

Postavenie chirurgie, adjuvantnej a neoadjuvantnej liečby pri karcinóme žalúdka

MUDr. Štefan Pörsök¹, MUDr. Robert Duchoň, PhD.², doc. MUDr. Daniel Pindák, PhD.², MUDr. Silvia Jurišová³, MUDr. Jozef Dolník², MUDr. Jana Pavlendová²

¹II. onkologická klinika LF UK a NOÚ, Bratislava

²Klinika chirurgickej onkológie LF SZU a NOÚ, Bratislava

³Klinika klinickej onkológie LF SZU a NOÚ, Bratislava

Celosvetovo sledujeme rôzne postupy v multimodálnej liečbe karcinómu žalúdka. Ázijské krajiny sa spoliehajú predovšetkým na chirurgiu s následnou adjuvantnou chemoterapiou, perioperačná chemoterapia sa stala štandardom v Európe, v USA je štandardom adjuvantná chemorádioterapia a nedávno bola do odporúčaných liečebných postupov zaradená neoadjuvantná chemoterapia.

KLúčové slová: karcinóm žalúdka, multimodálna liečba, chirurgická resekcia, neoadjuvantná chemoterapia, perioperačná chemoterapia.

Position of surgery, adjuvant and neoadjuvant therapy in gastric cancer

Worldwide exists different practices in multimodal treatment of gastric cancer. Asian countries based on surgery followed by adjuvant chemotherapy, perioperative chemotherapy has become the standard in Europe, the USA is the standard adjuvant chemoradiotherapy and more recently to recommended therapies was included neoadjuvant chemotherapy.

Key words: gastric cancer, multimodal treatment, surgical resection, neoadjuvant chemotherapy, perioperative chemotherapy.

Onkológia (Bratisl.), 2015; roč. 10(5): 286–290

Úvod

Radikálny chirurgický zákrok je jediná potenciálne kuratívna liečba lokalizovaného/lokálne pokročilého karcinómu žalúdka. Optimálny chirurgický výkon pri liečbe karcinómu žalúdka závisí od lokalizácie tumoru a rozsahu ochorenia. Cieľom radikálneho resekcijného výkonu je dosiahnuť mikroskopicky čisté resekcijné línie, teda R0 resekciu. Pravdepodobnosť postihnutia jednotlivých uzlinových etáží závisí od biologických vlastností nádoru, T štádia ochorenia a od lokalizácie nádoru na žalúdku. Distantné tumory (antrum, pylorický kanál) predstavujú približne 35 % zo všetkých karcinómov žalúdka. Keďže vo výsledkoch štúdií nie je pozorovaný rozdiel v 5-ročnom prežívaní u pacientov, ktorí sa podrobili subtotálnej verzus totálnej gastrektómii, je možné pri malých karcinómoch intestinálneho typu v distálnej časti žalúdka, pri ktorých je možné dosiahnuť negatívne resekcijné okraje, indikovať subtotálnu gastrektómiu s D2 lymfadenektómiou. Pri tumoroch proximálnej polovice žalúdka alebo pri karcinómoch difúzneho typu je totálna gastrektómia s D2 lymfadenektómiou odporúčaná ako štandardná súčasť radikálnej chirurgickej resekcie žalúdka.

Pomerne zriedkavý včasný karcinóm žalúdka je karcinóm žalúdka lokalizovaný na mukózu a/alebo submukózu žalúdka. Pre tento typ karcinómu žalúdka je typické dlhodobé prežívanie po radikálnej liečbe. Liečba včasného karcinómu žalúdka je buď endoskopická, alebo chirurgická.

Ak ide o štádium T1a, endoskopická resekcia sa považuje za kuratívnu metódu. Chirurgickou liečbou včasného karcinómu žalúdka sú modifikované resekcije žalúdka s modifikovaným typom lymfadenektómie. Chemoterapia sa väčšinou neindikuje.

Bohužiaľ, väčšina prípadov karcinómu žalúdka je diagnostikovaná v lokálne pokročilom štádiu ochorenia. Zlá prognóza pacientov s týmto rozsahom ochorenia je daná včasnou recidívou po chirurgickej resekcii primárneho tumoru. Tento poznatok viedol k rozvoju koncepcie (neo) adjuvantnej liečby. Počnúc 80. rokom minulého storočia bolo publikovaných niekoľko štúdií skúmajúcich efekt predoperačnej, perioperačnej alebo pooperačnej liečby u pacientov s lokálne pokročilým karcinómom žalúdka po kuratívnej resekcii. Avšak, v rôznych oblastiach sveta boli/ sú preferované rôzne terapeutické režimy. Kým adjuvantná chemoterapia je preferovaná v Ázii, adjuvantná chemorádioterapia je favorizovaná v USA a perioperačná chemoterapia je považovaná za liečbu voľby v Európe.

