętych węzłów chłonnych jest czynnikiem rokowniczym o kluczowym znaczeniu. Świadczą o tym np. dane z dużej międzynarodowej bazy gromadzącej chorych na raka gruczołowego przełyku, wskazujące na znaczenie tego czynnika w przewidywaniu wyniku leczenia (tab. 3). Nie wiadomo, czy na rokowanie wpływa zastosowanie neoadiuwantowej chemioradioterapii, która może utrudnić określenie dokładnej liczby węzłów chłonnych z przerzutami i zanizyć stopień zaawansowania pierwotnego nowotworu.

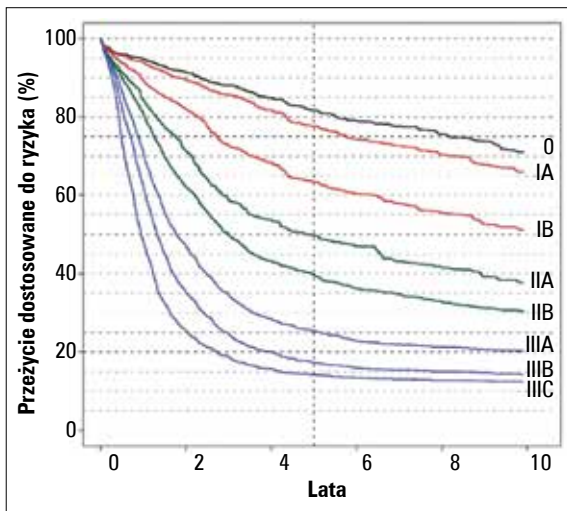
Mimo lepszego obecnie zdefiniowania i sklasyfikowania GEJA, w wielu opublikowanych ostatnio doniesieniach nowotwory dalszego odcinka przełyku i nowotwory GEJ nadal zalicza się do tej samej grupy, nie uwzględniając różnic między nimi. Słuszności takiego podejścia nie potwierdzono, ale może ono być

właściwe. Leers i wsp.<sup>24</sup> porównali wyniki leczenia 301 chorych na raka gruczołowego dalszego odcinka przełyku z wynikami uzyskanymi u 208 chorych na raka gruczołowego GEJ. Chociaż rozpoznanie zmian w dalszym odcinku przełyku było bardziej prawdopodobne dzięki prowadzonym badaniom przesiewowym, ryzyko wystąpienia przerzutów w węzłach chłonnych oraz odsetki 5-letniego przeżycia były w obu grupach podobne (odpowiednio 47 vs 41% i 45 vs 38%). Rozkład przerzutów w węzłach chłonnych był również zbliżony – węzły śródpiersia były zajęte u 26%, a węzły jamy brzusznej u 47% chorych na raka dalszej części przełyku oraz odpowiednio u 25 i 52% chorych na raka GEJ. Podobny był też rozkład przerzutów w podgrupach węzłów chłonnych. U chorych na nowotwór dalszego odcinka przełyku lub GEJ przerzuty w węzłach okołoprzełykowych stwierdzono u >10% chorych (25 vs 25%), w węzłach okolicy rozworu przełykowego przepony odpowiednio u 22 vs 20%, a w węzłach okołożołądkowych odpowiednio u 35 vs 45%. Węzły okołotchawicze, położone poniżej ostrogi tchawicy i trzewne były w obu grupach zajęte u <10% chorych. Wyniki te potwierdzają podobieństwo między rakiem gruczołowym dalszego odcinka przełyku a rakiem gruczołowym GEJ, zasady leczenia mogą być zatem te same.

#### WYJŚCIOWE WYNIKI WYŁĄCZNEJ OPERACJI CHORYCH NA GEJA

Wyłączne leczenie operacyjne było dawniej standardowym postępowaniem u chorych na raka gruczołowego przełyku i nadal jest stosowane u wielu chorych. Zgromadzone wyżej niektóre dane obrazujące przeżycie odległe chorych na GEJA świadczą o konieczności uzyskiwania lepszych wyników, zwłaszcza u chorych z przerzutami do węzłów chłonnych i naciekaniem poniżej warstwy podśluzówkowej, u których złe wyniki uzasadniają konieczność podjęcia ryzyka i obciążeń wynikających z zastosowania agresywnego leczenia skojarzonego. Wyniki leczenia ponad 2700 chorych na

RYCINA



**Przeżycie w zależności od stopnia zaawansowania nowotworu według klasyfikacji AJCC 7.0.<sup>26</sup> Przewidywane za zgodą z John Wiley and Sons, Hoboken, NJ.**

raka gruczołowego, sklasyfikowanych według 7 wydania AJCC i wprowadzonych do systemu światowego zespołu zajmującego się chorobami przełyku,<sup>21,25</sup> przedstawiono na rycinie. Wyniki uzyskane na podstawie analizy tej dużej bazy danych świadczą, że wskaźnik 5-letniego przeżycia wynosi >75% dla chorych na raka w stopniu IA i >60% dla chorych na raka w stopniu IB, natomiast wskaźniki 10-letniego przeżycia chorych na nowotwory w tak wczesnym stopniu zaawansowania odpowiednio >70 i 50%. Chociaż te dane nie dostarczają ostatecznej odpowiedzi jak leczyć chorych na GEJA, uzyskano jednak cenne dowody przemawiające za możliwością leczenia chorych na raka w stopniu IA, a być może i w stopniu IB, za pomocą wyłącznej resekcji. Rokowanie chorych na bardziej zaawansowane nowotwory jest na tyle gorsze, że obciążenie ich leczeniem skojarzonym może okazać się dla nich korzystne.

Chociaż obecna klasyfikacja AJCC 7.0 opiera się na liczbie aktualnie zajętych węzłów chłonnych, a nie jak dawniej na umiejscowieniu regionalnych węzłów chłonnych z przerzutami, zastosowanie leczenia skojarzonego nadal należy rozważyć u każdego z chorych z podejrzeniem przerzutu nawet do pojedynczego węzła. W grupie 2920 operowanych<sup>23</sup> wskaźniki 5- i 10-letniego przeżycia wyniosły odpowiednio 34 i 24% w podgrupie chorych N1 (z przerzutami w 1-2 węzłach), co jest wystarczającym powodem do włączenia leczenia skojarzonego w celu uzyskania lepszych wyników. Zajęcie większej liczby węzłów wyraźnie pogarszało wyniki chorych leczonych wyłącznie operacyjnie (tab. 3).

Dawniej u każdego z chorych z przerzutami do węzłów chłonnych stopień zaawansowania nowotworu uznawano za N1, a w zależności od uwarunkowań klinicznych, często dostrzegano u nich wskazania do leczenia skojarzonego. Wydaje się to wprawdzie nadal słuszne u większości chorych N+, konieczne jest jednak uzyskanie dowodów potwierdzających korzystny wpływ takiego postępowania, zwłaszcza że przerzuty do węzłów trzewnych uznaje się obecnie za regionalne zaawansowanie nowotworu, a nie zaawansowanie w stopniu M1a. Możliwość wyleczenia chorych z przerzutami do węzłów trzewnych lub wielu węzłów regionalnych pozostaje niepewna i budzi kontrowersje.

#### WŁAŚCIWE LECZENIE CHIRURGICZNE CHORYCH NA NOWOTWORY GEJ

W celu usunięcia pierwotnego ogniska nowotworu oraz węzłów chłonnych można wprawdzie zastosować różne techniki operacyjne, ale celem tego postępowania powinno być doszczętne wycięcie guza z uzyskaniem ujemnych marginesów chirurgicznych (resekcja R0), wielokrotnie udowodniono bowiem, że tylko wówczas uzyskuje się dłuższe przeżycie chorych w porównaniu z obserwowanym po zabiegach mniej doszczętnych. Najczęściej wykorzystuje się dostęp drogą torakotomii, dostęp laparoskopowy przez rozwór przełykowy przepony lub metody chirurgii minimalnie inwazyjnej. Optymalny zakres usunięcia węzłów chłonnych budzi kontrowersje. Szczegóły techniczne różnych metod operacyjnych omówiono w innych doniesieniach. Dostęp operacyjny należy dobrać tak, by umożliwił on doszczętną resekcję, ale ważne jest też uwzględnienie ograniczenia ryzyka powikłań po zabiegu, zminimalizowanie dyskomfortu oraz zapewnienie choremu jak najlepszej jakości życia w przyszłości.

W sytuacjach szczególnych, gdy drobna zmiana we wczesnym stadium zaawansowania jest ograniczona do błony śluzowej lub warstwy podśluzówkowej, może wystarczyć miejscowa resekcja endoskopowa.<sup>20,27,28</sup> Jeśli jednak nowotwór nacieka w głąb warstwy podśluzówkowej poniżej jednej trzeciej jej grubości, ryzyko zajęcia węzłów chłonnych staje się znaczne. U takich chorych zaleca się wykonanie resekcji przełyku w celu ustalenia stopnia zaawansowania nowotworu, doszczętne usunięcie tkanki nowotworowej i rozważenie wskazań do zastosowania terapii adiuwantowej. Leczenie endoskopowe jest na ogół podejmowane chętniej niż terapia fotodynamiczna, umożliwia bowiem patomorfologiczne potwierdzenie głębokości naciekania przez nowotwór i ocenę stanu marginesu chirurgicznego.

Poza nowotworami w najwcześniejszym stadium zaawansowania, wszystkie raki GEJ wymagają wycięcia

przełyku i regionalnych węzłów chłonnych, a także wycięcia bliższej części lub całego żołądka, zwłaszcza jeśli nowotwór znajduje się w GEJ. Zakres resekcji i dostęp operacyjny trzeba dobrać tak, by zapewnić uzyskanie właściwych marginesów chirurgicznych i akceptowalne powikłania, choć ani rozległe wycięcie przełyku, ani nawet całkowite wycięcie żołądka nie zawsze są niezbędne do uzyskania kontroli nad nowotworem. Standardowe operacje polegają na usunięciu nowotworu ze skojarzonego dostępu piersiowo-brzusznego lub przez rozwór przełykowy przepony, a następnie odtworzeniu ciągłości przewodu pokarmowego.

Grupa Siewerta dostarczyła informacje pochodzące z własnej bazy danych (1602 chorych, z których u 29% zastosowano chemioterapię neoadjuwantową), ułatwiające wybór właściwej metody operacyjnej<sup>20</sup> w zależności od klasyfikacji anatomicznej. U chorych na nowotwór typu I wykonywano radykalną resekcję przełyku w jednym bloku z bliższą częścią żołądka, z dostępu przez śródpiersie lub klatkę piersiową, natomiast u chorych na nowotwór typu III rozszerzoną doszczętną gastrektomię oraz wycięcie dalszej części przełyku z dostępu przez rozwór przełykowy przepony. W leczeniu chorych na nowotwory typu II wykorzystywano mieszane dostępy w celu rozszerzonego wycięcia żołądka, dobierane w zależności od potrzeby tak, by resekcja była doszczętna. Postępowanie to okazywało się skuteczne. Dzięki takim działaniom resekcją R0 uzyskano u 82, 78 i 69% chorych na nowotwór typu odpowiednio I, II i III. W grupie chorych na nowotwory ograniczone do błony śluzowej lub warstwy podśluzówkowej stosowano zabiegi mniej rozległe z uwagi na ograniczone ryzyko występowania przerzutów w węzłach chłonnych.

Oringer i DiMusto<sup>30</sup> z Uniwersytetu Michigan szerzej zbadali przydatność ezofagektomii wykonywanej z dostępu przez rozwór przełykowy przepony połączonej z częściową gastrektomią. Operację tę wykonywano tak, by rutynowo wykorzystywać pozostałą część żołądka do odtworzenia ciągłości przewodu pokarmowego, unikano natomiast otwierania klatki piersiowej. Margines przełyku służący do zespolenia przełykowo-żołądkowego był wówczas oddalony od ogniska nowotworu. Starano się też zachować margines ściany żołądka oddalony o 5-7 cm od wyczuwalnego ogniska nowotworu, co zwykle pozwalało na uniknięcie całkowitej gastrektomii, wykonywanej u takich chorych najczęściej. Analiza wyników uzyskanych u 1044 chorych zakwalifikowanych do takiej operacji wykazała, że tylko u 2% z nich podczas badania histopatologicznego stwierdzono dodatni margines chirurgiczny w ścianie żołądka. Zalety zastosowania takiego dostępu to mniejszy dyskomfort, mniej powikłań ze strony układu oddechowego, a w przypadku wystąpienia przecieku z nieszczelnego zespolenia łatwiejsze opanowanie go

i mniejsze zagrożenie, jeśli zespolenie znajduje się w obrębie szyi, a nie w śródpiersiu. Korzyści te potwierdzono w opisanych w dalszej części tego artykułu randomizowanych badaniach cechujących się odpowiednią mocą. W żadnym z tych badań nie stwierdzono natomiast lepszego przeżycia chorych dzięki wykorzystaniu torakotomii, choć dostęp ten umożliwiał wykonanie bardziej rozległej limfadenektomii niż dostęp przez rozwór przełykowy przepony.

