

Pooperativno zdravljenje po radikalni resekciji adenokarcinoma želodca

I. Oblak, V. Velenik, F. Anderluh in B. Šegedin

UVOD

Karcinom želodca velja tako v svetu kot pri nas za bolezen s slabo prognozo. Petletno preživetje bolnikov v stadiju Ia je 78 %, v stadiju Ib 58 %, stadiju II 34 %, stadiju IIIa 20 %, stadiju IIIb 8 % in v stadiju IV 7 % (1).

V letu 2002 je bilo v Republiki Sloveniji odkritih 443 novih bolnikov s karcinomom želodca (270 moških, 173 žensk). Bolezen je bila omejena na želodec pri 99 bolnikih (22 %), pri 161 bolnikih (36 %) razširjena na področne bezgavke, metastatsko bolezen je imelo 127 bolnikov (29 %), 56 bolnikov (13 %) pa ni imelo opredeljene razširjenosti bolezni (2).

Že ob diagnozi imata približno dve tretjini bolnikov lokoregionalno razširjeno ali metastatsko bolezen. Kar pri 40–50 % bolnikih je bolezen ocenjena kot neresektabilna že ob postavitvi diagnoze, srednje preživetje teh bolnikov je od 6 mesecev do 1 leta (1).

V skupini resektabilnih rakov je petletno preživetje radikalno operiranih bolnikov samo 30- do 40-odstotno (3). Bolezen se ponovi kar v 75 % primerih in v 40–65 % primerov je ponovitev lokalna in/ali regionalna (4, 5).

Številne raziskave bolnikov po radikalni resekciji karcinoma želodca so dokazale, da je preživetje pri njih boljše, če prejmejo še pooperativno radiokemoterapijo (6–14). Glede na izsledke teh raziskav se je v zadnjih letih tako zdravljenje uveljavilo v ZDA ter nekaterih evropskih in neevropskih državah kot standardno dopolnilno zdravljenje bolnikov z lokoregionalno razširjenim karcinomom želodca.

V Sloveniji smo program pooperativnega zdravljenja z radiokemoterapijo pri bolnikih z nemetastatskim karcinomom želodca v stadiju bolezni Ib-IV vpeljali v standardno klinično prakso leta 2001.

ZDRAVLJENJE

Večina bolnikov je operiranih v dveh večjih kirurških centrih (Klinični center v Ljubljani in Univerzitetna bolnišnica Maribor), posamezni pa tudi v eni od osmih perifernih bolnišnic.

Bolniki so po operaciji predstavljeni na multidisciplinarnem konziliju, ki ga sestavljajo kirurg, onkolog radioterapevt in internist onkolog. Za pooperativno zdravljenje z radiokemoterapijo se odločimo pri bolnikih po radikalni resekciji karcinoma želodca, s patološkim stadijem bolezni Ib–IV, vendar brez sistemskega razsoja. Gre za dopolnilno zdravljenje, katerega namen je zmanjšati delež ponovitev bolezni in podaljšati preživetje.

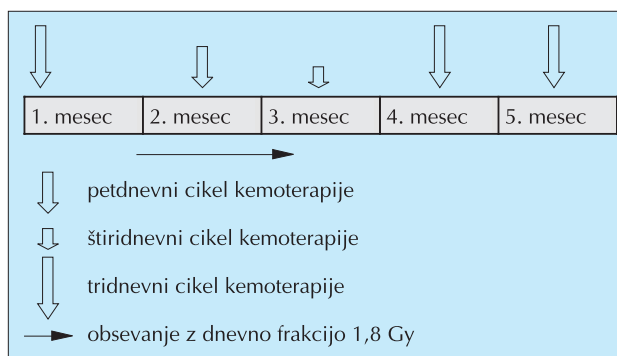
Preiskave pred pooperativnim zdravljenjem

Pred začetkom pooperativnega zdravljenja vsak bolnik opravi klinični pregled in odda kri za osnovne krvne preiskave. Tako izključimo bolnike s pomembnejšimi srčnimi, jetrnimi in ledvičnimi boleznimi ter bolnike v slabi splošni kondiciji (> 1 po WHO), ki niso primerni za pooperativno zdravljenje z obsevanjem in kemoterapijo. Preiskave za izključitev metastatske bolezni (rentgen ali CT prsnega koša, UZ ali CT trebuha) bolniki opravijo že pred operacijo.

