

Kirurgija raka želodca

Mirko Omejc

Povzetek

Čeprav incidenca raka želodca po svetu in pri nas upada, je še vedno pomemben vzrok umrljivosti zaradi raka. Prognoza je slaba, ker je bolezen odkrita pogosto v napredovalem stadiju. Rezultate zdravljenja je mogoče izboljšati le z zgodnejšim odkrivanjem. V zdravljenju je pomemben multidisciplinarni pristop. Glavno vlogo v zdravljenju ima še vedno kirurgija. Opisana so današnja načela kirurškega zdravljenja: obseg resekcije v vseh treh dimenzijah (na organu samem, sosednjih strukturah oziroma sosednjih organih ali njihovih delih), obseg limfadenektomije in načini rekonstrukcije.

Uvod

Že več kot stoletje je glavni poudarek pri zdravljenju raka želodca na kirurškem zdravljenju. Okrog leta 1940 je začel postajati pomemben onkološki vidik kirurgije želodca, ker je lokalni recidiv pomenil največji problem. Analiza lokalnih recidivov je pokazala, da gre v večini primerov za ponoven razrast tumorja iz področja ležišča želodca.

Z rakom želodca smo se začeli v okviru Kliničnega oddelka za abdominalno kirurgijo v UKC Ljubljana intenzivneje ukvarjati v drugi polovici 70. let prejšnjega stoletja. V začetku 80. let se je uveljavila UICC TNM in R klasifikacija, histološka klasifikacija po Laurenju in načrtovanje operacije glede na lokalizacijo tumorja na želodcu po tretjinah, tip po Laurenju in stopnjo diferenciranosti (G) (1, 2, 3). Postopoma smo uvedli sistematično D2-limfadenektomijo in poizkušali doseči R0 resekcijo tudi z razširjenimi in multivisceralnimi resekcijami. V letih 1995 in 2005 sta bili organizirani dve kirurški delavnici ter simpozija s področja kirurgije želodca in izdana priporočila za celostno obravnavo bolnikov z rakom prebavil, v upanju, da bi vse to lahko vplivalo na boljšo celotno oskrbo bolnikov z rakom želodca v Sloveniji (4, 5, 6).

Rak želodca se največkrat pojavi med 30. in 70. letom starosti, pogosteje pri moških. V zadnjih letih opažajo, da upada delež tumorjev v distalnem delu želodca, narašča pa delež tumorjev, ki se nahajajo bolj proksimalno. Rak želodca raste kot vsi maligni tumorji infiltrativno in zaseva. Infiltrativno raste v steno želodca do seroze. Ko preraste serozo, se razvijejo zasevki po trebušni votlini (omentum, mezenterij, peritonej in jajčniki). Zaseva limfogeno in hematogeno. Limfogeno zaseva v bezgavke ob mali in veliki krivini želodca, v bezgavke ob velikih žilah za želodec, v bezgavke ob trunksu celiakusu, v bezgavke za trebušno slinavko, v hepatoduodenalni ligament, paraortalne bezgavke in v oddaljene bezgavke (Virchowova bezgavka na vratu). Hematogeno zaseva prek vene porte v jetra.

Največkrat je v ospredju neznačilna bolečina v žlički z občutkom napetosti in neješčnosti. Sledi hujšanje z anemijo,

meleno in pogosto z odklanjanjem mesa. Če je rak lokaliziran pred pilorusom, povzroča zožitev svetline in bruhanje. Pri klinično podanem sumu na diagnozo rak želodca moramo opraviti gastroskopijo in odvzeti tkivo za histološko preiskavo. Za zamejitev boleznih naredimo še endoluminalno ultrazvočno preiskavo, ultrazvočno preiskavo ali CT.

Razlikujemo med zgodnjim in napredovalim rakom želodca. Kljub imenu »zgodnji rak želodca« termin opisuje patološki in ne klinični pojem. *Zgodnji rak želodca* je tumorska sprememba, ki je omejena na mukozo ali submukoza želodca, ne glede na velikost spremembe in prizadetost področnih bezgavk ali hematogenih zasevkov.

Napredovali rak želodca vrašča v muskularis poprio in globlje. Po Laurenju ga delimo na difuzni in intestinalni tip. Za difuzni tip je značilno, da raste bolj infiltrativno v okolico, njegova makroskopska meja pa se loči od mikroskopske, ki včasih sega pod navidez zdravo sluznico in pogosteje zaseva v področne bezgavke. Bormmannova razvrstitev rak želodca makroskopsko deli v štiri tipe: polipoidni, ekulcerirani, ekulcerirani tip z infiltrativno rastjo in difuzno infiltrirajoči rak želodca. Razdelitev raka želodca v stadije je podana z UICC (Union Internationale Contre le Cancer) TNM sistemom, ki upošteva globino vraščanja tumorja (T), zasevke v bezgavkah (N) in oddaljenih organih (M) (1, 7). Natančna razmejitev je mogoča šele po operaciji, s histološkim pregledom resektata. Danes so predmet razprav predvsem vprašanja: kakšen naj bo optimalen obseg resekcije želodca, kakšen je pomen razširjene limfadenektomije, optimalno zdravljenje zgodnjega raka želodca in način rekonstrukcije.