W wieloośrodkowym randomizowanym badaniu<sup>10</sup> przeprowadzonym na uniwersytecie amsterdamskim i na Uniwersytecie Erazma grupę badaną stanowili chorzy na nowotwory typu I lub II według klasyfikacji Siewerta, których poddano resekcji guza GEJ z dostępu przez rozwór przełykowy przepony połączonej z odtworzeniem ciągłości przewodu pokarmowego za pomocą zespolenia z pozostałą częścią żołądka, a grupę kontrolną tworzyli chorzy operowani z dostępu piersiowo-brzusznego. Dostęp przez klatkę piersiową potencjalnie pozwalał na szersze wycięcie ogniska nowotworu i tkanki okołoprzełykowej. Mimo to częstość nawrotów po zastosowaniu każdego z dostępów była podobna: nawroty loko-regionalne stwierdzono odpowiednio u 14 i 12% chorych, nawroty w narządach odległych odpowiednio u 25 i 18%, a oba rodzaje nawrotów odpowiednio u 18 i 19% ( $p=0,60$ ). Chorobowość okołoperacyjna, zwłaszcza częstość występowania powikłań płucnych, była znacząco mniejsza w grupie operowanej przez rozwór przełykowy przepony, natomiast umieralność w trakcie pobytu w szpitalu była zbliżona.

Co ciekawe, analiza wyników odległych uzyskanych w podgrupach nie ujawniła wprawdzie różnic w przeżyciu w całej grupie, zwróciła jednak uwagę na następujące zagadnienie: w obu ramionach badania przeżycie chorych bez przerzutów w węzłach chłonnych było znakomite (86 vs 89%), a przeżycie chorych z przerzutami w >8 węzłach wyniosło 0%, natomiast rozległa limfadenektomia przyniosła znamienne korzyści chorym z przerzutami w 1-8 węzłach (23 vs 64%,  $p=0,02$ ).<sup>31</sup> Jeśli jest to rzeczywista różnica, a nie jedynie funkcja wynikająca z niezaplanowanej analizy różnic, zastosowanie neoadjuwantowej chemioradioterapii może zminimalizować wpływ napromieniania na węzły chłonne.

W randomizowanym badaniu przeprowadzonym w Japonii porównywano resekcję wykonywaną z dostępu przez rozwór przełykowy przepony z resekcją dostępu piersiowo-brzusznego po stronie lewej (left thoracoabdominal, LTA).<sup>32</sup> W przeciwieństwie do badania omówionego wcześniej, uczestniczyli w nim jedynie chorzy na nowotwór typu II lub III według klasyfikacji Siewerta. Resekcję przełyku przez rozwór przepony łączono z całkowitym usunięciem żołądka i limfadenektomią D2 (wraz ze śledzioną) z dostępu przez laparotomię. Badanie zakończono przedwcześnie, ponieważ analiza

etapowa sugerowała brak przewagi LTA z bardziej rozległą limfadenektomią w śródpiersiu w porównaniu z dostępem przez rozwór przełykowy przepony.

Ostatnio coraz większe zainteresowanie budzi wykorzystanie ezofagektomii minimalnie inwazyjnej (minimally invasive esophagectomy, MIE). Można ją przeprowadzić z dostępu laparoskopowego, torakoskopowego lub technikami wspomaganymi przez wideo. W piśmiennictwie przedstawiono wyniki wielu serii przypadków chorych tak operowanych, na ogół z krótkim okresem obserwacji, a także jedno badanie randomizowane. Luketich i wsp.<sup>33</sup> z uniwersytetu w Pittsburghu podali wyniki uzyskane u ponad 1000 chorych, w tym 76% na raka gruczołowego, a 93% na nowotwór dalszego odcinka przełyku lub GEJ. U 98% przeprowadzono resekcję z ujemnym marginesem chirurgicznym, a mediana liczby usuniętych węzłów chłonnych wyniosła 21.

Rolę MIE w porównaniu z otwartą ezofagektomią oceniono tylko w jednym badaniu randomizowanym.<sup>34</sup> Warunki udziału w nim spełniło 115 chorych na resekcyjnego raka przełyku (cT1-3, N0-1, M0), umiejscowionego w jego odcinku piersiowym lub w GEJ. Odsetki chorych, u których uzyskano ujemny margines chirurgiczny (R0) były podobne (84 vs 92%), co dowodzi możliwości skutecznego wycięcia pierwotnego ogniska nowotworu po neoadiuwantowej chemioradioterapii, a także usunięciu właściwej liczby węzłów chłonnych i staranności oceny patologicznego stopnia zaawansowania raka. Danych mówiących o odległych wynikach MIE jest niewiele, ostatnio jednak opublikowano rezultaty zbiorczej analizy dostępnych danych<sup>35</sup> wskazujących, że roczne, 3- i 5-letnie przeżycie jest zbliżone do spodziewanego po wykonaniu ezofagektomii metodami bardziej tradycyjnymi. Wiadomo, że resekcję R0 można przeprowadzić z wielu dostępów, a wybór zależy od doświadczenia chirurga, po uwzględnieniu czynników zmierzających do zmniejszenia ryzyka powikłań, indywidualnych warunków anatomicznych oraz preferencji chorego.

#### SKOJARZONE LECZENIE CHORYCH NA MIEJSCOWO ZAAWANSOWANEGO GEJA: KORZYSTNY WPŁYW NA PRZEŻYCIE

Rezultaty resekcji chirurgicznej miejscowo zaawansowanego GEJA są niewystarczające i wymagają poprawienia, co uzasadnia podejmowanie badań oceniających różne schematy terapii skojarzonej. Chociaż chorzy na GEJA stanowią jedynie część uczestników randomizowanych badań informujących o skuteczności leczenia neoadiuwantowego lub adiuwantowego, znaczenie danych uzyskanych dla raków gruczołowych prze-

łyku i żołądka sugeruje korzystny wpływ tych metod u wybranych chorych na miejscowo zaawansowane GEJA wrastające poniżej warstwy podśluzówkowej. Poniżej przedstawiono przegląd wyników uzyskanych w najważniejszych badaniach. Autorzy badań randomizowanych posługiwali się różnymi i często mało precyzyjnymi definicjami GEJA, a niekiedy traktowali je wspólnie z nowotworami o nieokreślonym umiejscowieniu w dalszym odcinku przełyku. W tabeli 4 sformułowano kryteria włączenia uczestników do poszczególnych badań, a także odsetek chorych na raka gruczołowego i odsetek chorych na raka gruczołowego dalszego odcinka przełyku lub GEJ, by ukazać możliwą przydatność ocenianych metod leczenia w tej podgrupie chorych.

W dalszej części artykułu omówiono pokrótce najważniejsze wyniki randomizowanych badań, potwierdzające przydatność leczenia neoadiuwantowego lub adiuwantowego u chorych na miejscowo zaawansowanego raka przełyku, w tym chorych na GEJA. Wyłączna operacja może być właściwym leczeniem chorych na nowotwór w bardzo wczesnym stadium zaawansowania lub będących w złym stanie sprawności albo obarczonych współistniejącymi schorzeniami zwiększającymi wartość stosunku ryzyka do korzyści dla chemioterapii i radioterapii. W badaniu Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) 85-01 wykazano skuteczność wyłącznej radykalnej chemioradioterapii, pozwalającej na wyleczenie chorych na raka płaskonabłonkowego, w badaniu tym uczestniczyło jednak zaledwie 7% chorych na raka gruczołowego. O przydatności wyłącznej radykalnej chemioradioterapii u chorych na GEJA świadczy znacznie mniej dowodów.

Nie przeprowadzono prospektywnych ani retrospektywnych badań oceniających takie postępowanie w wystarczająco licznej grupie chorych na raka gruczołowego, wydaje się jednak, że należy je uwzględnić u chorych, których nie można zakwalifikować do operacji. Skojarzona chemioradioterapia jest metodą prowadzącą do wyleczenia chorych na raka płaskonabłonkowego wielu okolic ciała, od nowotworów narządów głowy i szyi do raka odbytu, rzadko jednak jest równie skuteczna u chorych na raka gruczołowego, u których zasadniczą rolę odgrywa leczenie chirurgiczne. Dodatkowych danych dostarczą wyniki badania RTOG 0436, którego uczestnicy przydzieleni do ramienia kontrolnego otrzymują wyłącznie radykalną chemioradioterapię. Właśnie zakończono nabór uczestników tego badania, ale do czasu uzyskania jego wyników chemioradioterapię trzeba będzie uważać za metodę paliatywną lub stosowaną u chorych obciążonych dużym ryzykiem chirurgicznym, natomiast wyłączna operacja może wyleczyć część chorych, którzy nie tolerują standardowego leczenia skojarzeniem trzech metod.

TABELA 4

Wybrane randomizowane badania z udziałem chorych na raka gruczołowego dalszego odcinka przełyku lub połączenia przełykowo-żołądkowego					
Badanie	Cel badania	Podane niezbędne warunki dla GE	% chorych na raka gruczołowego	% chorych na raka dalszego odcinka przełyku i GEJ	Wnioski
INT-113 (Kelsen i wsp. <sup>36,37</sup> )	Korzyści neoadiuwantowego leczenia cisplatyną/5-FU	Nowotwory połączenia GE z wyjątkiem wywodzących się z żołądka	53	54	Dodanie cisplatyny i 5-FU nie było skuteczniejsze od wyłącznej operacji
MAGIC (Cunningham i wsp. <sup>12</sup> )	Korzyści neoadiuwantowego leczenia cisplatyną/5-FU	Rak gruczołowy dolnej 1/3 przełyku, połączenia GE i żołądka	100	26	Lepsze przeżycie dzięki leczeniu cisplatyną i 5-FU poprzedzającemu operację
MRC OE02 <sup>11,38</sup>	Skuteczność leczenia epirubicyną, cisplatyną i 5-FU przed i po operacji	Guzy dolnej 1/3 przełyku i wpustu żołądka (75%)	66	66	Lepsze przeżycie dzięki leczeniu cisplatyną i 5-FU poprzedzającemu operację
FNCLCC-FFCD (Ychou i wsp. <sup>13</sup> )	Skuteczność leczenia epirubicyną, cisplatyną i 5-FU przed i po operacji	Guzy dolnej 1/3 przełyku, połączenia GE (75%) i żołądka	100	75	Lepsze przeżycie dzięki leczeniu cisplatyną i 5-FU poprzedzającemu operację
German Oesophageal Cancer Study Group (Stahl i wsp. <sup>39</sup> )	Skuteczność leczenia cisplatyną, 5-FU i napromienianiem przed operacją	Dolna 1/3 przełyku i wpust żołądka (97/130)	100	100	Lepsze przeżycie dzięki chemioradioterapii poprzedzającej operację
Trinity College (Walsh i wsp. <sup>40</sup> )	Skuteczność cisplatyny, winblastyny, 50FU i napromieniania	Rak przełyku, dopuszczony rak połączenia GE	76	75	Nieznamiennie lepsze przeżycie dzięki dodaniu neoadiuwantowej chemioradioterapii
Trans-Tasman and Australasian (Burmeister i wsp. <sup>41</sup> )	Skuteczność cisplatyny, 5-FU i napromieniania	Guzy naciekające wpust, wywodzące się głównie z żołądka	62	62	Dodanie tego schematu do operacji nie przynosi korzyści
CALGB 9781 (Tepper i wsp. <sup>15</sup> )	Skuteczność cisplatyny, 5-FU i radioterapii	Rak przełyku, w tym połączenia GE z naciekaniem wpustu <2 cm (nie sprecyzowano)	77	75	Korzystny wpływ dodania tego schematu do operacji, ale zbyt mała liczba uczestników badania
SWOG 0116 (Macdonald i wsp. <sup>14,17</sup> )	Skuteczność adiuwantowego leczenia 5-FU, leukoworyną i radioterapią	Guzy żołądka i połączenia GE/wpustu (20%)	100	20	Korzystny wpływ zastosowania tego leczenia po operacji, wśród uczestników większość chorych na raka żołądka
University of Amsterdam and Rotterdam (Hulscher i wsp. <sup>10</sup> )	Wyłącznie operacja, porównanie dostępu przez torakotomię z dostępem przez rozwór przełykowy przepony	Guzy środkowego lub dolnego odcinka przełyku oraz guzy wpustu naciekające dalszy odcinek przełyku	100	100	Podobne przeżycie po zastosowaniu każdego z ocenianych dostępów
JCOG 9502 (Sasako <sup>32</sup> )	Wyłącznie operacja, porównanie dostępu przez torakotomię z dostępem przez rozwór przełykowy przepony	Guzy wpustu i trzonu żołądka naciekające połączenie GE, zajmujące do 2 cm przełyku	100	96	Podobne przeżycie po zastosowaniu każdego z ocenianych dostępów
German Oesophageal Cancer Study Group (Stahl i wsp. <sup>39</sup> )	Korzyści wynikające z dodania radioterapii do neoadiuwantowej chemioterapii cisplatyną, 5-FU, etopozydem	Raki gruczołowe połączenia GE typu I-III	100	100	Badanie zakończono przedwcześnie z powodu powolnego naboru uczestników. Korzystny wpływ na odpowiedź i możliwość resekcji R0, tendencja do nieznamiennie korzystnego wpływu na przeżycie
CROSS (Van Hagen i wsp. <sup>8</sup> )	Skuteczność leczenia paklitakselem, karboplatiną i napromienianiem przed operacją	Guzy przełyku i połączenia GE (zajmujące zarówno wpust, jak i przełyk)	75%	82	Korzystny wpływ tego leczenia neoadiuwantowego
ECOG 1201 (Kleinberg i wsp. <sup>16</sup> )	Porównanie neoadiuwantowego leczenia paklitakselem, cisplatyną i napromienianiem z iryrotekanem, cisplatyną i napromienianiem	Raki gruczołowe przełyku naciekające wpust do 2 cm	100	89	Nie obserwowano przewagi żadnego ze schematów