Podľa Svetovej zdravotníckej organizácie (WHO) je karcinóm žalúdka treťou najčastejšou malignitou diagnostikovanou vo svete (<http://apps.who.int/ghodata/>). Vzhľadom na to, že nie sú žiadne existujúce skriningové programy na Západe, ako je to vo väčšine ázijských krajín, karcinóm žalúdka je častejšie diagnostikovaný v pokročilom štádiu. Napriek radikálnej chirurgickej resekcii s adekvátnou lymfadenektómiou je

prognóza ochorenia zlá. Päťročné prežívanie pacientov vo včasnom štádiu je 75 %, ale v pokročilom štádiu ochorenia s rozsiahlym postihnutím lymfatických uzlín menšia ako 30 %. V Európe od roku 1990 neoadjuvantná terapia významne zlepšila túto nepriaznivú prognózu lokálne pokročilých ochorení. Štúdie fázy II preukázali pozitívny efekt na zmenšenie rozsahu ochorenia vrátane R0 resekcii a v porovnaní s historickými štúdiami zlepšila celkové prežívanie (1, 2).

Neoadjuvantná a perioperačná chemoterapia

Neoadjuvantná alebo perioperačná chemoterapia (CT) je v súčasnosti vo väčšine európskych krajín odporúčaným terapeutickým postupom v liečbe karcinómu žalúdka. Je indikovaná na základe výsledkov pilotnej britskej štúdie MAGIC a francúzskej štúdie FNLCC/FFCD. Obe štúdie preukázali významný prínos tohto multimodálneho prístupu. Tento spôsob liečby poskytuje niekoľko výhod. Jednou z nich je lepší celkový zdravotný stav pacientov v čase podávania neoadjuvantnej liečby ako pooperačne. Ďalšia výhoda je, v prípade dosiahnutia terapeutického efektu, zmenšenie (downstaging) nádoru, ktoré môže viesť k vyššej miere R0 resekcii. Účinky na okultné metastázy nie sú jednoznačné a sú predmetom mnohých odborných diskusií.

Štúdia MAGIC (3) sa považuje za medzník perioperačnej CT. V rokoch 1994 – 2002 bolo v 45 centrách Veľkej Británie, Európy a Ázie zaradených

503 pacientov s operabilným karcinómom žalúdka a karcinómom ezofágogastrickej junkcie (EGJ). Pacienti boli randomizovaní na rameno s perioperačnou CT a následnou operáciou (n = 250) alebo na rameno s chirurgickým zákrokom (n = 253). CT bola podaná v režime ECF (epirubicín, cisplatina, 5-fluorouracil), 3 cykly predoperačne a 3 cykly pooperačne. Na rozdiel od údajov publikovaných ázijskými autormi nebol pozorovaný významný rozdiel v pooperačných komplikáciách a 30-dňovej mortalite v oboch liečebných ramenách (46 % oproti 45 % a 5,6 % oproti 5,9 %). U pacientov v ramene s CT bol dosiahnutý významný downstaging v ypT aj N-kategoriách. Celkové prežívania (OS), rovnako ako aj prežívania bez progresie (PFS) boli signifikantne zvýšené v ramene s CT (p = 0,0009 a p < 0,001). Miera 5-ročného prežívania bola takisto signifikantne vyššia v ramene s CT (36 % versus 23 %) (3).

Kritici perioperačnej liečby poukázali na fakt, že u značnej časti pacientov v štúdiu MAGIC nebol pooperačne podaný plný počet liečebných cyklov pre znížený výkonnostný stav, pooperačné komplikácie alebo pre nespoluprácu pacienta. V skutočnosti len asi polovica (49,5 %) pacientov ukončila plnú pooperačnú liečbu.

Vzhľadom na to, že význam adjuvantného komponentu MAGIC režimu nie je stále jasný, bola uskutočnená retrospektívna analýza štúdie z Veľkej Británie so 66 pacientmi podstupujúcimi perioperačnú CT podľa protokolu MAGIC. Výsledky tejto štúdie ukázali značný prognostický prínos, pokiaľ ide o prežitie bez choroby (DFS) u pacientov, ktorým bola podaná neoadjuvantná aj adjuvantná časť liečby v porovnaní s pacientmi, ktorým adjuvantná časť liečby nebola podaná. OS nebol u žiadnej zo skupín signifikantne lepší (4).

Výsledky francúzskej štúdie FNLCC ACCORD 07 FFCO 9703 potvrdili údaje v prospech perioperačnej CT u pacientov s operabilným adenokarcinómom žalúdka a pažeráka. Predoperačne boli podané 2 alebo 3 cykly 5-fluorouracilu (5-FU) s cisplatinou à 4 týždne. Pooperačná liečba bola podaná iba v prípade, ak bola dosiahnutá minimálne stabilizácia ochorenia predoperačne. V štúdiu bolo zaradených 224 pacientov s náhodnou randomizáciou 1 : 1. Miera resekcie R0 bola signifikantne vyššia v ramene s CT ako u pacientov v ramene s chirurgickým zákrokom (84 % oproti 73 %; p = 0,04). OS a DFS boli významne predĺžené po CT (p = 0,02 a p = 0,003, v tomto poradí). Miera 5-ročného prežívania bola zhodná s údajmi publikovanými v štúdiu MAGIC (pozri vyššie) s 38 % v ramene s CT a 24 % ramene s chirurgickým zákrokom (5).