Poznamo kurativne posege, s katerimi naj bi bolezen pozdravili, in paliativne posege, katerih cilj je olajšati bolnikove težave ter predvsem vzpostaviti prebavo. Za kurativne posege veljajo načela radikalne tumorske kirurgije, pri paliativnih posegih pa skušamo s čim manjšim tveganjem za bolnika vzpostaviti prebavo.

Bolniku daje možnost ozdravitve samo operacija z odstranitvijo tumorja v zdravo in z odstranitvijo vseh prizadetih bezgavk.

Cilj kirurškega zdravljenja je radikalna resekcija (UICC R0). Neradikalne resekcije (UICC R1 in R2) ne podaljšujejo bistveno preživetja bolnikov, lahko pa izboljšajo kakovost njihovega preostalega življenja. Radikalna operacija pomeni odstranitev večjega dela ali vsega želodca s tumorjem, z zadostnim varnostnim robom v zdravo v oralni in v aboralni smeri ter v »tretji dimenziji« (okolne oporne strukture, limfna pota in bezgavke ter sosednji organi). Obseg radikalne, potencialno kurativne resekcije je lahko različno velik, prilagojen mestu tumorja, njegovemu histološkemu tipu in stadiju TNM. Zajema lahko

samo želodec (večji del ali ves organ), distalni del požiralnika in proksimalni del dvanajstnika, veliki omentum, oporne strukture želodca z limfnimi potmi in bezgavkami ter sosednje organe (vranico, prečno debelo črevo, rep trebušne slinavke, glavo trebušne slinavke in dvanajstnik ter 2. in 3. segment jeter).

Obseg varnostnega roba v zdravo na želodcu je odvisen od histološkega tipa raka; pri intestinalnem tipu zadostuje rob širine 4 do 6 cm, pri difuznem in mešanem tipu pa 6 do 8 cm. Tako je pri raku v spodnji tretjini želodca primerna subtotalna resekcija, pri raku v zgornji tretjini pa je nujna totalna gastrektomija, in sicer ne glede na histološki tip raka po Laurenu.

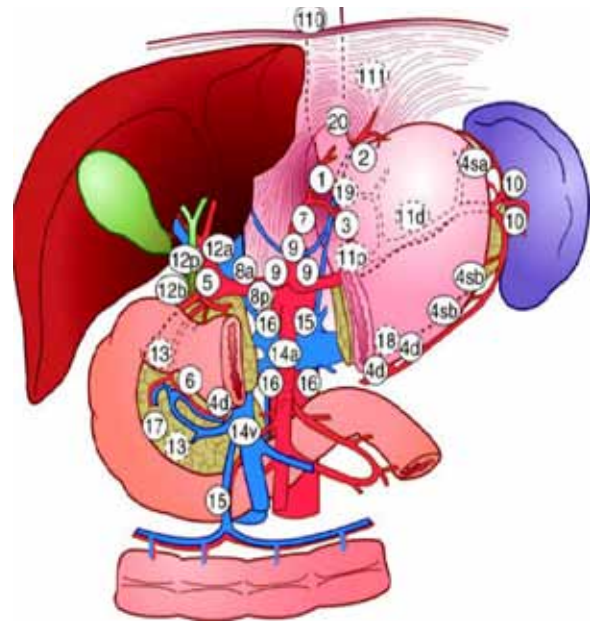
Pri raku intestinalnega tipa v srednji tretjini zadostuje subtotalna resekcija (izjemi sta kategorija T3 in velik tumor). Pri raku difuznega in mešanega tipa v srednji tretjini pa je ne glede na kategorijo T potrebna totalna gastrektomija. Odstranitev vranice ni del monoblok resekcije, razen pri procesu na kardiji in na veliki krivini želodca. Splenektomija je potrebna pri raku v zgornji tretjini želodca in pri raku na strani velike krivine v srednji tretjini v napredovalih stadijih (S3, S4). Da dosežemo R0 resekcijo, so smiselne tudi razširjene in multivisceralne resekcije, vse do operacije LUAE (eksenteracija levega zgornjega kvadranta). Če je rak kategorije T4 še radikalno operabilen (R0), je glede na njegovo lokalizacijo mogoče in smiselno odstraniti tudi sosednji organ oziroma organe ali njihove dele: vranico, rep trebušne slinavke, del jeter, prečno debelo črevo in celo dvanajstnik z glavo trebušne slinavke. Razširjene in multivisceralne resekcije so smiselne, kadar je bolnik v dobri kondiciji in ko menimo, da bomo tako dosegli R0 resekcijo (8, 9, 10).