GEJ – połączenie przełykowo-żołądkowe, 5-FU – fluorouracyl.



W dalszej części artykułu skupiono się na kluczowych badaniach randomizowanych. Trzeba ponownie podkreślić, że chorzy na nowotwory GEJ stanowili mniejszość uczestników tych badań, dlatego wyniki uzyskane w podgrupie chorych na GEJA nie cechują się odpowiednią mocą. Jeśli chorzy byli leczeni przed operacją, metody wykorzystywane w celu ustalenia klinicznego stopnia zaawansowania nowotworu były często mniej dokładne lub gorzej wystandaryzowane niż metody stosowane dziś, takie jak endoskopia z ultrasonografią, laparoscopia zwiadowcza lub pozytonowa tomografia emisyjna (PET).

Intensywnie badano przydatność leczenia poprzedzającego operację, w tym chemioterapię stosowaną wyłącznie lub w skojarzeniu z radioterapią. Wydaje się, że każda z tych metod poprawia wyniki leczenia. Leczenie neoadiuwantowe ma wiele zalet. Szczególnie przydatne może być wczesne rozpoczęcie systemowej chemioterapii skutecznie zwalczającej niewykrywalne mikroprzerzuty, niepozwalającej przy tym na progresję nowotworu. Metoda ta zwiększyła częstość wyleczeń niektórych chorych na inne rodzaje nowotworów. Miejscowa odpowiedź nowotworu, zwłaszcza po daniu RT, może zwiększyć szansę na wykonanie resekcji R0, co ma zasadnicze znaczenie dla wyleczenia. Omówione niżej napromienianie można dodać do chemioterapii, by skuteczniej działać na pierwotne ognisko nowotworu i okoliczne węzły chłonne. Pozwala to na częstsze przeprowadzenie resekcji R0 i poprawia odległe wyniki kontroli miejscowej. Obszary napromieniane przed operacją mogą też być mniejsze.<sup>42</sup>

Pewne zalety ma też wczesne wykonanie operacji, a następnie terapii uzupełniającej. Wybór leczenia adiuwantowego zależy przede wszystkim od wyniku badania histopatologicznego, ponieważ wyniki badań klinicznych nie zawsze są dokładne. Stan odżywienia i ogólny stan zdrowia u wielu chorych poprawiają się po paliatywnej operacji udrożnienia przewodu pokarmowego. Jednoczesne usunięcie pierwotnego guza może być korzystne u chorych, u których nie należy się spodziewać dobrej odpowiedzi lub w trakcie terapii neoadiuwantowej następuje u nich progresja nowotworu. Nie powinno się też poddawać chorych rygorom leczenia neoadiuwantowego, jeśli nie zapewni się im pełnej rekonwalescencji po operacji.

#### KORZYŚCI CHEMIOTERAPII NEOADIUWANTOWEJ

W kilku dużych randomizowanych badaniach oceniających przydatność neoadiuwantowej chemioterapii opartej na fluorouracylu (5-FU) i cisplatynie<sup>36,37</sup> w leczeniu chorych na raka przełyku, w tym GEJA, uzyskano odmienne wyniki. W badaniu U.S. Intergroup

467 uczestników (55% z rakiem gruczołowym) przydzielono losowo do grupy poddawanej wczesnej operacji lub do grupy otrzymującej leczenie cisplatyną (100 mg/m<sup>2</sup>) w połączeniu z wlewem 5-FU (1000 mg/m<sup>2</sup>) podawanym przez 5 dni, którego 3 kursy zastosowano przed operacją, a 2 po zabiegu (łącznie 5 kursów). Nie wykazano korzyści wynikających z dodania chemioterapii. Nie obserwowano różnic między grupami leczenia ani histologicznymi typami nowotworu. Po zastosowaniu wyłącznie chemioterapii odpowiedź całkowitą uzyskano jedynie u 2,5% leczonych. Mediana czasu przeżycia i odsetki 2-letniego przeżycia wyniosły w grupie otrzymującej chemioterapię i grupie nieotrzymującej jej odpowiednio 14,9 miesiąca i 35% w porównaniu do 16,1 miesiąca i 37%. W obu ramionach badania około 60% uczestników przeżyło makroskopowo doszczętną resekcję nowotworu (R0). U 17% z nich wystąpił później nawrót miejscowy, a zatem u 57% chorych miejscowe opanowanie nowotworu nie powiodło się. Nie obserwowano różnic w powikłaniach chirurgicznych ani umieralności (6% w obu ramionach). Większość chorych nie otrzymała zaplanowanych 2 kursów chemioterapii pooperacyjnej – 52% jeden otrzymało kurs, a 38% oba. Późniejsze uaktualnienie wyników tego badania wykazało podobne 5-letnie przeżycie w jego ramionach, a jego częstość zależała od możliwości przeprowadzenia resekcji R0 (32 vs <5% dla resekcji mniej radykalnych).

Medical Research Council (MRC)<sup>11,38</sup> przeprowadziła podobne randomizowane badanie z udziałem 802 chorych na płaskonabłonkowego lub gruczołowego (2/3 badanych) raka przełyku. Porównywano w nim wyniki wyłącznej operacji z wynikami operacji poprzedzonej 2 kursami leczenia cisplatyną (80 mg/m<sup>2</sup>) i ciągłym wlewem 5-FU (1000 mg/m<sup>2</sup>/24 h) podawanym przez 4 dni. Dzięki zastosowaniu chemioterapii mediana czasu przeżycia z namienniem wydużyła się z 13,3 do 16,8 miesiąca, 2-letnie przeżycie zwiększyło z 34 do 43%, a 5-letnie przeżycie z 17 do 23%. Nie podano informacji o przyczynach niepowodzenia leczenia. Nie można jasno wytłumaczyć różnic między wynikami tego badania a rezultatami uzyskanymi przez U.S. Intergroup, stosującej ten sam schemat leczenia. Mogą one być skutkiem większej mocy omawianego badania, mniej rygorystycznego określania stopnia zaawansowania nowotworu, przypadku lub nieznanymi różnic między populacjami. Badanie nie miało wystarczającej mocy do analizy podgrup zależnie od umiejscowienia, nie wydaje się jednak, by wyniki leczenia chorych na raka dalszej części przełyku i chorych na raka żołądka były odmienne. Korzystny wpływ chemioterapii obserwowano u chorych zarówno na raka płaskonabłonkowego, jak i na raka gruczołowego.

Dostępne stały się odległe wyniki randomizowanego badania przeprowadzonego z udziałem 244 chorych

przez Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer (FNCLCC) oraz Fédération Francophone de la Cancérologie Digestive (FFCD).<sup>13</sup> Również tu zastosowano neoadiuwantowe i adiuwantowe leczenie cisplatyną i 5-FU, a wśród badanych dominowali chorzy na nowotwór GEJ. Schemat chemioterapii składał się z 2 lub 3 poprzedzających operację kursów leczenia cisplatyną podawaną dożylnie w dawce 100 mg/m<sup>2</sup> w pierwszym dniu kursu oraz 5-FU podawanym w dawce 800 mg/m<sup>2</sup>/24 h w ciągłym wlewie dożylnym przez 5 kolejnych dni (1-5 dni kursu) co 28 dni, a także z 3 lub 4 takich kursów podawanych po operacji. W badaniu uczestniczyli chorzy na raka gruczołowego przełyku, GEJ i żołądka, przy czym chorzy na raka GEJ stanowili 64%. Pięcioletnie przeżycie wyniosło 24 vs 38% ( $p=0,02$ ), a częstość doszczętnych resekcji zwiększyła się z 73 do 84% ( $p=0,04$ ) u chorych otrzymujących chemioterapię. Chemioterapia korzystnie wpłynęła na przeżycie chorych na GEJ, a zatem na większość badanych. Podobnie jak w innych badaniach tylko około połowa uczestników otrzymała jakąkolwiek chemioterapię adiuwantową zaplanowaną po operacji.

Przełomowe znaczenie miało badanie MAGIC (MRC Adjuvant Gastric Infusional Chemotherapy).<sup>12</sup> Uczestniczyło w nim 508 chorych na raka przełyku, GEJ (11,5%) lub żołądka, których leczono wyłącznie chirurgicznie lub operację uzupełniono chemioterapią odmienną od zastosowanej w innych badaniach. Schemat ten składał się z 3 kursów poprzedzających operację i 3 kursów po operacji, zawierających epirubicynę (50 mg/m<sup>2</sup> dożylnie) i cisplatynę (60 mg/m<sup>2</sup>) podawane w pierwszym dniu oraz 5-FU (200 mg/m<sup>2</sup>/24 h w ciągłym wlewie dożylnym) podawanego przez 21 dni. Podobnie jak w innych badaniach chemioterapia adiuwantowa była źle tolerowana – zdołano ją podać 55% chorych przydzielonych do grupy chemioterapii, a ukończyło ją zgodnie z planem 50% z nich. Powikłania pooperacyjne i umieralność były podobne w obu ramionach badania, a w odpowiedzi na chemioterapię neoadiuwantową obserwowano poprawę 2- i 5-letniego przeżycia odpowiednio z 31 do 45% oraz z 23 do 36%, a także zmniejszenie rozmiarów nowotworu i obniżenie stopnia jego zaawansowania w trakcie operacji. Mediana czasu przeżycia wyniosła 20 w porównaniu do 24 miesięcy.