V EORTC v štúdiu 40954 fázy III bola skúmaná rovnaká populácia pacientov ako v MAGIC a FNLCC ACCORD 07 FFCO 9703, ale s vylúčením pacientov s adenokarcinómom distálneho pažeráka (AEG I podľa Siewertovej klasifikácie). Štúdia bola predčasne uzavretá pre nízky nábor pacientov. Cieľom štúdie bolo dosiahnuť chirurgickú kvalitu a vyšší stupeň štandardizácie. Na rozdiel od uvedených štúdií bola podaná neoadjuvantná CT s cisplatinou, 5-FU a kyselina folínovou (PLF protokol). U pacientov bol realizovaný štandardný chirurgický výkon s D2 lymfadenektómiou. Analýza pacientov zahrnutých do toho obdobia preukázala vyššiu mieru R0 resekcie u pacientov liečených neoadjuvantnou CT v porovnaní s pacientmi bez CT (81,9 % oproti 66,7 %; p = 0,036). Signifikantný prínos na OS a DFS u pacientov liečených neoadjuvantnou CT (p = 0,113 a p = 0,065) nebol preukázaný. Pooperačná chorobnosť a úmrtnosť bola častejšia u pacientov liečených neoadjuvantnou CT (27,1 % oproti 16,2 %, p = 0,09 a 4,3 % oproti 1,5 %), ale nebola štatisticky signifikantná. Skutočnosť, že celkové prežívania pacientov nedosiahlo hladinu významnosti aj napriek vyššej miere R0 resekcie, bola pripísaná nízkemu počtu pacientov a vysokej kvalite chirurgickej liečby (6).

Ronellenfitsch et al. (7) publikovali metaanalýzu, ktorá priniesla niekoľko zaujímavých poznatkov. Preukázala 9-percentné absolútne zlepšenie celkového prežívania po 5 rokoch u pacientov podstupujúcich perioperačnú CT. Tento fakt by mohol byť pozorovaný od 18 mesiacov po operácii a bol pozorovateľný počas obdobia 10 rokov. Miera R0 resekcie u pacientov liečených neoadjuvantnou CT bola 1,4-krát vyššia ako u neliečených pacientov. Nebolo pozorované signifikantné zvýšenie pooperačnej chorobnosti a úmrtnosti ani predĺžené obdobie hospitalizácie. Z neoadjuvantnej CT viac profitovali pacienti s nádormi EGJ v porovnaní k iným miestam. Pozoruhodným bodom analýzy podskupín bol údaj o nesignifikantnom prínose na OS u skupiny starších pacientov, ktorí boli liečení neoadjuvantnou CT.

Aj napriek tomu, že najvyššia incidencia karcinómov žalúdka a EGJ je v 7. dekáde, prínos neoadjuvantnej CT u starších pacientov nie je jednoznačný. Vysvetlením by mohol byť fakt, že do klinických štúdií sa väčšinou randomizujú pacienti do 60 – 65 rokov.

Zvláštnu kapitolu v liečbe karcinómu žalúdka tvorí podskupina pacientov s histologickým podtypom difúzneho adenokarcinómu – tvaru pečatného prsteňa (signet ring cell). Z údajov multicentrickej porovnávacej štúdie (8) zahŕňa-

júcej 3 010 pacientov z 19 francúzskych centier vrátane 1 050 pacientov (34,9 %) s histológiou difúzneho typu, iba 14,5 % pacientov s difúznym karcinómom (n = 200) po podaní neoadjuvantnej CT dosiahlo terapeutickú odpoveď v porovnaní s 27,7 % pacientov intestinálneho typu (n = 331). Z uvedeného vyplýva, že pacienti s difúznym histologickým podtypom karcinómu neprofítujú z neoadjuvantnej liečby.

Neoadjuvantná a perioperačná chemorádioterapia

Na základe výsledkov nemeckej štúdie POET (9) väčšina európskych krajín považuje neoadjuvantnú a perioperačnú chemorádioterapiu (CRT) za alternatívu k neoadjuvantnej CT v liečbe adenokarcinómu EGJ (10, 11, 12, 13). Táto štúdia porovnávala neoadjuvantnú CT s neoadjuvantnou CRT u pacientov s adenokarcinómom EGJ. Pacienti s lokálne pokročilým karcinómom EGJ (AEG I – III podľa Siewertovej klasifikácie) boli náhodne rozdelení do dvoch ramien, v jednom ramene boli pacientom podané dva cykly PLF (cisplatina, 5-FU, FA) nasledované tromi týždňami kombinovanej CRT (30 Gy, 2 Gy na frakciu, päť frakcií týždenne, cisplatina/etopozid), nasledované operáciou alebo 2,5 cyklami PLF nasledovanými operáciou. Štúdia bola predčasne uzavretá pre nesignifikantný prínos na ramene s CRT, s mediánom OS 33,1 mesiaca a 24,1 mesiaca pre rameno s CT (p = 0,07). Takisto mortalita v skupine s CRT bola v porovnaní so skupinou CT (10,2 % oproti 3,8 %) vyššia, avšak bez štatistickej signifikantnosti (p = 0,26).