Kakovost življenja je v prvih šestih mesecih boljša pri bolnikih po subtotalni resekciji v primerjavi s totalno gastrektomijo. Ta razlika kasneje izzveneva, zato predvidevanja o boljši kakovosti življenja ne smejo zmanjšati obsega kirurškega posega do meje, ki ne pomeni več onkološke varnosti (11).

Še pomembnejše od tega, da odstranimo organe »tretje dimenzije«, je odstranitev vsega drenirajočega limfnega sistema in bezgavk. Zasevki v bezgavkah odločilno vplivajo na prognozo pri bolnikih z rakom želodca. Z napredovalim vraščanjem tumorja v steno želodca se večja verjetnost zasevkov v bezgavkah. Dokler je tumor omejen na mukozo je verjetnost zasevkov v bezgavkah pod 5 %, ko tumor vrašča v submukozo je ta verjetnost že okoli 20 %, ko tumor prerašča steno želodca pa je verjetnost zasevkov 90 %. Od lokalizacije tumorja je odvisno, v katerih bezgavkah se bodo najprej pojavili zasevki. Z japonsko klasifikacijo raka želodca je opredeljenih 16 skupin bezgavk okrog želodca, ki so razdeljene v tri skupine glede na oddaljenost od primarnega tumorja (2). (Slika 1)

D1-limfadenektomija pri subtotalni gastrektomiji pomeni odstranitev bezgavk skupin 1, 3, 4sb, 4d, 5, 6 in 7, D2-limfadenektomija pa še odstranitev bezgavk skupin 8, 9, 11p in 12a. Pri totalni gastrektomiji obsega D1-limfadenektomija prvi kompartment bezgavk (skupine 1 do 7), ki ležijo ob mali, veliki krivini želodca in ob levi gastrični arteriji. D2-limfadenektomija pri totalni gastrektomiji pa dodatno zajema še bezgavke drugega kompartmenta (skupine 8, 9, 10, 11p, 11d in 12a). Pri D3-limfadenektomiji je obseg limfadenektomije še večji in

Slika 1. Skupine bezgavk ob želodcu

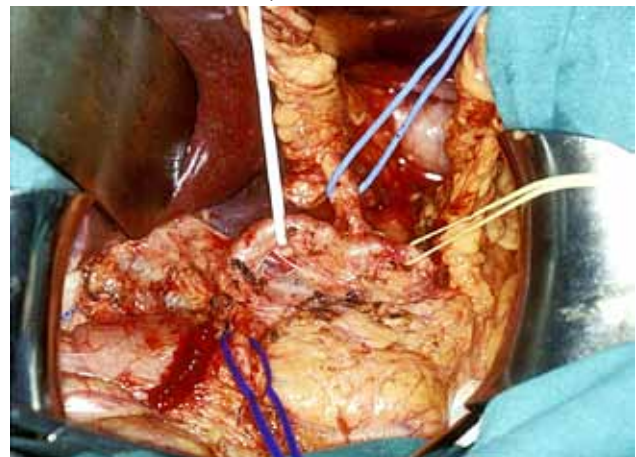


zajema tudi paraaortalne ter posteriorne hepatoduodenalne bezgavke (1, 2, 12, 13, 14).

D1-limfadenektomija pride v poštev pri tumorjih cT1N0 (omejen na mukozo ali submukozo brez povečanih bezgavk), D2-limfadenektomija pa je potrebna pri klinično povečanih bezgavkah ali tumorjih cT2 do cT4 (vraščajo prek mišične plasti stene želodca).

Za ustrezno določitev stadija je treba odstraniti in pregledati vsaj 16 bezgavk (1). (Slika 2)

Slika 2. D2-limfadenektomija



Načini rekonstrukcije po resekciji želodca so različni in prepuščeni posamezni šoli oziroma operaterju. Pri subtotalni resekciji se odločamo za rekonstrukcijo s klasično gastrojejunooanastomozo (GJA) z Braunovo enteroentero anastomozo ali za antekolično Rouxovo vijugo jejunuma in terminolateralno gastrojejunooanastomozo (GJA) s terminolateralno jejunojejunoanastomozo 25 do 30 cm pod GJA.