#### OCENA NEOADIUWANTOWEJ CHEMIORADIOTERAPII W RAKU PRZEŁYKU, W TYM W GEJA

Na podstawie wyników przeprowadzonych w Stanach Zjednoczonych badań oceniających leczenie chorych na raka przełyku zaczęto powszechnie stosować w tym kraju jednoczesną chemioradioterapię poprze-

dzającą operację. Ponownie trzeba jednak dodać, że w badaniach tych uczestniczyli zarówno chorzy na nowotwory przełyku, jak i chorzy na nowotwory GEJ. Dzięki wynikom uzyskanym w kilku wczesnych badaniach o małej mocy ten schemat skojarzonego leczenia przyjęto w Stanach Zjednoczonych za standardowy.<sup>9,15,40,41</sup> Autorami wspomnianych badań byli Urba i wsp.,<sup>9</sup> Walsh i wsp.<sup>40</sup> oraz Tepper i wsp.<sup>15</sup>, którzy wykazali korzyści wynikające z takiego postępowania, natomiast autorzy innych randomizowanych badań, m.in. Burmeister i wsp., nie potwierdzili takich rezultatów. Przydatność neoadiuwantowej chemioradioterapii wyraźnie potwierdzono ostatnio w dużym badaniu Chemioradiotherapy for Esophageal Cancer Followed by Surgery Study (CROSS).<sup>8</sup>

Walsh i wsp.<sup>40</sup> przeprowadzili badanie ograniczone do chorych na raka gruczołowego dalszego odcinka przełyku lub GEJ. Stwierdzili znamienne poprawę przeżycia dzięki zastosowaniu 5-FU (15 mg/kg w dniach 1-5 i 30-35) oraz cisplatyny (75 mg/m<sup>2</sup> w dniach 7 i 37) jednocześnie z RT (40 Gy w 15 frakcjach w dniach 1-19). Wskaźniki 3-letniego przeżycia wyniosły 32 vs 6%, a mediana czasu przeżycia 16 vs 11 miesięcy ( $p=0,01$ ). Wskaźnik całkowitych odpowiedzi dla wszystkich chorych włączonych do grupy chemioradioterapii poprzedzającej operację wyniósł 22%. Udowodniono obniżenie stopnia zaawansowania nowotworu w węzłach chłonnych z 82% w ramieniu wyłącznej operacji do 25% w ramieniu terapii neoadiuwantowej ( $p < 0,001$ ).

W badaniu przeprowadzonym na Uniwersytecie Michigan 100 chorych (75 na raka gruczołowego) przydzielono losowo do grupy wyłącznej operacji (wycięcia przełyku z dostępu przez rozwór przełykowy przepony) albo do grupy operacji poprzedzonej chemioradioterapią (cisplatyna 20 mg/m<sup>2</sup> w dniach 1-5 i 17-22, winblastyna 1 mg/m<sup>2</sup> w dniach 1-4 i 17-20, 5-FU 300 mg/m<sup>2</sup> w dniach 1-21 i RT 1,5 Gy dwa razy na dobę, łącznie 45 Gy).<sup>9</sup> Mediana czasu przeżycia wyniosła 17,6 miesiąca w grupie terapii neoadiuwantowej i 16,9 miesiąca w grupie wyłącznej operacji, a wskaźniki 3-letniego przeżycia odpowiednio 30 i 16% ( $p=0,18$ ). Przeżycie chorych poddanych leczeniu skojarzonemu było podobne do obserwowanego w badaniu Walsh i wsp. Makroskopowo doszczętną resekcję przeprowadzono w obu ramionach badania u >90% chorych. Wskaźnik całkowitych odpowiedzi histopatologicznych wyniósł 28%. Leczenie poprzedzające operację zmniejszyło częstość występowania loko-regionalnego niepowodzenia leczenia z 42 do 19% ( $p=0,0002$ ), nie wpłynęło natomiast na nawroty w narządach odległych (około 60% w obu grupach). Tendencja do poprawy 3-letniego przeżycia całkowitego z 16 do 30% wydaje się wprowadzić znaczącą, ale badanie nie miało wystarczającej mocy, by

wykazać drobne różnice i uzyskane wyniki należy interpretować ostrożnie.

W badaniu Trans-Tasman Radiation Oncology Group (TROG) i Australasian Gastro-Intestinal Trials Group (AGTIG)<sup>41</sup> 256 chorych przydzielono losowo do grupy wyłącznie operowanej lub do grupy, w której operację poprzedzało podanie jednego kursu chemioterapii złożonej z cisplatyny (80 mg/m<sup>2</sup>) podawanej w pierwszym dniu i 5-FU (800 mg/m<sup>2</sup>) podawanego w dniach 1-4 jednocześnie z RT (35 Gy w 15 frakcjach). Rak gruczołowy występował u 62% chorych. Nie stwierdzono korzyści odniesionych dzięki leczeniu neoadiuwantowemu, ale było ono mniej intensywne niż w innych badaniach, składało się bowiem z pojedynczego kursu chemioterapii i napromieniania mniejszą dawką.

Przeprowadzone przez U.S. Intergroup badanie o dużej mocy zaplanowano i rozpoczęto w 1997 r.<sup>15</sup> Celem tego badania była ostateczna ocena wyników dotyczących przeżycia po poprzedzającym operację leczeniu cisplatyną, 5-FU i jednoczesnym napromienianiu w porównaniu z wyłącznym leczeniem chirurgicznym. Na schemat chemioterapii składały się cisplatyna (100 mg/m<sup>2</sup>) i 5-FU (1000 mg/m<sup>2</sup>/24 h) podawany przez 4 dni w tygodniach 1 i 5. Stosowano ją jednocześnie z napromienianiem dawką 50,4 Gy podawaną we frakcjach po 1,8 Gy przez 5,6 tygodnia. Niestety, badanie to zakończono przedwcześnie z powodu niedostatecznego naboru uczestników. Przedstawiono odległe wyniki uzyskane u 56 chorych. Mediana czasu przeżycia całkowitego wyniosła 4,48 vs 1,79 roku, a wskaźniki 5-letniego przeżycia 39 vs 16% ( $p=0,002$ ), korzystny wpływ chemioradioterapii był zatem podobny do obserwowanego w badaniach, które przeprowadzili Walsh i wsp. oraz Urba i wsp.

Bardziej ostateczne wyniki potwierdzające przydatność skojarzonego leczenia neoadiuwantowego uzyskano w badaniu CROSS,<sup>8</sup> którego uczestników włączano w latach 2004-2008. Ogółem 368 chorych na nowotwór przełyku lub GEJ (u 82% był to nowotwór dalszego odcinka przełyku lub GEJ) przydzielono losowo do grupy wyłącznie operowanej lub do grupy otrzymującej neoadiuwantową chemioterapię w dniach 1, 8, 15, 22 i 29 złożoną z karboplatyny (pole pod krzywą [area under the curve, AUC] 2 mg/ml/min) i paklitakselu (50 mg/m<sup>2</sup>). Po operacji nie stosowano chemioterapii. Rak gruczołowy występował u 75% chorych, u 24% nowotwór był umiejscowiony w GEJ, a u kolejnych 58% w dalszej 1/3 przełyku. U wszystkich uczestników stopień zaawansowania nowotworu ustalano na podstawie badania endoskopowego, badania ultrasonograficznego i tomografii komputerowej (TK). U 99% z nich rozpoznano nowotwór w stopniu zaawansowania klinicznego T2 lub wyższym, a u 65% stwier-

dzo przerzuty w węzłach chłonnych. Nie planowano chemioterapii adiuwantowej.

Wyniki badania CROSS sugerują obniżenie stopnia zaawansowania nowotworu dzięki zastosowaniu omawianego schematu chemioterapii. W preparacie usuniętym w trakcie resekcji przerzut w co najmniej jednym węzle chłonnym rozpoznano u 50 chorych (31%) w grupie chemioradioterapii skojarzonej z operacją w porównaniu ze 120 chorymi (75%) w grupie wyłącznie operowanej ( $p < 0,001$ ). Po leczeniu neoadiuwantowym stopień zaawansowania patologicznego nowotworu uznano za T2 lub wyższy u 51% chorych z grupy leczonej neoadiuwantowo i u 92% chorych wyłącznie operowanych. Resekcję R0 uzyskano u 148 spośród 161 (92%) chorych z grupy chemioradioterapii w porównaniu ze 111 spośród 161 (69%) chorych z grupy wyłącznej operacji ( $p < 0,001$ ). Całkowitą odpowiedź patologiczną obserwowano u 23% chorych na raka gruczołowego.

W omawianym badaniu wykazano, że dzięki zastosowaniu badanego schematu neoadiuwantowej chemioradioterapii uzyskano znaczącą poprawę mediany czasu przeżycia i odsetka 5-letniego przeżycia odpowiednio do 49 miesięcy i 47%, w porównaniu z odpowiednio 24 miesiącami i 34% w grupie poddanej wyłącznie operacji. Tak korzystny wpływ obserwowano zarówno u chorych na raka gruczołowego, jak i na raka płaskonabłonkowego, a skorygowany iloraz zagrożeń wyniósł 0,741 (0,536-1,024,  $p=0,07$ ). Dane dotyczące przyczyn niepowodzenia leczenia nie są dostępne, ale wyniki tego badania w połączeniu z wynikami wcześniejszych doniesień potwierdzają przydatność standardowego stosowania neoadiuwantowej chemioradioterapii, również u chorych na GEJA, choć nie uzyskano dotychczas ostatecznych dowodów przydatności takiego postępowania w tej podgrupie chorych.

W randomizowanym badaniu II fazy przeprowadzonym przez Eastern Cooperative Oncology Group<sup>16</sup> z udziałem wyłącznie chorych na raka gruczołowego oceniano możliwość poprawienia wyników leczenia dzięki zastosowaniu schematów chemioradioterapii opartych na związkach platyny i zawierających irynotekan lub paklitaksel. Badane schematy zawierały cisplatynę (30 mg/m<sup>2</sup>) i irynotekan (50 mg/m<sup>2</sup>) podawane w dniach 1, 8, 22 i 29 wraz z RT w dawce 45 Gy podawanej przez 5 tygodni lub cisplatynę (30 mg/m<sup>2</sup>) i paklitaksel (50 mg/m<sup>2</sup> we wlewie trwającym godzinę) podawane w dniach 1, 8, 15, 22 i 29 wraz z RT. Po operacji zaplanowano stosowanie chemioterapii cisplatyną (30 mg/m<sup>2</sup>) i irynotekaniem (65 mg/m<sup>2</sup>) lub cisplatyną (75 mg/m<sup>2</sup>) i paklitakselem (175 mg/m<sup>2</sup>), podanej w 3 kursach powtarzanych co 3 tygodnie. Po leczeniu cisplatyną z irynotekaniem całkowitą odpowiedź patologiczną uzyskano u 15% chorych, mediana czasu

przeżycia wyniosła 35 miesięcy, a wskaźnik 5-letniego przeżycia 46%, natomiast po leczeniu cisplatyną i paklitaksem wartości tych parametrów wyniosły odpowiednio 17%, 24 miesiące i 34%. Żaden z tych schematów nie wykazał przewagi nad drugim, wydaje się też mało prawdopodobne, by pozwalały one na uzyskanie lepszych wyników niż schematy wykorzystane w CROSS i innych opisanych wyżej badaniach zawierających 5-FU. Osiągnięcie lepszych wyników leczenia chorych na ten nowotwór, wśród których niepowodzenie często ujawnia się przerzutami odległymi, nadal wymaga opracowania skuteczniejszych leków o działaniu systemowym.