Vsi bolniki prejmejo ustna in pisna navodila o ravnanju med radiokemoterapijo, shemo pooperativnega zdravljenja z radiokemoterapijo, kontaktne telefonske številke in urnik dela lečečih onkologov radioterapevtov ter podpišejo privoljenje za zdravljenje z obsevanjem.

Pooperativno zdravljenje

Pooperativno zdravljenje vključuje sočasno aplikacijo KT in obsevanja (slika 1).



Slika 1: Shema zdravljenja.

Bolnike obsevamo na linearnem pospeševalniku s fotonskimi žarki energije 5–15 MV, 5 dni v tednu (od ponedeljka do petka) po 1,8 Gy na dan. V obsevalno polje zajamemo ležišče primarnega tumorja in območje regionalnih bezgavk z varnostnim robom 1,5–2 cm. Obsevamo z dvema nasprotno usmerjenima snopoma žarkov. Celokupna doza znaša 45 Gy.

Kombinacija kemoterapevtikov vključuje pet fluorouracil (5-FU) in kalcijev folinat. V enem ciklu bolniki prejmejo 5-FU v bolusu, v odmerku 425 mg/m²/dan i.v., skupaj s kalcijevim folinatom v odmerku 20 mg/m²/dan, 5 dni zapored. Cikli se ponavljajo na 28 dni. Obsevanje priključimo drugemu in tretjemu ciklu kemoterapije, katerih intenziteto reduciramo in ki vključujeta štiri (2. cikel)

oziroma tri (3. cikel) aplikacije kemoterapevtikov (glej sliko 1). Po obsevanju bolniki prejmejo še dva petdnevna cikla kemoterapije.

Pri hujših toksičnih sopojavih med zdravljenjem dozo obsevanja in/ali kemoterapije prilagajamo bolnikovemu trenutnemu stanju. V redkih primerih je potrebna začasna ali trajna prekinitvev pooperativnega zdravljenja.

Sopojavi med pooperativnim zdravljenjem z radiokemoterapijo pri bolnikih po operaciji karcinoma želodca

Najpogostejši stranski učinki so:

1. mukozitis: priporočamo intenzivno ustno higieno, izpiranje ust z žajbljevim čajem.
2. radiodermatitis v obsevanem območju: med obsevanjem kože ne mažemo z nobeno kremo. Svetujemo uporabo neagresivnih mil.
3. težje požiranje zaradi ezofagitisa, ki je lahko posledica radiomukozitisa ali glivičnega vnetja. Priporočamo antimikotike in prilagoditev konsistence hrane.
4. slabost in bruhanje: priporočamo antiemetike.
5. okužbe: ogroženi so predvsem bolniki z nevtropenijo, kajti pri njih se lahko v nekaj urah razvije febrilno stanje (febrilna nevtropenija je v onkologiji urgentno stanje), s posledično septikemijo in sepsa, ki je v polovici primerov smrtna. Potrebno je takojšnje ukrepanje: opredelitev okužbe z odvzemom kužnin in kontrola hemograma z diferencialno krvno sliko in vnetnimi parametri ter uvedba ustreznega antibiotika.
6. utrujenost: svetujemo ustrezen počitek.
7. izguba telesne teže: svetujemo uživanje hiperkalorične hrane.

Preiskave med pooperativnim zdravljenjem

Bolniki so praviloma pooperativno zdravljeni ambulantno. Enkrat tedensko opravijo klinični pregled in oddajo kri za osnovne hematološke in biokemične preiskave. Če se pojavijo hujši neželeni sopojavi zdravljenja bolnika hospitaliziramo, mu nudimo potrebno podporno zdravljenje in/ali prilagodimo zdravljenje z obsevanjem in kemoterapijo.