Najpogostejša rekonstrukcija po totalni gastrektomiji je z retrokolično dvignjeno Rouxovo vijugo jejunuma in s terminolateralno anastomozo (EJA) s spenjalnikom ter zapora Rouxove vijuge z linearnim spenjalnikom blizu anastomoze in terminolateralna jejunojejunoanastomoza 50 do 60 cm pod EJA z ročnim šivom. Po totalni gastrektomiji je potrebno zaradi pomanjkanja intrinzičnega dejavnika doživljenjsko nadomeščati vitamin B12 in pogosto tudi encime trebušne slinavke. Paliativni poseg pri tumorjih distalnega dela želodca, ki jih ne moremo odstraniti, je gastro-enteroanastomoza. Za to, da bi se izognili nepotrebnemu odstranjevanju bezgavk brez zasevkov, sta v novejšem času na voljo dva nova pristopa. Prvi vključuje računalniško obdelavo podatkov o posameznem bolniku, na osnovi keterega se prilagodi odločitev o zdravljenju individualno za določenega bolnika. Za predvidevanje prisotnosti zasevkov v bezgavkah se uporabljajo naslednji podatki: globina infiltracije, velikost tumorja, lokacija tumorja, tip tumorja, grading in makroskopski videz. Drugi pristop uporablja podatke, dobljene z disekcijo varovalne bezgavke (15, 16, 17).

Zaključek

Prognoza bolnikov z rakom želodca je še vedno slaba. Spremljanje zaporednih 5-letnih serij bolnikov v okviru Kliničnega oddelka za abdominalno kirurgijo UKC Ljubljana od 80. let prejšnjega stoletja dalje je pokazalo, da se je v vsaki naslednji seriji zvečevala resektabilnost, zmanjševala 30-dnevna pooperacijska smrtnost in podaljševalo 5-letno preživetje. Poleg upada incidence raka želodca v zahodnoevropskih državah in tudi pri nas pa opazamo, da se v zadnjih 20. letih preživetje raka v stadijih, na katera lahko vplivamo s kirurgijo (stadij I-III), bistveno ne spreminja, narašča pa delež proksimalno lokaliziranega raka in raka kardije ter stadija IV (18, 19). Izboljšanje preživetja bolnikov z napredovalim rakom predstavlja izziv za multidisciplinarni tim, ki se ukvarja z zdravljenjem bolnikov z rakom želodca.

Literatura:

1. Sobin LH, Gospodarowicz MK, Wittekind C. International Union Against Cancer (UICC) TNM classification of malignant tumours, 7th edition. New York: Wiley-Liss; 2010.
2. Japanese Gastric Cancer Association. Japanese gastric cancer treatment guidelines 2010 (ver. 3). *Gastric Cancer* 2011; 14: 113-123.
3. Lauren P. The two histological main types of gastric carcinoma. *Acta Pathol Microbiol Scand* 1965; 64: 31-49.
4. Repše S ed. Kirurgija želodca: zbornik simpozija. Ljubljana: Klinični center, Kirurške klinike KC, 1995; 246.
5. Repše S, Omejc M, Juvan R, Jelenc F. Napredovali rak želodca – standardna resekcija danes. In: Rep - še S, ed. Kirurgija želodca: standardi in novosti. Zbornik simpozij. Ljubljana: Kirurška šola, Klinični oddelek za abdominalno kirurgijo, Kirurška klinika, Klinični center; 2005. 154-60.
6. Repše S in sod. Rak želodca. In: Repše S ed. Priporočila za celostno obravnavo bolnikov z rakom prebavil. Ljubljana: Ministrstvo za zdravstvo RS, 1997; 13-21.
7. Dikken JL, van de Velde C, Gönenc M, Verheijd M, Brenna M, Coita DG. The new American Joint Committee on Cancer/International Union Against Cancer staging system for adenocarcinoma of the stomach: increased complexity without clear improvement in predictive accuracy. *Ann Surg Oncol* 2012; 19: 2443-51.
8. Dikken JL, van de Velde C, Coitb DC, Verheijd M, Cats A. Treatment of resectable gastric cancer. *Therap Adv Gastroenterol* 2012; 5: 49-69.
9. Ott K, Lordick F, Blank S, Büchler M. Gastric cancer: surgery in 2011. *Langenbecks Arch Surg*. 2011; 396: 743-758.
10. Biondi A, Persiani R, Cananzi F, Zoccali M, Vigorita V, Tufo A, D'Ugo D. R0 resection in the treatment of gastric cancer: Room for improvement. *World J Gastroenterol*. 2010; 16: 3358-3370.
11. I. Gockel S, Pietzka T h. Junginger Lebensqualität nach subtotaler Magenresektion und Gastrektomie beim Magenkarzinom *Chirurg*. 2005; 76: 250-257.
12. Wang Z, Chen JQ, Cao YF Systematic review of D2 lymphadenectomy versus D2 with para-aortic nodal dissection for advanced gastric cancer *World J Gastroenterol*. 2010; 16: 1138-1149.
13. Omejc M, Mekicar J. Ali obseg limfadenektomije vpliva na dolgoročno preživetje bolnikov z rakom želodca? Analiza serije 636 bolnikov. In: Potrč S, Hazabent M, Gajzer B, et al. 2. Mariborski onkološki dan na temo maligna obolenja želodca. Oddelek za abdominalno in splošno kirurgijo. Kirurška klinika UKC Maribor. 2009: 108-114.
14. Omejc M, Mekicar J. Computer analysis of lymph nodes in gastric cancer surgery. In: Cardini D. (ed.). Research focus on gastric cancer. New York: Nova Biomedical Books, cop. 2008, 231-261.
15. Mekicar J, Omejc M. Preoperative prediction of lymph node status in gastric cancer patients with the help of computer analysis. *Digestive surgery* 2009; 26: 256-261.
16. Jähne J. Update Magen Chirurgie Sind Neuerungen wirklich immer besser? *Chirurg* 2012; 83: 7-8.
17. Desai AM, Pareek M, Nightingale PG, Fielding JW. Improving outcomes in gastric cancer over 20 years. *Gastric cancer* 2004; 7: 196-201.
18. Dassen AE, Dikken JL, Bosscha K, Wouters MW, Cats A, van de Velde CJ, Coebergh JW, Lemmens VE Gastric cancer: Decreasing incidence but stable survival in the Netherlands. *Acta Oncol* 2014; 53: 138-42.
19. Jagric T, Potrč S, Ivanec A, Horvat M, Plankl M, Mars T. Evaluation of focused sentinel lymph node RT-qPCR screening for micrometastases with the use of the Maruyama computer program. *European Surgery* 2013; 45: 270-276.