#### OPERACJA I CHEMIORADIOTERAPIA ADIUWANTOWA U CHORYCH NA RAKA ŻOŁĄDKA, W TYM GEJA

W badaniu U.S. Intergroup, które opublikowali MacDonald i wsp. (Southwest Oncology Group, SWOG) 9008/Intergroup [INT] 0116),<sup>14,17</sup> wykazano znaczącą poprawę przeżycia chorych na raka żołądka i GEJA otrzymujących chemioradioterapię po operacji w porównaniu z przeżyciem chorych wyłącznie operowanych. Do udziału w tym badaniu włączono chorych po resekcji R0 nowotworu w stopniu zaawansowania patologicznego od IB (T1N1M0 lub T2N0M0) do IVM0 (T4NkażdyM0), sklasyfikowanych zgodnie z systemem oceny stopnia zaawansowania nowotworów żołądka z 1988 r., obowiązującego w trakcie badania. Nowotwór był umiejscowiony w GEJ u 20% chorych, ale nie przeprowadzono odrębnej analizy tej podgrupy. Do udziału w badaniu włączono jedynie chorych, u których osiągnięto resekcję R0, co utrudnia bezpośrednie porównanie jego wyników z rezultatami innych badań oceniających przydatność leczenia neoadiuwantowego, podczas których wyniki oceny patomorfologicznej nie były z góry znane. Leczenie adiuwantowe składało się z 5-FU (425 mg/m<sup>2</sup>/24 h) i leukoworiny (20 mg/m<sup>2</sup>/24 h) podawanych przez 5 dni, po czym stosowano napromienianie dawką 4500 cGy we frakcjach po 180 cGy/24 h podawaną 5 dni w tygodniu przez 5 tygodni. Dawki 5-FU i leukoworiny modyfikowano w ciągu pierwszych 4 i ostatnich 3 dni RT. Po miesiącu stosowano przez kolejne 2 miesiące 5-dniowe kursy leczenia 5-FU (425 mg/m<sup>2</sup>) i leukoworyną (20 mg/m<sup>2</sup>/24 h). Mediana czasu przeżycia wydłużyła się z 27 do 36 miesięcy, ale toksyczność chemioradioterapii 3 lub 4 stopnia wystąpiła odpowiednio u 42 i 32% chorych. Wskaźnik 3-letniego przeżycia zwiększył się z 41 do 50%. Poprawa wyników dotyczących przeżycia utrzymywała się co najmniej przez 10 lat obserwacji (iloraz zagrożeń dla przeżycia całkowitego 1,32, 95% przedział ufności [PU] 1,10-1,60,

$p=0,0046$ ). Wyniki te sugerują, że omawiane postępowanie jest odpowiednie dla chorych, u których nie zastosowano terapii neoadiuwantowej, choć odrębne rezultaty uzyskane u chorych na nowotwór GEJ nie są dostępne.

Ostatnio opublikowano wyniki metaanalizy badań klinicznych poświęconych chorym na raka gruczołowego żołądka,<sup>43</sup> podczas których uczestników przydzielano losowo do grupy wyłącznie poddawanej operacji lub do grupy otrzymującej adiuwantową chemioterapię, najczęściej schematami zawierającymi 5-FU. Nie podano informacji o odsetku chorych na GEJA, które mogłyby odrębnie ocenić wyniki uzyskane w tej populacji. Niemniej jednak potwierdzono skuteczność leczenia adiuwantowego, uzyskano bowiem znamienne korzystniejsze przeżycie (iloraz zagrożeń 0,82) i przeżycie 5-letnie (49,6 vs 55%,  $p < 0,001$ ). Rezultaty badania INT 0116 oraz omawianej metaanalizy potwierdzają słuszność rozważenia wskazań do adiuwantowego leczenia chorych poddanych resekcji miejscowo zaawansowanego GEJA, nieleczonych przed operacją, konieczne jest jednak przeprowadzenie badań skupiających się na ocenie wyników w tej właśnie grupie chorych.

#### KTÓRA Z METOD JEST SKUTECZNIEJSZA U CHORYCH NA GEJA – NEOADIUWANTOWA CHEMIOTERAPIA CZY CHEMIORADIOTERAPIA?

Radioterapia skojarzona z chemioterapią może odgrywać ważną rolę w neoadiuwantowym lub adiuwantowym radykalnym leczeniu chorych na miejscowo zaawansowany nowotwór. Wyniki badań MAGIC i MRC budzą jednak pewne kontrowersje, świadczą bowiem o korzyściach płynących z zastosowania wyłącznej chemioterapii. Z kolei w badaniach, podczas których wykorzystywano również napromienianie, stwierdzono tendencję do poprawy przeżycia i uzyskiwania lepszej kontroli dzięki takiemu postępowaniu. Jest to ważne, ponieważ pojawienie się miejscowego nawrotu może znacząco pogorszyć jakość życia chorego, w tym utrudnić połykanie i powodować dolegliwości bólowe. Stosowanie RT jest zatem uzasadnione, jeśli objętości tarczowe są bezpieczne i nie ma innych przeciwwskazań do jej podania, choć nie potwierdzono nawet nieznacznego jej wpływu na poprawę przeżycia.

W przeprowadzonej niedawno metaanalizie<sup>44</sup> oceniono wyniki badań, w których badano przeżycie chorych na raka gruczołowego. Moc większości z tych badań była zbyt mała, by można było odpowiedzieć na pytanie o przewagę jednej z metod. Rezultaty tej łącznej analizy przedstawiono w tabeli 5. Potwierdzają one nieznaczące korzyści ze stosowania neoadiuwantowej chemioradioterapii.

TABELA 5

Metaanaliza badań oceniających neoadiuwantowe leczenie chorych na raka gruczołowego przełyku i GEJ <sup>44</sup>		
Leczenie neoadiuwantowe	Wszyscy chorzy (HR, 95% PU)	Rak gruczołowy (HR, 95% PU)
Chemioradioterapia	0,78 (0,70-0,88) $p < 0,0001$	0,75 (0,59-0,95) $p = 0,02$
Chemioterapie	0,87 (0,79-0,96) $p = 0,005$	0,83 (0,71-0,95) $p = 0,01$
Chemioradioterapie vs chemioterapie	0,88 (0,76-1,01) $p = 0,07$	

GEJ – połączenie przełykowo-żołądkowe, HR – iloraz zagrożeń, PU – przedział ufności.

Badacze z German Esophageal Study Group<sup>39</sup> oceniali to zagadnienie w wieloośrodkowym randomizowanym badaniu przeprowadzonym z udziałem chorych na raka gruczołowego GEJ typu I-III według klasyfikacji Siewerta. Stosowano neoadiuwantowo chemioterapie opartą na związkach platyny i 5-FU wyłącznie albo w połączeniu z napromienianiem (cisplatyna/etopozyd z dość małą dawką promieniowania [30 Gy w 15 frakcjach]). Z powodu bardzo powolnego naboru uczestników badanie zakończono przedwcześnie po włączeniu 126 spośród zaplanowanych 452 chorych, niezbędnych do oceny możliwości poprawienia 3-letniego przeżycia o 10% z odpowiednią mocą. Wydaje się jednak, że połączenie chemioterapie z RT okazało się korzystne, ponieważ 3-letnie przeżycie zwiększyło się z 28 do 48%, mediana czasu przeżycia wydłużyła się z 21 do 33 miesięcy ( $p = 0,07$ ), a częstość miejscowej progresji nowotworu zmniejszyła z 41 do 23%. Choć skromna liczba uczestników tego badania nie pozwala na ostateczne wyjaśnienie problemu, uzyskane korzyści są zgodne z obserwowanymi w metaanalizie omówionej powyżej. Częstość uzyskania całkowitej odpowiedzi histopatologicznej zwiększyła się z 2 do 16% ( $p = 0,03$ ), podobnie jak odsetek węzłów chłonnych bez przerzutów (37 vs 64%), co przemawia za możliwością obniżenia stopnia zaawansowania nowotworu. Częstość doszczętnej resekcji wyniosła około 70% w obu ramionach badania, a dołączenie napromieniania nie przyniosło dalszej poprawy. Czas pobytu na oddziale intensywnej terapii i pobytu w szpitalu był w obu grupach podobny, ale w grupie RT było więcej zgonów po operacji (4 vs 10%,  $p = 0,26$ ). Nie opisywano ostrych działań niepożądanych leczenia neoadiuwantowego, ale można się spodziewać zwiększenia ich częstości po dodaniu RT.

W Australii przeprowadzono randomizowane badanie z udziałem mniejszej liczby chorych (75)<sup>45</sup> na raka gruczołowego sięgającego do 2 cm w głąb wpustu żołądka. Przed operacją otrzymywali oni cisplatynę (80 mg/m<sup>2</sup>) skojarzoną z 5-FU we wlewie (1000 mg/m<sup>2</sup>/24 h) w dniach 1 i 21 lub chemioradioterapie złożoną z cisplatyny w tej samej dawce, 5-FU w dawce zmniejszonej do 800 mg/m<sup>2</sup>/24 h i RT w dawce 35 Gy podawanej

w 15 frakcjach przez 3 tygodnie. Częstość uzyskanej odpowiedzi, za którą uznano <10% żywych komórek nowotworowych w preparacie, zwiększyła się z 8 do 31%, a częstość wykonanych resekcji R1 zmniejszyła się z 11 do 0%. Z uwagi na ograniczenia tego badania nie udowodniono poprawy przeżycia ani przeżycia wolnego od nowotworu.

Obserwowane korzyści wskazują wprawdzie, że wyłączna neoadiuwantowa chemioterapie jest właściwą metodą leczenia chorych na miejscowo zaawansowanego GEJA, ale zgromadzono również wystarczająco dużą liczbę danych świadczących, że potencjalnie opcją jest obecnie chemioradioterapie, której znaczenie może się w przyszłości zwiększyć. W miarę opracowywania coraz skuteczniejszych schematów chemioterapie powinna się zmniejszać częstość występowania nawrotów nowotworu w narządach odległych. Jeszcze większe korzyści mogą wynikać z większych możliwości wykonywania resekcji R0 i zmniejszenia ryzyka powstania miejscowych nawrotów, które mogłyby zniweczyć korzyści odnoszone dzięki coraz skuteczniejszej terapii systemowej. Urba i wsp.<sup>9</sup> stwierdzili, że dodanie chemioradioterapie do leczenia chirurgicznego znamienne zmniejsza częstość powstawania miejscowych nawrotów (z 52 do 23%), natomiast wyłączna neoadiuwantowa chemioterapie nie wywiera tak znamiennego wpływu na ich ograniczenie, o czym świadczą wyniki badań U.S Intergroup<sup>37</sup> i MRC,<sup>11</sup> w których miejscowe niepowodzenia były nawet częstsze. Warto zatem zalecać stosowanie RT nie tylko w standardowej praktyce, lecz również w badaniach klinicznych oceniających nowe schematy terapii systemowej, zwiększa to bowiem szansę na dostrzeżenie korzyści takiego postępowania u chorych po niedoszczętnej resekcji lub z miejscowym nawrotem.

#### SWOISTE ZAGADNIENIA PLANOWANIA RADIOTERAPII DLA CHORYCH NA RAKA DALSZEJ CZĘŚCI PRZEŁYKU I GEJA

Nie opracowano standardowych wytycznych planowania RT u chorych na raka i dalszej części przełyku ani GEJA, pewne zagadnienia są jednak swoiste dla

TABELA 6

Dawki promieniowania stosowane w wybranych badaniach randomizowanych oceniających chemioradioterapię poprzedzającą operację		
Badanie	Stosowane jednocześnie leki cytostatyczne	Dawka promieniowania
Walsh i wsp. <sup>40</sup>	Cisplatyna i 5-FU	40 Gy/20 frakcji
Urba i wsp. <sup>9</sup>	Cisplatyna i 5-FU	45 Gy
Burmeister i wsp. <sup>41,45</sup>	Cisplatyna i 5-FU	35 Gy/15 frakcji
Stahl i wsp. <sup>39</sup>	Cisplatyna i etopozyd	30 Gy/15 frakcji
CALGB 9781 <sup>15</sup>	Cisplatyna i 5-FU	50,4 Gy/28 frakcji
CROSS <sup>8</sup>	Paklitaksel i karboplatyna	41,4 Gy/23 frakcje
ECOG 1201 <sup>16</sup>	Cisplatyna i paklitaksel lub cisplatyna i irynotekan	45 Gy/25 frakcji
RTOG 1010 (badanie w toku) <sup>47</sup>	Karboplatyna i paklitaksel wyłącznie lub z trastuzumabem	50,4 Gy/28 frakcji
CALGB 80803 (badanie w toku) <sup>48</sup>	Oksaliplatyna, 5-FU i leukoworyna lub paklitaksel i karboplatyna	50,4 Gy/28 frakcji
RTOG 0436 (radykałna chemioradioterapia, bez operacji, badanie w toku) <sup>46</sup>	Cisplatyna i paklitaksel wyłącznie lub z cetuksymabem	50,4 Gy/28 frakcji

5-FU – 5-fluorouracyl.

tak umiejscowionych nowotworów. Od dawna obserwowano częsty rozsiew nowotworu poza obszar guza w przełyku widoczny w badaniach obrazowych, konieczne jest zatem zachowanie odpowiednio szerokiego marginesu bliższego i dalszego. Niedoskonała rozdzielczość obrazowania metodami TK i PET oraz problemy ze zsynchronizowaniem ich obrazów ze zmianami widocznymi podczas wziernikowania przełyku utrudniają dokładne określenie zasięgu choroby w kierunku bliższym i dalszym.