Holandská štúdia CROSS skúmala úlohu neoadjuvantnej CRT v liečbe karcinómu pažeráka a EGJ. Bola to multicentrická, randomizovaná, kontrolovaná štúdia fázy III (14). Pacienti s operabilnými nádormi (T1N1 alebo T2-3N0-1, M0) boli náhodne rozdelení do skupiny s neoadjuvantnou CRT (karboplatina s paclitaxelom, 41,4 Gy v 23 frakciách, 5 dní v týždni) a následným chirurgickým zákrokom alebo len s operáciou. Celkovo 75 % z 366 pacientov malo adenokarcinóm, 25 % skvamocelulárny karcinóm (SCC). Miera dosiahnutej R0 resekcie v skupine s CRT bola významne vyššia v porovnaní so skupinou bez CRT (92 % oproti 69 %; p < 0,001). U 23 % pacientov s adenokarcinómom a 49 % pacientov s SCC bola pozorovaná kompletná patologická odpoveď. Medián OS bol signifikantne lepší po CRT nasledovanej operáciou v porovnaní so samotnou operáciou (49,9 oproti 24,0 mesiaca, p = 0,003; HR 0,675; 95 % CI 0,495 – 0,871), zatiaľ čo pooperačná chorobnosť a úmrtnosť (4 %) bola porovnateľná v oboch ramenách. Aj napriek tomu, že prínos neoadjuvantnej

CRT na prežívanie bol konzistentný vo všetkých analyzovaných podskupinách, najvýraznejší bol v podskupine pacientov s SCC.

Na základe výsledkov tejto štúdie je neoadjuvantná CRT preferovaným liečebným postupom pri lokalizovanom adenokarcinóme EGJ v USA, CT je považovaná za alternatívu (http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/gastric.pdf).

Odbornou verejnosťou je veľmi očakávaný záver prebiehajúcej multicentrickej austrálskej štúdie TOPGEAR, ktorá priamo porovnáva neoadjuvantnú CRT s CT (15). Pacienti s operabilným adenokarcinómom žalúdka alebo EGJ sú náhodne randomizovaní na rameno s neoadjuvantnou CT (3 cykly ECF) alebo na rameno s neoadjuvantnou CRT (2 cykly ECF nasledované konkomitantnou CRT 45 Gy + 5-FU). Pooperačne sú v oboch ramenách plánované 3 cykly adjuvantnej CT ECF. Primárnym cieľom štúdie je OS a podiel patologických kompletných odpovedí. V súčasnosti prebieha nábor do štúdie.

Adjuvantná chemorádioterapia

V roku 2001 boli publikované výsledky štúdie Intergroup INT 0116 (16). V tejto štúdií bolo zaradených 556 pacientov s karcinómom žalúdka, ktorí podstúpili potenciálne kuratívnu resekciu s následnou randomizáciou na rameno s adjuvantnou CRT alebo observačné rameno. Bol dosiahnutý signifikantný prínos na 3-ročnom DFS aj OS (48 % verus 31 % a 50 % verus 41 %) v skupine s CRT. Medián prežívania bol rovnako lepší v ramene s CRT (36 mesiacov verus 27 mesiacov). Karcinóm žalúdočnej kardie malo 20 % pacientov zahrnutých do štúdie a takisto profitovali z adjuvantnej CRT. Kritici tejto štúdií vyčítajú nehomogénny súbor pacientov, len asi u 10 % pacientov bola realizovaná D2 disekcia lymfatických uzlín, a do štúdie boli zahrnutí aj pacienti s R1 resekciou. Follow up tejto štúdie z roku 2012 potvrdil účinnosť opísaného protokolu. Nepreukázal rozdiel v prežívaní u pacientov s D1 alebo D2 disekciou. HR pre OS po CRT v porovnaní so samotnou operáciou bol 1,32 ($p = 0,004$) a 1,51 pre prežívanie bez recidívy ($p < 0,001$). Okrem toho analýza preukazuje účinnosť u všetkých podskupín s výnimkou pacientov s difúznym histologickým podtypom (17).

Na základe týchto výsledkov je adjuvantná CRT v USA v súčasnosti štandardnou liečbou po kuratívnej gastrektómii.

Výsledky štúdie RTOG fázy II nepreukázali lepšie liečebné výsledky pri podávaní adjuvantnej CRT na podklade kombinácie cisplatinu s paclitaxelom oproti CRT s fluoropyrimidínom (18).

Napriek rôznej filozofii pre multimodálnu liečbu karcinómu žalúdka medzi USA a Európou, v najnovšej verzii NCCN liečebných odporúčaní (http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/gastric.pdf) sa perioperačná CT odporúča ako alternatíva k adjuvantnej CRT na základe presvedčivých výsledkov európskych štúdií (3, 5).

Sľubné výsledky observačnej štúdie (19) boli základom pre kórejskú štúdiu ARTIST. Porovnávala pacientov s adjuvantnou CT (kapecitabín s cisplatinou) a pacientov s adjuvantnou CRT (konkomitantne s kapecitabínom) nasledovanou 2 cyklami adjuvantnej CT (kapecitabín s cisplatinou) (20). Pridaním adjuvantnej CRT nebolo dosiahnuté predĺženie DFS, v analýze podskupín však bol preukázaný prínos CRT pre pacientov s pozitívou lymfatických uzlín. Potvrdiť tieto výsledky sú snahou v súčasnosti prebiehajúcej štúdie fázy ARTIST-II.