Vloga endoluminalnih opornic med neoadjuvantnim zdravljenjem karcinomov požiralnika

Anton Crnjac, Boris Greif, Aljaž Hojski

Povzetek

Prvi cilji zdravljenja simptomatskih malignomov požiralnika vključujejo vzdrževanje prehranske poti, preprečevanje krvavitev in bolečin. Vsi bolniki potrebujejo multidisciplinarno oceno, da jim zagotovimo primerno, običajno več-modalno terapijo.

Opredelitev najbolj ustreznega načina prehranske podpore bolnika z rakom požiralnika mora biti individualna. Zdravljenje je odvisno od stadija bolezni, simptomov, razpoložljive tehnologije in izkušenj lečečega zdravnika.

Predstavljamo naš način reševanja disfagije s pomočjo znotraj-lumenskih opornic požiralnika. V naši praksi se je znotraj-lumenska opornica požiralnika pokazala za zelo učinkovit in bolniku najprijaznejši način zagotavljanja optimalnega vnosa hranil pred ter med neoadjuvantno terapijo. Zapletov je malo, vstavitve pa nimajo negativnega vpliva na perioperativne izide.

Uvod

Zadnja posodobitev TNM klasifikacije karcinomov požiralnika iz leta 2010 vsebuje poenostavljeno T-klasifikacijo. V to skupino so vključeni tumorji ezofago-gastričnega (EG) prehoda in proksimalnih 5 cm želodca. Popravki so narejeni na podlagi randomiziranih študij in retrospektivnih podatkov, upoštevajoč tveganje za razvoj raka ter preživetje. Študije so pokazale, da imajo tumorji EG-prehoda podobne značilnosti kot tumorji požiralnika. Ločeno klasificiramo ploščatocelični in žlezni karcinom požiralnika, kar se sklada z dvema tipičnima kliničnima slikama. Bolniki s ploščatoceličnim karcinomom so običajno močno shujšani, pogosteje so kadilci in uživajo žgane pijače. Bolniki z žleznim karcinomom so kljub izgubi telesne teže še vedno dobro prehranjeni in imajo pogoste težave z reflukso boleznijo.

Razširitev spektra diagnostičnih postopkov in nove indikacije za neoadjuvantno terapijo podaljšajo čas do potencialno možnega kirurškega posega ter zahtevajo prenovljen pristop obravnave bolnika, predvsem k reševanju nastale disfagije. Zdravljenje z znotraj-lumensko opornico požiralnika (ZOP) takoj po vstavitvi odpravi disfagijo, bolnik se lahko nemo-teno prehranjuje in počaka na začetek onkološke terapije. Prednosti ZOP pred doslej pogosto uporabljeno gastrostomo so krajša hospitalizacija, ohranitev intaktnega operativnega polja in boljša kakovost življenja.

Bolniki s karcinomom požiralnika med diagnostičnimi postopki in neoadjuvantnim zdravljenjem

Rak požiralnika je v svetovnem merilu šesti najpogostejši vzrok smrti zaradi raka (1). Število tovrstnih karcinomov se

bo zaradi priključitve karcinomov EG-prehoda še povečalo. Karcinom požiralnika ostaja v skupini malignomov z najslabšo prognozo. Pričakovano 5-letno preživetje je približno 15 % (1, 2), podoben delež zdravimo s kirurško resekcijo. Boljše rezultate zdravljenja dosegamo s širjenjem indikacij za neoadjuvantno zdravljenje s kemoradioterapijo. Petletno preživetje bolnikov s popolnim odzivom na neoadjuvantno terapijo, ki jih naknadno zdravimo še s kirurško resekcijo, naraste na 50 do 60 % (2).