Uwzględnienie trwających i zakończonych niedawno<sup>16,46-48</sup> przeprowadzonych w Stanach Zjednoczonych badań z udziałem chorych na raka przełyku i żołądka, a także niektórych opublikowanych ostatnio doniesień przeglądowych,<sup>49-52</sup> dostarcza pewnych wskazówek ułatwiających dobór właściwych technik napromieniania. Zasięg nowotworu przełyku najlepiej ustalić na podstawie wszelkich dostępnych informacji, uzyskanych na podstawie wyników badania endoskopowego, obrazowania metodą TK, badania radiologicznego po połknięciu barytowego środka cieniującego i PET. Ponieważ do rozległego rozsiewu nowotworu dochodzi drogą naczyń chłonnych błony śluzowej i warstwy podśluzówkowej, w celu opracowania klinicznej objętości tarczowej (clinical target volume, CTV), obejmującej guz pierwotny i obszar zagrożony występowaniem ognisk nowotworu niewykrywalnych za pomocą badań, które powinny się znaleźć w polu napromieniania, należy zachować bliższy i dalszy margines szerokości 3-4 cm. Jeśli nowotwór nacieka wzdłuż wpustu, w CTV powinny się znaleźć zagrożone wystę-

powaniem przerzutów węzły chłonne położone wzdłuż krzywizny mniejszej żołądka. U chorych na nowotwór dalszego odcinka przełyku lub GEJ zaleca się napromienianie węzłów chłonnych trzewnych, nawet jeśli nie wykazują one cech zajęcia, choć szansa na wyleczenie chorego z przerzutem choćby do jednego z nich jest niewielka. Natomiast margines radialny napromieniania powinien wynosić 1-1,5 cm, ponieważ wówczas obejmuje okołoprzełykowe węzły chłonne i uwzględnia subkliniczny rozsiew nowotworu. W planowanej objętości tarczowej (planning target volume, PTV), projektowanej w celu dostosowania obszaru napromieniania do oszacowanej ruchomości narządu, zmian położenia chorego i parametrów technicznych aparatury, sugeruje się uwzględnienie dodatkowego marginesu o szerokości 0,5-1 cm, jeśli natomiast nie stosuje się technik oceniających ruchomość narządu u poszczególnych chorych, lepiej posłużyć się górnym brzegiem zmiany. Na obszarze działania promieniowania powinien się znaleźć pień trzewny, położony zwykle na poziomie Th12-L1, choć nie udowodniono wpływu napromieniania tej okolicy na przeżycie chorych. Zasady uwzględniania w CTV węzłów chłonnych niewykazujących klinicznych cech przerzutów omówiono w odrębnym doniesieniu.

Dawki promieniowania stosowane przed operacją w omówionych wyżej badaniach randomizowanych oraz w trwających badaniach wieloośrodkowych wahają się od 4140 do 5040 cGy i są podawane we frakcjach po 180-200 cGy/24 h, choć niektórzy autorzy stosowali dawki wynoszące zaledwie 3000 cGy. Schematy napromieniania wykorzystywane w badaniach prowadzonych

obecnie podano w tabeli 6. Zgromadzono dotychczas niewiele dowodów określających zakres dawek zapewniających optymalną równowagę między toksycznością promieniowania a odpowiedzią guza i zyskaniem nad nim kontroli. Zaletą wynikającą z wykorzystania większych dawek może być to, że jeśli nie dochodzi do operacji odpowiadają one typowym dawkom stosowanym w wyłącznej definitywnej chemioradioterapii u chorych na raka przełyku. Na podstawie wyników randomizowanych badań<sup>53</sup> uważa się, że podanie takich dawek może prowadzić do wyleczenia, podczas gdy zastosowanie większych dawek w jednym z badań nie poprawiło wyników leczenia chorych na raka gruczołowego ani raka płaskonabłonkowego przełyku. W leczeniu uzupełniającym operację na ogół stosuje się dawkę wynoszącą 4500 cGy podawaną w 25 frakcjach, przyjętą po opublikowaniu wyników Macdonalda i wsp.<sup>14</sup> Uważa się, że większe dawki stwarzają ryzyko uszkodzenia tkanek aparatu podwieszającego dno żołądka.

U chorych na nowotwory GEJ najchętniej stosuje się symulację z użyciem TK, w trakcie której chory leży nieruchomo z ramionami odsuniętymi poza obszar spożywawanego napromieniania. Badanie TK wykonuje się po doustnym podaniu środka cieniującego, pozwalającego na lepsze uwidocznienie ścian przełyku i żołądka. Dożylnie podanie środka cieniującego ułatwia natomiast ukazanie węzłów chłonnych z przerzutami. Podczas planowania radioterapii można też posłużyć się wynikiem ostatnio wykonanego badania TK. Jeśli planuje się RT trójwymiarowo, wykorzystuje się 3 pola: przednio-tylne oraz skośne prawe i lewe, można też zastosować 4 pola. Jeśli natomiast wykorzystuje się RT z modulowaną intensywnością wiązki, najlepiej ograniczyć się do 5 pól, by uniknąć ekspozycji rozległych obszarów płuc na działania małych dawek promieniowania, może to bowiem wywołać zaburzenia oddechowe.<sup>48</sup> Szczególnej uwagi wymaga określenie dawek przypadających na serce, płuca i nerki, gdy RT podaje się na zmiany umiejscowione nisko.

Gao i wsp.<sup>54</sup> starannie ocenili preparaty histopatologiczne tkanek usuniętych GEJA w celu ustalenia subklinicznego naciekania poza widoczne ognisko nowotworu i zaproponowania marginesów CTV, co ułatwi zaplanowanie leczenia. Przed usunięciem tkanek w trakcie operacji oznaczano obszar usuwany szwami zakładanymi w odległości 3-5 cm, aby móc oznaczyć zasięg nacieku, uwzględniając przy tym obkurczenie się tej części narządu po usunięciu. Dla GEJA (2 pT1, 3 pT2, 1 pT3 i 26 pT4) zakres rozsiewu mikroskopowego wyniósł średnio 10,3±7,2 mm w części bliższej (<30 mm we wszystkich 29 przypadkach) oraz 18,3±16,3 mm w odcinku dalszym (<30 mm w 27/32 przypadki). Zakres mikroskopowego rozsiewu nowotworu wykazywał znamiennej zależności od patologicznego stopnia zaawansowania T nowotworu ( $p=0,012$ ). Zaplanowa-

nie bliższego marginesu CTV wynoszącego 3 cm powinno zapewnić objęcie działaniem promieniowania obszaru naciekania mikroskopowego u wszystkich tych chorych, a zaplanowanie marginesu dalszego wynoszącego 5 cm pokrycie tego obszaru napromienianiem u 94% chorych. U dwóch chorych na raka w stopniu pT1 nie stwierdzono mikroognisk nowotworu. Trudne jest również planowanie RT poprzedzającej operację, ponieważ obszary zajęte przez chorobę są określane na ogół na podstawie wyników badań obrazowych, nie histopatologicznych, a w omawianym badaniu oceniano korelację między tymi wynikami a zasięgiem choroby po zabiegu. Odnosząc się to tego zagadnienia autorzy badania oceniali zależność między długością obszaru zajętego przez nowotwór GEJ uwidoczniiony w badaniach obrazowych a jego długością w badaniu histopatologicznym. Zbadanie endoskopowe i TK pozwalają dokładnie ustalić długość obszaru zajętego przez chorobę w badaniu histopatologicznym. Średnia długość tego obszaru w badaniu endoskopowym, TK i badaniu histopatologicznym wyniosła odpowiednio 4,37±1,64, 4,25±1,61 i 4,46±1,45 cm ( $p < 0,05$ ). Natomiast długość ta oceniona na podstawie badania radiologicznego przeprowadzonego po połknięciu barytowego środka cieniującego była zaniziona i wyniosła 3,90±1,58 cm, podczas gdy w badaniu histopatologicznym wyniosła 4,46±1,45 cm,  $p < 0,05$ ), dlatego dokładność tej metody obrazowania narządów budzi wątpliwości.

Alternatywą metodą arbitralnego doboru marginesu PTV jest 4-wymiarowe obrazowanie TK,<sup>52,55-57</sup> uwzględniające ruchomość narządów i właściwe określenie objętości. Pozwala to na indywidualne ustalenie marginesu u każdego z chorych oraz poznanie zakresu ruchomości narządów. Jeśli natomiast margines ustala się na podstawie obrazu w jednym momencie, ognisko nowotworu może się znaleźć poza centrum osi poruszania się narządu, bardziej skrajnie i margines będzie nieodpowiedni. Właściwym rozwiązaniem może być wówczas bramkowanie oddechowe i (lub) użycie technik opartych na znacznikach stanowiących punkt odniesienia.

Stwierdzono znaczną ruchomość GEJA, podczas gdy ruchomość nowotworów położonych wyżej nie odgrywa tak ważnej roli. Czterowymiarowe obrazowanie TK informuje o zakresie ruchomości narządów u poszczególnych chorych. Wyniki badań<sup>55,57</sup> oceniających zmiany w dolnym odcinku przełyku sugerują, że zakres ruchu występujący u 95% chorych na obrazach w pozycji pośredniej wynosi około 0,8 cm w kierunku z lewa na prawo i przednio-tylnym oraz ±1,3 cm w kierunku z góry ku dołowi. Pozwala to ustalić margines dla każdego z chorych za pomocą 4-wymiarowej TK, jeśli tylko metoda ta jest dostępna. W rzeczywistości podczas planowania na podstawie pojedynczego obrazu może być konieczne założenie nieco szerszego marginesu, ponie-

waż na obrazie tym przełyk bywa uchwycony w oddaleniu od punktu pośredniego zakresu wykonywanego ruchu. Planowanie zakresu marginesów wymagających uwzględnienia w związku z tą niewiadomą (boczenie 1,2-1,8 cm w każdym kierunku, 1,3-1,6 cm w kierunku tylno-przednim, 3,2 cm w kierunku z góry ku dołowi) może doprowadzić do osiągnięcia niedopuszczalnego nasilenia toksyczności terapii. Nie wiadomo zatem, czy warto wówczas dokładać aż takich starań, jeśli planuje się również leczenie operacyjne. Warto też poszerzyć margines o dodatkowe  $\geq 5$  mm, by zniwelować inne błędy ustawienia aparatury oraz wyznaczania granic ogniska nowotworu.<sup>52,56</sup> Należy zachować ostrożność w przyjmowaniu tych poszerzonych marginesów kiedy stosowane jest skojarzone leczenie z użyciem trzech metod, gdyż konwencjonalne planowanie w leczeniu skojarzonym bardzo często daje wyleczenie miejscowe po operacji. Należałoby zaprojektować badania kliniczne oceniające rzeczywistą przydatność poszerzenia marginesu, które może wyraźnie zwiększać również występowanie działań niepożądanych leczenia.

#### PODSUMOWANIE I DALSZE KIERUNKI BADAŃ

Zapadalność na raki gruczołowe dalszego odcinka przełyku i GEJ zwiększa się. System klasyfikacji opracowany przez Siewerta oraz wyodrębnienie GEJA jako osobnej jednostki chorobowej w klasyfikacji AJCC powinno ułatwić projektowanie badań zmierzających do poprawienia wyników leczenia. Doszczętne wycięcie zmiany rosnącej miejscowo, będącej we wczesnym stadium zaawansowania i niewykazującej cech rozsiewu ani naciekania poza warstwę podśluzówkową rokuje wprawdzie dobrze, ale chory na nowotwory bardziej zaawansowane mogą odnieść korzyść tylko dzięki zastosowaniu leczenia skojarzonego i resekcji w szerszym zakresie, zapewniającej uzyskanie ujemnego marginesu

chirurgicznego oraz limfadenektomii. Wykorzystuje się różne metody operacyjne, a wybór najskuteczniejszej z nich, zapewniającej wykonanie resekcji R0 przy zmniejszonym ryzyku powikłań i pozwalającej na zachowanie jak najlepszej jakości życia, wymaga uzyskania dalszych informacji. Leczenie skojarzone z użyciem neoadiuwantowej chemioterapii lub chemioradioterapii poprawia przeżycie chorych na nowotwory bardziej zaawansowane, a zgromadzone dowody świadczą o największej skuteczności chemioradioterapii. W cechujących się dużą mocą randomizowanych badaniach wykazano wyraźną korzyść odnoszoną dzięki zastosowaniu neoadiuwantowej chemioterapii paklitaksemem i karboplatiną jednocześnie z napromienianiem, konieczne jest jednak dążenie do dalszej poprawy wyników dzięki optymalizacji leczenia i zmniejszeniu częstości powstawania nawrotów w narządach odległych.