Takisto prebiehajúca holandská štúdia CRITICS skúma, či kombinácia predoperačnej CT (3 cykly ECX) a pooperačnej CT (3 cykly ECX) s CRT (kapecitabín s cisplatinou) zlepši klinický výsledok u pacientov s karcinómom žalúdka (21).

Adjuvantná chemoterapia

Veľká japonská štúdia (ACTS-GC) porovnávala pacientov s karcinómom žalúdka štádia II/III (japonská klasifikácia) po podaní adjuvantnej liečby na báze perorálneho fluoropyrimidínu S-1 preukázala excelentné výsledky (22). V tejto štúdiu u 529 pacientov bola podaná adjuvantná liečba S-1 počas 1 roka a 530 pacientov podstúpilo len samotný chirurgický zákrok. U oboch skupín bol realizovaný štandardný chirurgický zákrok s D2 disekciou lymfatických uzlín. Bol dosiahnutý 3- a 5-ročný OS 80,1 % verus 70,1 % ($p = 0,003$) a 71,7 % verus 61,1 % (23). Nie je jasné, či tieto vynikajúce výsledky sú dosiahnuteľné v bielej populácii.

V štúdiu fázy III FLAGS bola porovnávaná kombinácia cisplatinu/S-1 a cisplatinu/5-FU (i. v.) u pacientov s iresekabilným karcinómom žalúdka. Štúdia poukázala na výrazne lepšiu toleranciu pre kombináciu cisplatinu/S-1 (24), avšak bez signifikantného prínosu na OS. Tegafur prítomný v S-1 je prekursorom 5-FU, ktorý je transformovaný cytochrómom P450 na 5-FU. Hypotéza, že odlišný metabolizmus tegafuru u európskych a ázijských pacientov je pre polymorfizmus génu CYP2A6, nie je ešte stále dostatočne preukázaná (25).

V štúdiu CLASSIC (26) u pacientov s karcinómom žalúdka štádia II – IIIB po radikálnom chirurgickom zákroku bola aplikovaná adjuvantná

liečba kapecitabínom v kombinácii s oxaliplatinou. Bolo randomizovaných celkovo 1 035 pacientov v 37 ázijských centrách. Bol dosiahnutý 74 % 3-ročný DFS v skupine s CT a 59 % v skupine bez CT ($p < 0,0001$) a 83 % 3-ročný OS v skupine s CT oproti 78 % bez CT ($p = 0,0493$). Na základe týchto výsledkov možno kapecitabín s oxaliplatinou považovať ako alternatívu k S-1 v adjuvantnej liečbe.

V metaanalýze 3 838 pacientov zo 17 rôznych štúdií podstupujúcich adjuvantnú CT bol preukázaný hraničný, ale štatisticky signifikantný prínos chirurgickej liečby s následnou adjuvantnou terapiou na báze 5-FU oproti chirurgickej liečbe bez adjuvantnej liečby (27). Adjuvantná CT znížila riziko úmrtia o 18 % a zvýšila celkové 5-ročné prežívanie o 6 %.

Diskusia

Celosvetovo sledujeme rôzne postupy v multimodálnej liečbe karcinómu žalúdka. Ázijské krajiny sa spoliehajú predovšetkým na chirurgiu s následnou adjuvantnou CT, perioperačná CT sa stala štandardom v Európe (výzvou je neoadjuvantná CRT), v USA je štandardom adjuvantná CRT a nedávno do odporúčaných liečebných postupov bola zaradená neoadjuvantná CT.

Tradične radikálna chirurgia s D2 lymfadenektómiou je považovaná za jedno z najdôležitejších kritérií pre chirurgickú kvalitu, keď hovoríme o kuratívnej gastrektómii lokálne pokročilého karcinómu žalúdka. Pohľad na D2 disekciu sa mení v rôznych častiach sveta. Historicky bola D2 disekcia vyvinutá japonskými chirurgmi, ktorí v súčasnosti považujú akúkoľvek inú disekciu za nedostatočnú. Koncept adjuvantnej liečby bol predstavený vo východnej Ázii. Pozitívny účinok kombinácie chirurgie a CT sa zdá preukázaný pre štádia II a III karcinómu žalúdka (CLASSIC-trial) (22).

V Európe preferovaná neoadjuvantná CT sledovala cieľ downstagingu iresekabilného nádoru. Sľubné výsledky viedli k štandardizácii tohto postupu v klinickej praxi lokálne pokročilých karcinómov žalúdka. V ostatnej časti sveta je tento postup kritizovaný pre nedostatočnú chirurgickú kvalitu a nedostatočnú lymfadenektómiu. Mnohé zo zúčastnených centier nemali dostatočne overenú chirurgickú erudíciu, čo viedlo k vysokej miere chorobnosti a úmrtnosti (3, 7), aj keď poddimenzovaná a nepresvedčivá EORTC 40954 štúdia (6) neodhalila žiadne významné rozdiely v prežívaní pri D2 disekcii.