SLEDENJE PO ZDRAVLJENJU

Bolnike 5 let po končanem zdravljenju sledimo z izmeničnimi kontrolami pri kirurgu in pri nas. Prvi dve leti po zdravljenju ga kontroliramo vsake tri mesece s kliničnim pregledom, osnovnimi krvnimi preiskavami in tumorskimi markerji CEA in CA19-9. Vsaj enkrat letno mora opraviti UZ ali CT trebuha in rtg ali CT pljuč ter endoskopski pregled zgornjih prebavil. Znano je, da se 80 % ponovitev bolezni karcinoma želodca pojavi v prvih dveh letih po zdravljenju. Po dveh letih sledenja podaljšamo kontrolne preglede na 6 mesecev, ravno tako izmenično pri nas in kirurgu. Po petih letih sledenje bolnika prevzame splošni zdravnik, kontrole pri nas niso več potrebne.

Literatura

1. Smalley SR, Gunderson LL. Stomach. In: Perez CA, Brady LW. Principles and practice of radiation oncology. 3rd edition. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers; 2004.
2. Cancer Incidence in Slovenia 2002. Ljubljana: Institute of Oncology, Epidemiology and Cancer Registry, 2005.
3. Kocakova I, Vetcha H, Soumarova R, Vyzula R. Role of adjuvant chemoradiotherapy in the treatment of gastric carcinoma. Cas Lek Cesk 2003; 142: 26–28.
4. Minsky BD. The role of Radiation Therapy in Gastric Cancer. Seminars in Oncology 1996; 23: 390–396.
5. Gunderson LL, Sosin H. Adenocarcinoma of the stomach: Areas of failure in a reoperation series (second or symptomatic look); clinicopathological correlation and implications for adjuvant therapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1982; 8: 1–11.
6. Dent DM, Werner ID, Novis B, et al. Prospective randomized trial of combined oncological therapy for gastric carcinoma. Cancer 1979; 44: 385–392.
7. Moertel CG, Childs DS, O'Fallon JR, et al. Combined 5-fluorouracil and radiation therapy as a surgical adjuvant for poor prognosis gastric carcinoma. J Clin Oncol 1984; 2: 1249–1254.
8. Hallissey MT, Dunn JA, Ward LC, et al. The second British Stomach Cancer Group trial of adjuvant radiotherapy or chemotherapy in resectable gastric cancer: five year follow-up. Lancet 1994; 343: 1309–1312.
9. Smalley SR, Williamson SK. Radiation and combined modality therapy for cancer of the stomach. In: Wanebo HJ, editor. Surgery for gastrointestinal cancer: A multidisciplinary approach. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers; 1997: 363.
10. Macdonald JS, Smalley S, Benedetti J, et al. Postoperative combination of radiation and chemotherapy improves disease-free survival (DFS) and overall survival (OS) in resected adenocarcinoma of the stomach and G.E. junction. Results of intergroup study INT-0116 (SWOG 9008). Proc Am Soc Clin Oncol 2000; 19: 1a.
11. Macdonald JS, Smalley SR, Benedetti J, Hundahl SA, Estes NC, Stemmermann GN, Haller DG, Ajani JA, Gunderson LL; Jessup JM, Martenson JA. Chemotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. N Engl J Med 2001; 345: 725–730.
12. Bora H, Unsal D, Akmansu M. Results of chemoradiation after curative resection of locally advanced gastric cancer. Int J Clin Pract 2004; 58: 451–456.
13. Hughes BG, Yip D, Chao M, Gibbs P, Carroll S, Goldstein D, Burmeister B, Karapetis C. Audit of postoperative chemoradiotherapy as adjuvant therapy for resected gastroesophageal adenocarcinoma: an Australian multicentre experience. ANZ J Surg 2004; 74: 951–956.
14. Park SH, Kim DY, Heo JS, Lim DH, Park CK, Lee KW, Choi SH, Sohn TS, Kim S, Noh JH, Kim YI, Park JO, Kim K, Kim WS, Jung CW, Im YH, Lee MH, Park K, Park CH, Kang WK. Postoperative chemotherapy for gastric cancer. Ann Oncol 2003; 14: 1373–1377.