Autorzy wielośrodkowych badań prowadzonych obecnie z udziałem chorych na miejscowo zaawansowane raki przełyku oceniają rolę trastuzumabu i cetuksymabu w uzyskaniu lepszych wyników leczenia. W Stanach Zjednoczonych trwa badanie 80803 prowadzone przez Cancer and Leukemia Group B oceniające możliwość wykorzystania widocznej w PET odpowiedzi na wstępną dawkę neoadiuwantowej chemioterapii do wyboru tych samych lub innych leków skojarzonych z RT w dalszym leczeniu poprzedzającym operację. Badana jest też przydatność innych leków w terapii chorych na raka przełyku i GEJA z przerzutami, a leki o zachęcającej skuteczności powinny być ocenione w porównaniu ze standardowymi neoadiuwantowymi chemioterapeutykami.

©2013 Elsevier Inc. This article from Seminars in Radiation Oncology 2013;23:38-50 Therapy for Locally Advanced Adenocarcinoma of the Gastroesophageal Junction: Optimizing Outcome by Lawrence Kleinberg is translated and reprinted with permission of Elsevier.

#### PIŚMIENNICTWO

1. Blot WJ, Devesa SS, Kneller RW, et al: Rising incidence of adenocarcinoma of the esophagus and gastric cardia. *JAMA* 265:1287-1289, 1991.
2. Yee YK, Wong BC: Adenocarcinoma of the esophagogastric junction: Do we see more or less? *J Gastroenterol Hepatol* 23:1627-1628, 2008.
3. Devesa SS, Blot WJ, Stone BJ, et al: Recent cancer trends in the united states. *J Natl Cancer Inst* 87:175-182, 1995.
4. Devesa SS, Blot WJ, Fraumeni JF Jr: Changing patterns in the incidence of esophageal and gastric carcinoma in the united states. *Cancer* 83:2049-2053, 1998.
5. Freedman ND, Abnet CC, Leitzmann MF, et al: A prospective study of tobacco, alcohol, and the risk of esophageal and gastric cancer subtypes. *Am J Epidemiol* 165:1424-1433, 2007.
6. Lagergren J, Bergström R, Lindgren A, et al: Symptomatic gastroesophageal reflux as a risk factor for esophageal adenocarcinoma. *N Engl J Med* 340:825-831, 1999.
7. Tejani MA, Burtens BA: Multi-modality therapy for cancer of the esophagus and GE junction. *Curr Treat Options Oncol* 13:390-402, 2012.
8. van Hagen P, Hulshof MC, van Lanschot JJ, et al: Preoperative chemoradiotherapy for esophageal or junctional cancer. *N Engl J Med* 366:2074-2084, 2012.
9. Urba SG, Orringer MB, Turrisi A, et al: Randomized trial of preoperative chemoradiation versus surgery alone in patients with locoregional esophageal carcinoma. *J Clin Oncol* 19:305-313, 2001.
10. Hulscher JB, van Lanschot JJ: Individualised surgical treatment of patients with an adenocarcinoma of the distal oesophagus or gastro-oesophageal junction. *Dig Surg* 22:130-134, 2005.
11. Medical Research Council Oesophageal Cancer Working Group: Surgical resection with or without preoperative chemotherapy in oesophageal cancer: A randomised controlled trial. *Lancet* 359:1727-1733, 2002.
12. Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, et al: Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med* 355:11-20, 2006.
13. Ychou M, Boige V, Pignon JP, et al: Perioperative chemotherapy compared with surgery alone for resectable gastroesophageal adenocarcinoma: An FNCLCC and FFCO multicenter phase III trial. *J Clin Oncol* 29:1715-1721, 2011.



14. Smalley SR, Benedetti JK, Haller DG, 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* 30:2327-2333, 2012.
15. Tepper J, Krasna MJ, Niedzwiecki D, et al: Phase III trial of trimodality therapy with cisplatin, fluorouracil, radiotherapy, and surgery compared with surgery alone for esophageal cancer: CALGB 9781. *J Clin Oncol* 26:1086-1092, 2008.
16. Kleinberg L, Catalano P, Forastiere A: Long-term survival outcome of E1201: An eastern cooperative oncology group (ECOG) randomized phase II trial of neoadjuvant preoperative paclitaxel/cisplatin/radiotherapy (RT) or irinotecan/cisplatin/RT in endoscopy with ultrasound (EUS) staged esophageal adenocarcinoma. *J Clin Oncol* 30:69, 2012 (suppl 4).
17. Macdonald JS, Smalley SR, Benedetti J, et al: Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. *N Engl J Med* 345:725-730, 2001.
18. Siewert JR, Stein HJ, Feith M: Adenocarcinoma of the esophago-gastric junction. *Scand J Surg* 95:260-269, 2006.
19. Siewert JR, Höltscher AH, Becker K, et al: Cardia cancer: Attempt at a therapeutically relevant classification [in German]. *Chirurg* 58:25-32, 1987.
20. Feith M, Stein HJ, Siewert JR: Adenocarcinoma of the esophagogastric junction: Surgical therapy based on 1602 consecutive resected patients. *Surg Oncol Clin N Am* 15:751-764, 2006.
21. Rice TW, Blackstone EH, Rusch VW: 7th edition of the AJCC cancer staging manual: Esophagus and esophagogastric junction. *Ann Surg Oncol* 17:1721-1724, 2010.
22. Rusch VW, Rice TW, Crowley J, et al: The seventh edition of the American Joint Committee on Cancer/International Union Against Cancer staging manuals: The new era of data-driven revisions. *J Thorac Cardiovasc Surg* 139:819-821, 2010.
23. Gertler R, Stein HJ, Langer R, et al: Long-term outcome of 2920 patients with cancers of the esophagus and esophagogastric junction: Evaluation of the new union internationale contre le cancer/American joint cancer committee staging system. *Ann Surg* 253:689-698, 2011.
24. Leers JM, DeMeester SR, Chan N, et al: Clinical characteristics, biologic behavior, and survival after esophagectomy are similar for adenocarcinoma of the gastroesophageal junction and the distal esophagus. *J Thorac Cardiovasc Surg* 138:594-602, 2009; discussion 601-602.
25. Rice TW, Rusch VW, Apperson-Hansen C, et al: Worldwide esophageal cancer collaboration. *Dis Esophagus* 22:1-8, 2009.
26. Rice TW, Rusch VW, Ishwaran H, et al: Cancer of the esophagus and esophagogastric junction: Data-driven staging for the seventh edition of the American Joint Committee on Cancer/International Union Against Cancer cancer staging manuals. *Cancer* 116:3763-3773, 2010.
27. Leers JM, DeMeester SR, Oezcelik A, et al: The prevalence of lymph node metastases in patients with T1 esophageal adenocarcinoma a retrospective review of esophagectomy specimens. *Ann Surg* 253:271-278, 2011.
28. Stein HJ, Feith M, Bruecher BL, et al: Early esophageal cancer: Pattern of lymphatic spread and prognostic factors for long-term survival after surgical resection. *Ann Surg* 242:566-573, 2005; discussion 573-575.
29. Raja S, Rice TW, Goldblum JR, et al: Esophageal submucosa: The watershed for esophageal cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 142:1403-575.11.e1, 2011.
30. DiMusto PD, Orringer MB: Transhiatal esophagectomy for distal and cardia cancers: Implications of a positive gastric margin. *Ann Thorac Surg* 83:1993-1998, 2007; discussion 1998-1999.
31. Omloo JM, Lagarde SM, Hulscher JB, et al: Extended transthoracic resection compared with limited transhiatal resection for adenocarcinoma of the mid/distal esophagus: Five-year survival of a randomized clinical trial. *Ann Surg* 246:992-1000, 2007; discussion 1000-1001.
32. Sasako M, Sano T, Yamamoto S, et al: Left thoracoabdominal approach *versus* abdominal-transhiatal approach for gastric cancer of the cardia or subcardia: A randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 7:644-651, 2006.
33. Luketich JD, Pennathur A, Awais O, et al: Outcomes after minimally invasive esophagectomy: Review of over 1000 patients. *Ann Surg* 256:95-103, 2012.
34. Biere SS, van Berge Henegouwen MI, Maas KW, et al: Minimally invasive *versus* open oesophagectomy for patients with oesophageal cancer: A multicentre, open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 379:1887-1892, 2012.
35. Dantoc M, Cox MR, Eslick GD: Evidence to support the use of minimally invasive esophagectomy for esophageal cancer: A meta-analysis. *Arch Surg* 147:768-776, 2012.
36. Kelsen DP, Winter KA, Gunderson LL, et al: Long-term results of RTOG trial 8911 (USA intergroup 113): A random assignment trial comparison of chemotherapy followed by surgery compared with surgery alone for esophageal cancer. *J Clin Oncol* 25:3719-3725, 2007.
37. Kelsen DP, Ginsberg R, Pajak TF, et al: Chemotherapy followed by surgery compared with surgery alone for localized esophageal cancer. *N Engl J Med* 339:1979-1984, 1998.
38. Allum WH, Stenning SP, Bancewicz J, et al: Long-term results of a randomized trial of surgery with or without preoperative chemotherapy in esophageal cancer. *J Clin Oncol* 27:5062-5067, 2009.
39. Stahl M, Walz MK, Stuschke M, et al: Phase III comparison of preoperative chemotherapy compared with chemoradiotherapy in patients with locally advanced adenocarcinoma of the esophagogastric junction. *J Clin Oncol* 27:851-856, 2009.
40. Walsh TN, Noonan N, Hollywood D, et al: A comparison of multimodal therapy and surgery for esophageal adenocarcinoma. *N Engl J Med* 335:462-467, 1996.
41. Burmeister BH, Smithers BM, Gebski V, et al: Surgery alone *versus* chemoradiotherapy followed by surgery for resectable cancer of the oesophagus: A randomised controlled phase III trial. *Lancet Oncol* 6:659-668, 2005.
42. Tillman GF, Pawlicki T, Koong AC, et al: Preoperative *versus* postoperative radiotherapy for locally advanced gastroesophageal junction and proximal gastric cancers: A comparison of normal tissue radiation doses. *Dis Esophagus* 21:437-444, 2008.
43. GASTRIC (Global Advanced/Adjuvant Stomach Tumor Research International Collaboration) Group, Paoletti X, Oba K, et al: Benefit of adjuvant chemotherapy for resectable gastric cancer: A meta-analysis. *JAMA* 303:1729-1737, 2010.
44. Sjoquist KM, Burmeister BH, Smithers BM, et al: Survival after neoadjuvant chemotherapy or chemoradiotherapy for resectable oesophageal carcinoma: An updated meta-analysis. *Lancet Oncol* 12:681-692, 2011.
45. Burmeister BH, Thomas JM, Burmeister EA, et al: Is concurrent radiation therapy required in patients receiving preoperative chemotherapy for adenocarcinoma of the oesophagus? A randomised phase II trial. *Eur J Cancer* 47:354-360, 2011.
46. RTOG 0436: A phase III trial evaluating the addition of cetuximab to paclitaxel, cisplatin, and radiation for patients with esophageal cancer who are treated without surgery.
47. RTOG 1010: A phase III trial evaluating the addition of trastuzumab to trimodality treatment of Her2-overexpressing esophageal adenocarcinoma.
48. CALGB 80803: Phase II randomized study of PET scan-directed combined modality therapy in patients with esophageal cancer receiving FOLFOX-6 chemotherapy *versus* paclitaxel and carboplatin.
49. Van Cutsem E, Van de Velde C, Roth A, et al: Expert opinion on management of gastric and gastro-oesophageal junction adenocarcinoma on behalf of the European organisation for research and treatment of cancer (EORTC)-gastrointestinal cancer group. *Eur J Cancer* 44:182-194, 2008.
50. Yang GY, McClosky SA, Khushalani NI: Principles of modern radiation techniques for esophageal and gastroesophageal junction cancers. *Gastrointest Cancer Res* 3:S6-S10, 2009 (2 suppl).
51. Matzinger O, Gerber E, Bernstein Z, et al: EORTC-ROG expert opinion: Radiotherapy volume and treatment guidelines for neoadjuvant radiation of adenocarcinomas of the gastroesophageal junction and the stomach. *Radiother Oncol* 92:164-175, 2009.
52. Whitfield GA, Jackson A, Moore C, et al: Radical chemoradiotherapy for adenocarcinoma of the distal oesophagus and esophagogastric junction: What planning margins should we use? *Br J Radiol* 81:921-934, 2008.
53. Minsky BD, Pajak TF, Ginsberg RJ, et al: INT 0123 Radiation Therapy Oncology Group 94-05) phase III trial of combined-modality therapy for esophageal cancer: High-dose *versus* standard-dose radiation therapy. *J Clin Oncol* 20:1167-1174, 2002.
54. Gao XS, Qiao X, Wu F, et al: Pathological analysis of clinical target volume margin for radiotherapy in patients with esophageal and gastroesophageal junction carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 67:389-396, 2007.
55. Zhang X, Zhao KL, Guerrero TM, et al: Four-dimensional computed tomography-based treatment planning for intensity-modulated radiation therapy and proton therapy for distal esophageal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 72:278-287, 2008.
56. Zhao KL, Liao Z, Bucci MK, et al: Evaluation of respiratory-induced target motion for esophageal tumors at the gastroesophageal junction. *Radiother Oncol* 84:283-289, 2007.
57. Yaremko BP, Guerrero TM, McAleer MF, et al: Determination of respiratory motion for distal esophagus cancer using four-dimensional computed tomography. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 70:145-153, 2008.
58. Li T, Schreiber E, Thorndyke B, et al: Radiation dose reduction in four-dimensional computed tomography. *Med Phys* 32:3650-3660, 2005.