Neoadjuvantná CT môže byť vhodným nástrojom na „prekrytie“ nedostatočnej lymfa-

denektómie. Podkladom by mohli byť výsledky zo štúdie INT-0116, v ktorej časť pacientov podstúpila menej agresívnu lymfadenektómiu s následnou adjuvantnou CRT (16).

Ďalší rozdiel medzi Východom a Západom je v epidemiológii a lokalizácii nádoru. Aj keď výskyt adenokarcinómu dolného pažeráka a žalúdočnej kardiie (AEG I – III) sa zvyšuje vo väčšine západných populácií (28, 29, 30), v ázijských krajinách, kde karcinóm žalúdka je jedným z najčastejších, junkčný adenokarcinóm je stále vzácny (31, 32). Na podklade výsledkov retrospektívnych metaanalýz, kde boli väčšinou zaradení pacienti s nádorom EGJ, profitujú z neoadjuvantnej CT (33, 34). Podobný pozitívny výsledok bol preukázaný pri použití neoadjuvantnej CRT (9, 14).

Naďalej nedoriešenou úvahou či skôr dilemou zostáva prezentácia pozitívnych údajov adjuvantnej CT u ázijskej populácie v porovnaní s pozitívnymi údajmi perioperačnej CT (s dôrazom na neoadjuvantnej strane) u európskej populácie pacientov s karcinómom žalúdka, s vysokým podielom nádorov umiestnených na EGJ a menej radikálnou lymfadenektómiou (3). Pre karcinómy pažeráka a junkčné karcinómy boli preukázané pozitívne účinky neoadjuvantnej CRT, ktoré by mohli prekonať aj neoadjuvantnú CT (9, 14). Úlohou blízkej budúcnosti bude zistiť, či pozitívny efekt na celkové prežívanie je podmienený predoperačnou alebo pooperačnou časťou perioperačnej CT. Tento problém je stále nejasný, pretože iba 54,8 % pacientov zaradených do perioperačnej CT v štúdiu MAGIC skutočne absolvovali pooperačnú CT z rôznych dôvodov (3). Táto úvaha je predmetom poľskej štúdie STOPEROCHEM (ClinicalTrials.gov:NCT01787539). Prvé výsledky sa očakávajú v roku 2022.

Pacienti s pozitívnym liečebným efektom po neoadjuvantnej CT by mohli byť skupinou pacientov na podanie adjuvantnej časti perioperačnej CT. Pri tomto rozhodovaní by sa mala zohľadniť takisto lokalizácia a histologický podtyp nádoru (8, 34). Francúzskou skupinou bola preukázaná neefektivita neoadjuvantnej CT u pacientov s histológiou pečatného prsteňa. Retrospektívna analýza prospektívnej randomizovanej kontrolovanej štúdie (35) možno prinesie nové podklady na CT v tejto entite. Rastúca variabilita nových cytostatík a režimov sa pravdepodobne bude podieľať na zlepšovaní výsledkov multimodálnej liečby. Veľmi nádejny je režim (floropyrimidín, oxaliplatina, docetaxel), ktorý dosiahol 30 % patologických kompletných remisii v perioperačnom settingu karcinómu žalúdka. Táto prebiehajúca štúdia fázy II/III by mala byť dokončená v roku 2015 (36). Štúdia ST03 skú-

ma postavenie bevacizumabu a jeho začlenenie do terapeutických režimov (37). Ďalšie liečivá ako panitumomab, catumaxomab, lapatinib a iné biologiká odhalia svoju úlohu v perioperačnej multimodálnej liečbe v blízkej budúcnosti. Sľubná je technológia intraperitoneálnej CT a (HIPEC) hypertermickej intraperitoneálnej chemoperfúzie, ktorá môže rovnako preukázať sľubné výsledky (38).

Záver

Na prognózu pacienta s lokalizovaným a lokálne pokročilým karcinómom žalúdka je dôležité správne zhodnotenie miesta a rozsahu ochorenia, histologického podtypu, veku a komorbidity. Rozhodnutie o liečebnom postupe by malo byť výsledkom multidisciplinárneho prístupu, ktorý by mal klásť vysoké nároky na erudíciu všetkých zúčastnených odborníkov.