Veliko teh bolnikov ima že ob prvem obisku zdravnika izražene simptome zapore požiralnika in pomembno izgubo telesne teže. V začetni fazi diagnostičnih preiskav moramo bolnike klasificirati v skupine z ozirom na stopnjo oteženega požiranja (3) - tabela 1.

Tabela 1: Sistem ocenjevanja motenj požiranja

Stopnja 0:	Pogoltnejo vso, tudi tršo, hrano brez težav.
Stopnja 1:	Pogoltnejo tršo hrano z nekaj težavami.
Stopnja 2:	Sposobni so pogoltniti mehka živila.
Stopnja 3:	Pogoltnejo lahko le tekočo hrano in tekočine.
Stopnja 4:	Afagija.

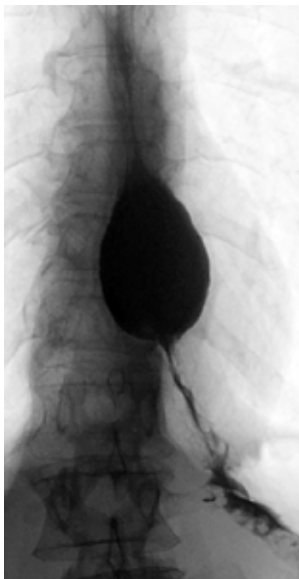
Zadostno prehranjevanje in vzdrževanje telesne teže v fazi priprav na dokončen kurativni ali paliativni način zdravljenja imata pri bolnikih s tumorji požiralnika pomembno vlogo. Rekanalizacijo lumna požiralnika optimalno razrešimo s takojšnjo neoadjuvantno kemoradioterapijo, ko pri velikem številu bolnikov zaznamo zmanjšanje tumorske mase. Rekanalizacijo lahko dosežemo tudi z argon plazmo ali laserjem. Nadvse spodbudne rezultate imamo s širjenjem tumorske zožitve požiralnika z bužiji in vstavitvijo samoraztegljive ZOP. Pri bolnikih v terminalnih stadijih bolezni opravimo samo gastrostomo.

Samo petina bolnikov ima ob prvem pregledu začetne stadije bolezni in so asimptomatski oz. so simptomi blagi (stopnji disfagije 1 in 2). Pogosto sprejememo bolnika, pri katerem diagnostična obdelava ni zaključena. Vzrok je popolna zapora svetline požiralnika (stopnja disfagije 4), ki onemogoči biopsijo tumorja. V takšnih primerih opravimo širjenje stenozne z bužiji ali balonskimi dilatatorji, razrešimo afagijo in odvzamemo dodatne vzorce tkiva za histološki pregled.

V vodilnih svetovnih centrih, ki se ukvarjajo s karcinoma patologijo požiralnika, stremijo k takojšnji uvedbi sistemske terapije, ki zmanjša tumor in razreši disfagijo (4). V skrajnih primerih laparoskopsko vstavijo jejunalne katetre, a ti kasneje pogosto otežujejo operativni poseg, bolniki zanje težko skrbijo, potrebna je posebna hrana itd. Uporabo gastrostome

odsvetujejo, saj poškoduje želodec, ki ga kasneje potrebujejo za rekonstrukcijo zgornje prebavne poti.

Bolniki s karcinomom požiralnika, zdravljeni z neoadjuvanto terapijo in kirurško resekcijo, imajo slabši nutritivni status od tistih, ki jih zdravimo le s kirurško resekcijo. Radioterapija povzroči v 15 do 28 % ezofagitis, kemoterapija pa lahko povzroča slabost, bruhanje in drisko (4). Podhranjenost zmanjšuje odziv na kemo-radioterapijo. Pri bolnikih, ki jih na skupnem konziliju uvrstimo v skupino neoadjuvantne terapije in kasnejše resekcije, ob že prisotni disfagiji, vstavimo po razširitvi stenoze ZOP (sliki 1, 2). Kontraindikacij za obsevanje ali drugo onkološko terapijo po vstavitvi ni. Rezultati so v primerjavi s hranjenjem po sondah boljši, izboljša se predoperativni nutritivni status. Beležimo malo zapletov, občasno pride po zmanjšanju tumorske mase do migracije opornice, ki jo relativno enostavno odstranimo s pomočjo rigidnega ali fleksibilnega gastroskopa. Vstavljen ZOP ne ovira kasnejšega operativnega posega in ne okvari operativnega polja (5).