## KOMENTARZ



Dr hab. n. med.  
Lucjan Wyrwicz, prof. nadzw. COI,  
Klinika Gastroenterologii  
Onkologicznej  
Centrum Onkologii – Instytut  
im. Marii Skłodowskiej-Curie,  
Warszawa

Przedstawione w aktualnym numerze „Onkologii po Dyplomie” dwa artykuły dotyczące nowotworów górnego odcinka przewodu pokarmowego stanowią komplementarne zestawienie aktualnego sposobu postępowania i przyszłych kierunków rozwoju leczenia chorych na raka przełyku. Pod względem epidemiologicznym, etiologicznym oraz terapeutycznym nowotwory przełyku i połączenia przełykowo-żołądkowego są odrębnymi grupami nowotworów. W przełyku występują dwa rodzaje nowotworów o odmiennym utkaniu histologicznym – rak gruczołowy i rak płaskonabłonkowy. Chociaż intuicyjnie każdy z nich wymaga innego podejścia terapeutycznego, w większości badań klinicznych przeprowadzonych dawniej chorych na te nowotwory traktowano wspólnie. Z onkologicznego punktu widzenia podstawową różnicą między tymi nowotworami jest odmienna lokalizacja w przełyku, ponieważ dominujący w połączeniu przełykowo-żołądkowym rak gruczołowy rozwija się zwykle w dalszym odcinku przełyku lub powstaje w następstwie naciekania przełyku przez nowotwór wywodzący się z żołądka. Inna jest też podatność obu typów raka na chemioradioterapię, której zastosowanie stwarza możliwość definitywnego leczenia chorych na raka płaskonabłonkowego. Z praktycznego punktu widzenia odmienne czynniki etiologiczne powodują, że chorych na raka gruczołowego cechuje zwykle mniej obciążenia ogólnych i lepszy stan odżywienia. Tym samym komplementarne na pierwszy rzut oka dwa artykuły, traktują o tematach powiązanych prawie wyłącznie spójnymi kodami w klasyfikacji ICD-10. Hong i wsp. w artykule opublikowanym w *Seminars in Radiation Oncology*, omawiając leczenie w kontekście rozwoju radiochemioterapii raka przełyku, w dużej części opisują dane uzyskane dla nowotworów o różnicowaniu płaskonabłonkowym. Tymczasem Kleinberg w kolejnym artykule skupia się wyłącznie na przedstawieniu optymalnego postępowania w gruczołowym raku połączenia przełykowo-żołądkowego.

W artykule poświęconym przyszłości postępowania w raku przełyku omówiono kolejne metody leczenia celowanego molekularnie ocenianego dotychczas u chorych na ten nowotwór, z rozróżnieniem badań poświęconych leczeniu radykalnemu i paliatywnemu oraz wyłącznej chemio-

terapii i chemioradioterapii. Choć podejście systematyczne do mechanizmów molekularnych lub grup leków wydaje się poprawne, artykuł dość mało krytycznie podchodzi do tego, że większość z prezentowanych w nim danych dotyczy pierwotnie raka gruczołowego żołądka, z poszerzeniem grupy badanej o nowotwory wpustu (dopuszczając tu oba rodzaje różnicowania histologicznego). Przedstawiając poszczególne metody leczenia, a następnie leki, wyróżniono wśród nich działające na uznane oraz nowe cele terapeutyczne. Wydaje się jednak, że brakuje w omawianym artykule wyznaczenia granicy między istotnymi i mniej obiecującymi kierunkami rozwoju. Nie ma wątpliwości, że leczenie ukierunkowane na receptor HER2 w przypadku jego nadekspresji może przynieść istotną korzyść chorym na raka gruczołowego. W przytoczonym badaniu TOGA (trastuzumab w połączeniu z chemioterapią) rzeczywiście obserwowano wydłużenie czasu przeżycia. Dane te należy zestawić z niekorzystnymi wynikami połączenia lapatynibu z chemioterapią opartą na kapecytabinie i oksaliplatinie, przedstawionymi podczas ASCO 2013 (streszczenie LBA4001). Hong i wsp. zwracają jednocześnie uwagę, że z dużym optymizmem należy się przyglądać aktualnym perspektywom dla chorych na nowotwory górnego odcinka przewodu pokarmowego z nadekspresją HER2. W tej grupie będzie oceniana przydatność metod, które okazały się skuteczne w leczeniu chorych na raka piersi, takich jak pooperacyjne leczenie trastuzumabem, paliatywna monoterapia T-DMI (trastuzumab z emtansyną), a także schemat, o którym autorzy nie wspomnieli, porównujący pertuzumab z trastuzumabem w połączeniu z chemioterapią. Drugim niewątpliwym przełomem w leczeniu celowanym może się okazać działanie ukierunkowane na amplifikację innego receptora powierzchniowego – MET i jego liganda – HGF. Na znaczenie tego szlaku wskazują zwłaszcza upublicznione już dane pochodzące z badań klinicznych II fazy oceniających rylotumumab. Związek szlaku MET z nowotworami jest podobny jak w przypadku HER2. Ważnymi argumentami przemawiającymi za przydatnością takiego leczenia są przede wszystkim silny związek amplifikacji MET z rozwojem nowotworu, dość liczna grupa chorych, w której można zastosować tę metodę (porównywalna lub większa z populacją chorych z nadekspresją HER2), a także korzystny profil toksyczności leczenia anty-MET. Jeśli zestawić to z obserwowanym w przytoczonym przez autorów artykule istotnym wydłużeniem przez rylotumumab czasu przeżycia w grupie chorych tzw. MET-high (HR 0,29, 95% PU 0,11-0,76,  $p=0,012$ ), pozostaje tylko czekać na potwierdzenie słuszności tych spostrzeżeń w wynikach badań III fazy. Podsumowując trzeba stwierdzić, że w praktyce klinicznej żadna z przedstawionych metod leczenia nie poprawiła istotnie skuteczności ani bezpieczeństwa chemioradioterapii,

co sprawia, że po lekturze omawianego artykułu pozostaje pewien niedosyt.

Drugi artykuł, autorstwa Kleinberga, stanowi dobre przekrojowe zestawienie faktów dotyczących optymalnego postępowania w raku gruczołowym połączenia przełykowo-żołądkowego. Jego lekturę polecam zwłaszcza lekarzom w trakcie szkolenia specjalizacyjnego. W niewielu zespołach klinicznych można mieć dostęp do pełnego repertuaru technik koniecznych do optymalnego opracowania diagnostyki i leczenia chorych na tak umiejscowiony nowotwór, w tym PET, endoskopii, leczenia chirurgicznego (również chirurgii klatki piersiowej), radioterapii i chemioterapii. Nie ma wątpliwości, że dla licznej grupy chorych najważniejsze jest wspólne planowanie postępowania przez lekarzy specjalizujących się w wykonywaniu wymienionych zabiegów diagnostycznych i terapeutycznych. Pomijając pomniejsze błędy zawarte w oryginalnym opracowaniu (nieprawidłowo przedstawiona klasyfikacja Siewerta – poprawną zamieściła redakcja „Onkologii po Dyplomie”, jest ona też dostępna np. na stronie internetowej pod adresem URL - [http://www.ganfyd.org/index.php?title=Siewert\\_classification](http://www.ganfyd.org/index.php?title=Siewert_classification)), omawiany artykuł jest opracowaniem kompletnym, mogącym stanowić ważne kompendium wiedzy. Autor właściwie przedstawia siłę dowodu przemawiającego za poszczególnymi strategiami o charakterze rozłącznym (typu wybór między postępowaniem przed- a pooperacyjnym), a wielce wartościowa,

także dla onkologów klinicznych, może być część artykułu poświęcona odpowiedniemu planowaniu radioterapii. Dla pełniejszego zrozumienia złożoności opcji terapeutycznych dla chorych na nowotwory o tej lokalizacji narządowej warto prześledzić tabelę 4, która dobrze oddaje szeroki zakres badanych metod leczenia, a co za tym idzie szerokie możliwości adaptacji postępowania do konkretnej sytuacji klinicznej danego chorego. Brakuje w omawianym artykule głosu krytyki wobec niektórych strategii terapeutycznych, a także wskazania, w jakim kierunku powinien podążać rozwój nowych technik leczenia. Stosowanie taksoidów w leczeniu przedoperacyjnym chorych na raka przełyku prowadzi do rewolucji w klasycznym wskazaniu do chemioradioterapii z użyciem cisplatyny i 5-fluorouracylu. Oczywiście korzystniejszy profil toksyczności nakazuje rozważenie tej metody jako nowego standardu postępowania i detronizację poprzedniego standardu bez konieczności formalnego porównania ich wyników. Z praktyki klinicznej wiadomo też, że w omawianej grupie chorych zaplanowane postępowanie wielodyscyplinarne stosunkowo często nie może być w pełni zrealizowane z powodu powikłań. Chociaż często nie uzyskano pochodzących z badań klinicznych twardych dowodów potwierdzających słuszność takiego postępowania, wydaje się, że cenne byłoby wskazanie opcjonalnych procedur ratunkowych do stosowania w przypadku nietolerancji postępowania przedoperacyjnego.

#### Piśmiennictwo ze str. 53

##### PIŚMIENNICTWO

1. Berrington de Gonzalez A, Kutsenko A, Rajaman P. Sarcoma risk after radiation exposure. *Clin Sarcoma Res* 2012;2:182.
2. Bjerkeheggen B, Smastuen MC, Hall KS, et al. Why do patients with radiation-induced sarcomas have a poor sarcoma-related survival? *Br J Cancer* 2012;106:297-306.
3. Mavrogenis AF, Pala E, Guerra G, et al. Post-radiation sarcomas. Clinical outcome of 52 patients. *J Surg Oncol* 2012;105:570-576.
4. Sheth GR, Cranmer LD, Smith BD, et al. Radiation-induced sarcoma of the breast: a systematic review. *Oncologist* 2012;17:405-418.
5. Huvos AG, Woodard HQ, Cahan WG, et al. Postradiation osteogenic sarcoma of bone and soft tissues. A clinicopathologic study of 66 patients. *Cancer* 1985;55:1244-1255.
6. Erel E, Vlachou E, Athanasiadou M, et al. Management of radiation-induced sarcomas in a tertiary referral centre: A review of 25 cases. *Breast* 2010;16:424-427.
7. Rutkowski P, Nowecki ZI (red.). Mięśaki tkanek miękkich u dorosłych – monografia. Medical Tribune, Warszawa 2009.
8. Ruka W, Rutkowski P, Krzakowski M i wsp. Mięśaki tkanek miękkich u dorosłych – zasady postępowania diagnostyczno-terapeutycznego. *Onkol Prakt Klin* 2009;5:198-210.