Literatúra

- Wilke H, Preusser P, Fink U, Gunzer U, Meyer H, Meyer J, et al. Preoperative chemotherapy in locally advanced and nonresectable gastric cancer: a phase II study with etoposide, doxorubicin, and cisplatin. *J Clin Oncol*. 1989;7:1318–1326.
- D'ugo D, Rauei S, Biondi A, Persiani R. Preoperative treatment and surgery in gastric cancer: friends or foes? *Lancet Oncol*. 2009;10:191–195.
- Cunningham D, Allum W, Stenning S, Thompson J, Van De Velde C, Nicolson M, et al. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med*. 2006;355:11–20.
- Mirza A, Pritchard S, Welch I. The postoperative component of magic chemotherapy is associated with improved prognosis following surgical resection in gastric and gastroesophageal junction adenocarcinomas. *Int J Surg Oncol*. 2013;2013:781742. doi: 10.1155/2013/781742. Epub 2013 Sep 17.
- Ychou M, Boige V, Pignon J, Conroy T, Bouché O, Lebreton G, et al. Perioperative chemotherapy compared with surgery alone for resectable gastroesophageal adenocarcinoma: an FNCLCC and FFCO multicenter phase III trial. *J Clin Oncol*. 2011;29:1715–1721.
- Schuhmacher C, Gretschel S, Lordick F, Reichardt P, Hohenberger W, Eisenberger C, et al. Neoadjuvant chemotherapy compared with surgery alone for locally advanced cancer of the stomach and cardia: European Organisation for Research and Treatment of Cancer randomized trial 40954. *J Clin Oncol*. 2010;28:5210–5218.
- Ronellenfitsch U, Schwarzbach M, Hofheinz R, Kienle P, Kieser M, Slinger T, et al. Perioperative chemo(radio)therapy versus primary surgery for resectable adenocarcinoma of the stomach, gastroesophageal junction, and lower esophagus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;5:CD008107.
- Messenger M, Lefevre J, Pichot-Delahaye V, Souadka A, Piesen G, Mariette C, et al. The impact of perioperative chemotherapy on survival in patients with gastric signet ring cell adenocarcinoma: a multicenter comparative study. *Ann Surg*. 2011;254:684–693.
- Stahl M, Walz M, Stuschke M, Lehmann N, Meyer H, Riera-Knorrenschild J, et al. Phase III comparison of preoperative chemotherapy compared with chemoradiotherapy in patients with locally advanced adenocarcinoma of the esophagogastric junction. *J Clin Oncol*. 2009;27:851–856.
- Moehler M, Al-Batran S, Andus T, Anthuber M, Arends J, Arnold D, et al. (German S3-guideline „diagnosis and treatment of esophagogastric cancer“). *Z Gastroenterol*. 2011;49:461–531.

11. Van Cutsem E, Dico M, Geva R, Arber N, Bang Y, Benson A, et al. The diagnosis and management of gastric cancer: expert discussion and recommendations from the 12th ESMO/World Congress on Gastrointestinal Cancer, Barcelona, 2010. *Ann Oncol*. 2011;22(Suppl. 5):v1–v9.

12. Lutz M, Zalberg J, Ducreux M, Ajani J, Allum W, Aust D, et al. Highlights of the EORTC St. Gallen international expert consensus on the primary therapy of gastric, gastroesophageal and oesophageal cancer – differential treatment strategies for subtypes of early gastroesophageal cancer. *Eur J Cancer*. 2012;48:2941–2953.

13. Rivera F, Gravalos C, Garcia-Carbonero R. SEOM clinical guidelines for the diagnosis and treatment of gastric adenocarcinoma. *Clin Transl Oncol*. 2012;14:528–535.

14. Van Hagen P, Hulshof M, Van Lanschot J, Steyerberg E, Van Berge Henegouwen M, Wijnhoven B, et al. Preoperative chemoradiotherapy for esophageal or junctional cancer. *N Engl J Med*. 2012;366:2074–2084.

15. Leong T, Smithers M, Michael M, Gebisi V, Boussioutas A, Miller D, et al. TOPGEAR: an international randomized phase III trial of preoperative chemoradiotherapy versus preoperative chemotherapy for resectable gastric cancer (AGITG/TROG/EORTC/NCIC CTG). *J Clin Oncol*. 2012;30.

16. MacDonald J, Smalley S, Benedetti J, Hundahl S, Estes N, Stemmermann G, et al. Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. *N Engl J Med*. 2001;345:725–730.

17. Smalley S, Benedetti J, Haller D, Hundahl S, Estes N, Ajani J, 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*. 2012;30:2327–2333.

18. Schwartz G, Winter K, Minsky B, Crane C, Thomson P, Anne P, et al. Randomized phase III trial evaluating two paclitaxel and cisplatin-containing chemoradiation regimens as adjuvant therapy in resected gastric cancer (RTOG-0114). *J Clin Oncol*. 2009;27:1956–1962.

19. Kim S, Lim D, Lee J, Kang W, MacDonald J, Park C, et al. An observational study suggesting clinical benefit for adjuvant postoperative chemoradiation in a population of over 500 cases after gastric resection with D2 nodal dissection for adenocarcinoma of the stomach. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2005;63:1279–1285.

20. Lee J, Lim D, Kim S, Park S, Park J, Park Y, et al. Phase III trial comparing capecitabine plus cisplatin versus capecitabine plus cisplatin with concurrent capecitabine radiotherapy in completely resected gastric cancer with D2 lymph node dissection: the ARTIST trial. *J Clin Oncol*. 2012;30:268–273.

21. Dikken J, Van Sandick J, Swellengrebel H, Lind P, Putter H, Jansen E, et al. Neo-adjuvant chemotherapy followed by surgery and chemotherapy or by surgery and chemoradiotherapy for patients with resectable gastric cancer (CRITICS). *BMC Cancer*. 2011;11:329.