Slika 1. Prestenotična dilatacija in maligna stenoza distalnega dela požiralnika



Slika 2. Po razširitvi tumorske zapore vstavljena opornica (označena s puščicami)

Vstavev znotraj-lumenske opornice v požiralnik

Vstavljanje ZOP v požiralnik se je razvilo predvsem v zadnjih 15 do 20 letih (6, 7). Začetki segajo več kot 120 let nazaj, ko je Sir Charter Symonds vstavil prvo protezo čez maligno zožitev požiralnika. Z uvedbo fiberoptične endoskopije in z razvojem novih materialov se je začela revolucija na tem področju. ZOP, ki jih uporabljamo danes, imajo žičnata, samoraztegljiva ogrodja in so notranje plastificirana. Opremljena so z mehanizmi, ki preprečujejo zdrs, lahko tudi z valvulami, ki preprečujejo refluks želodčne vsebine. Opremljena so z zanko, ki omogoča enostavno odstranitev.

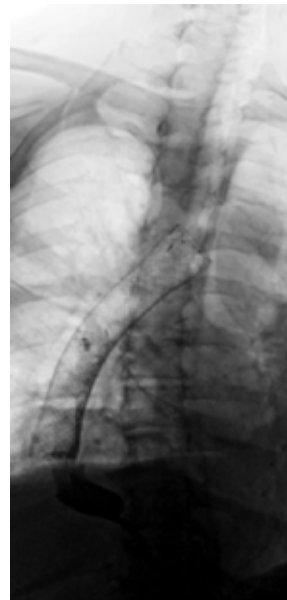
Vstavev ZOP je enostaven endoskopski poseg, ki ga izvajamo v splošni anesteziji. Bolnike običajno obravnavamo znotraj enodnevnih hospitalizacij. Po vstavitvi opazujemo vitalne funkcije in opravimo radiološko kontrolo prsnega koša za oceno lege opornice.

Vstavljen opornica omogoča takojšnjo prehransko podporo ob ohranjeni kakovosti življenja. Bolnikom pa je treba predstaviti navodila za prehranjevanje:

- naenkrat lahko zaužijejo približno četrtino običajnega obroka;
- obrokov naj bo več, 6 do 8 na dan;
- hranijo naj se počasi in hrano dobro prežvečijo;
- hranijo se naj v sedečem položaju, zadnji obrok vsaj dve uri pred počitkom;
- najprej naj zaužijejo tršo hrano, tekočino je priporočljivo zaužiti ob koncu obroka;
- na začetku naj se izogibajo hrani z lupinami in surovi hrani; izogibajo naj se tudi hrani, ki vsebuje pline.

Zapleti zdravljenja z ZOP so redki, delimo jih na:

- zaplete med posegom:
 - zapleti, povezani s splošno anestezijo,
 - aspiracija,
 - slab položaj ZOP,
 - perforacija požiralnika;

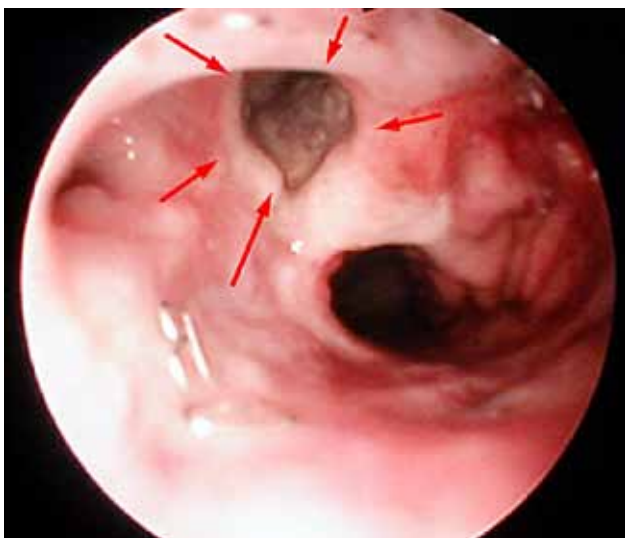


Slika 3. Premostitev delne dehiscence anastomoze po resekciji požiralnika s pomočjo ZOP

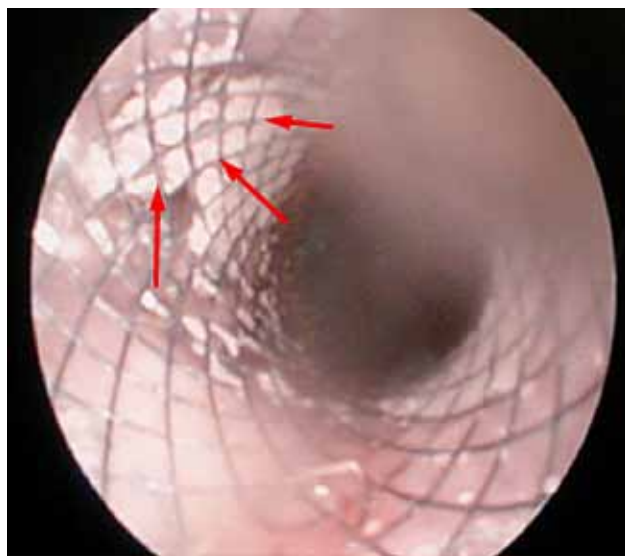
- zgodnje zaplete po posegu:
 - bolečina v prsih,
 - občutek tujka,
 - krvavitev,
 - pritisk in zapora sapnika;
- pozne zaplete:
 - migracije ZOP,
 - zapora ZOP s hrano,
 - gastroezofagealni refluks,
 - ponovna disfagija zaradi preraščanja tumorja.