22. Sakuramoto S, Sasako M, Yamaguchi T, Kinoshita T, Fujii M, Nashimoto A, et al. Adjuvant chemotherapy for gastric cancer with S-1, an oral fluoropyrimidine. *N Engl J Med*. 2007;357:1810–1820.

23. Sasako M, Kinoshita T, Furukawa H, Yamaguchi T, Nashimoto A, Fujii M, et al. (2010) Five-year results of the randomized phase III trial comparing S-1 monotherapy versus surgery alone for stage II/III gastric cancer patients after curative D2 gastrectomy (ACTS-GC Study). *Ann Oncol*. 2010;21:viii225–viii249.

24. Ajani J, Rodriguez W, Bodoky G, Moiseyenko V, Lichinitser M, Gorbunova V, et al. Multicenter phase III comparison of cisplatin/S-1 with cisplatin/infusional fluorouracil in advanced gastric or gastroesophageal adenocarcinoma study: the FLAGS trial. *J Clin Oncol*. 2010;28:1547–1553.

25. Ajani J, Faust J, Ikeda K, Yao J, Anbe H, Carr K, et al. Phase I pharmacokinetic study of S-1 plus cisplatin in patients with advanced gastric carcinoma. *J Clin Oncol*. 2005;23:6957–6965.

26. Bang Y, Kim Y, Yang H, Chung H, Park Y, Lee K, et al. Adjuvant capecitabine and oxaliplatin for gastric cancer after

D2 gastrectomy (classic): a phase 3 open-label, randomised controlled trial. *Lancet*. 2012;379:315–321.

27. Paoletti X, Oba K, Burzykowski T, Michiels S, Ohashi Y, Pignon J, et al. Benefit of adjuvant chemotherapy for resectable gastric cancer: a meta-analysis. *JAMA*. 2010;303:1729–1737.

28. Blot W, Devesa S, Kneller R, Fraumeni J, Jr. Rising incidence of adenocarcinoma of the esophagus and gastric cardia. *JAMA*. 1991;265:1287–1289.

29. Powell J, McConkey C. The rising trend in oesophageal adenocarcinoma and gastric cardia. *Eur J Cancer Prev*. 1992;1:265–269.

30. Botterweck A, Schouten L, Volovics A, Dorant E, Van Den Brandt P. Trends in incidence of adenocarcinoma of the oesophagus and gastric cardia in ten European countries. *Int J Epidemiol*. 2000;29:645–654.

31. Okabayashi T, Gotoda T, Kondo H, Inui T, Ono H, Saito D, et al. Early carcinoma of the gastric cardia in Japan: is it different from that in the west? *Cancer*. 2000;89:2555–2559.

32. Chung J, Lee G, Choi K, Kim D, Jung K, Song H, et al. Unchanging trend of esophagogastric junction adenocarcinoma in Korea: experience at a single institution based on Siewert's classification. *Dis Esophagus*. 2009;22:676–681.

33. Ronellenfitsch U, Hofheinz R, Kienle P, Hohenberger P, Jensen K, Kieser M, et al. for the GE Adenocarcinoma Meta-Analysis Group. Meta-analysis of preoperative chemotherapy (CTX) versus primary surgery for locoregionally advanced adenocarcinoma of the stomach, gastroesophageal junction, and lower esophagus (GE Adenocarcinoma). *J Clin Oncol*. 2010;28:1.

34. Reim D, Gertler R, Novotny A, Becker K, Zum Büschenfelde C, Ebert M, et al. Adenocarcinomas of the esophagogastric junction are more likely to respond to preoperative chemotherapy than distal gastric cancer. *Ann Surg Oncol*. 2012;19:2108–2118.

35. Piessen G, Messager M, Le Malicot K, Robb W, Di Fiore F, Guilbert M, et al. Phase II/III multicentre randomised controlled trial evaluating a strategy of primary surgery and adjuvant chemotherapy versus perioperative chemotherapy for resectable gastric signet ring cell adenocarcinomas – PRODIGE 19 - FFCD1103 - ADIC002. *BMC Cancer*. 2013;13:281.

36. Homann N, Pauligk C, Luley K, Werner Kraus T, Bruch H, Atmaca A, et al. Pathological complete remission in patients with oesophagogastric cancer receiving preoperative 5-fluorouracil, oxaliplatin and docetaxel. *Int J Cancer*. 2012;130:1706–1713.

37. Smyth E, Langley R, Stenning S, Stevenson L, Allum W, Grabsch H, et al. ST03: a randomized trial of perioperative epirubicin, cisplatin plus capecitabine (ECX) with or without bevacizumab (B) in patients (Pts) with operable gastric, oesophagogastric junction (OGJ) or lower oesophageal adenocarcinoma. *J Clin Oncol*. 2012;30:TPS4143.

38. Sun J, Song Y, Wang Z, Gao P, Chen X, Xu Y, et al. Benefits of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for patients with serosal invasion in gastric cancer: a meta-analysis of the randomized controlled trials. *BMC Cancer*. 2012;12:526.

MUDr. Štefan Pörsök
 II. onkologická klinika LF UK a NOÚ
 Klenová 1, 833 10 Bratislava
 stefan.porsok@nou.sk