V vsakdanji klinični praksi uspešno uporabljamo ZOP tudi za reševanje delnih dehiscenc anastomoz po resekcijah požiralnika (slika 3) in premostitev traheo-ezofagealnih fistul (sliki 4, 5).

Slika 4. Traheo-ezofagealna fistula – označena s puščicami



Slika 5. Mesto traheo-ezofagealne fistule prekrito z ZOP



Zaključek

Nutritivni status bolnikov s karcinomom požiralnika velikokrat predstavlja veliko težavo v poteku celostne onkološko-kirurške obravnave. Ob bolj ali manj izraženih disfagiji poslabša prehranjevanje bolnikov še kemoradioterapija. Zato je treba bolnikom zagotoviti optimalen način prehranjevanja, upoštevajoč splošni status bolnika in predviden kurativni ali paliativni način zdravljenja. Vstavitve ZOP so se pokazale kot relativno enostaven in učinkovit poseg, ki uspešno vzpostavi rekanalizacijo požiralnika, ne poškoduje operativnega polja, nedvomno pa je bolniku s karcinomom požiralnika najbolj prijazen način prehranjevanja preoperativno ali v smislu paliativne oskrbe.

Literatura:

1. Conio M, De Ceglie A, Bianchi S, Fisher D A. Esophageal strictures, tumors, and fistulae: stents for primary esophageal cancer. *Tech Gastrointest Endosc* 2010; 12: 178-190.
2. Bower M, Jones W, Vessels B, Scoggins C, Martin R. Nutritional Support with Endoluminal Stenting During Neoadjuvant Therapy for Esophageal Malignancy. *Ann Surg Oncol* 2009; 16: 3161-8.
3. Freeman RK, Ascoti AJ, Mahidhara RJ. Palliative Therapy for patients with unresectable esophageal Carcinoma. *Surg Clin North Am* 2012; 92: 1337-51.
4. Darling GE, Altorki NK, Luketich JD, Orringer MB. Inaugural Discussions in Cardiothoracic Treatment and Care: Surgery for Esophageal Cancer, November 16, 2012, Boston, MA. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2013; 25: 38-55.
5. Brown RE, et al. A Prospective Phase II Evaluation of Esophageal Stenting for Neoadjuvant Therapy for Esophageal Cancer: Optimal Performance and Surgical Safety. *J Am Coll Surg* 2011; 212: 582-8.
6. Vleggaar FP, Siersema PD. Expandable Stents for Malignant Esophageal Disease. *Gastrointest Endoscopy Clin N Am* 2011; 21: 377-88.
7. Irani S, Kozarek R. Esophageal stents: past, present, and future. *Tech Gastrointest Endosc* 2010; 12: 178-90.

Pogled zdravnika radioterapevta na zdravljenje raka požiralnika

Franc Anderluh

Povzetek

Karcinom požiralnika je bolezen, katere incidenca po svetu narašča in katere prognoza je praviloma, kljub vsemu doseženemu napredku v onkologiji v zadnjih letih, še vedno slaba. V letu 2010 je bila objavljena revidirana, trenutno veljavna TNM klasifikacija za karcinome požiralnika, ki bolje upošteva naravni potek bolezni in biološke značilnosti ploščatoceličnih karcinomov v primerjavi z adenokarcinomi. Pri zdravljenju bolnikov s karcinomom požiralnika ima obsevanje pomembno vlogo, tako v sklopu predoperativnih zdravljenj kot (ob sočasni kemoterapiji) tudi pri neoperativnih načinih zdravljenja.

Uvod

Karcinom požiralnika je bolezen, katere incidenca po svetu narašča, predvsem zaradi višanja incidence adenokarcinomov spodnje tretjine požiralnika in ezofagogastričnega (EG) stika (1, 2). V Sloveniji je bolezen sicer relativno redka, incidenca pa je v zadnjih letih v blagem upadu in tako po letnih poročilih Registra raka za Slovenijo že nekaj časa letno obravnavamo nekaj manj kot 100 novih bolnikov z rakom požiralnika (tabela 1) (3).

Tabela 1. Povprečne letne opazovane vrednosti incidence raka požiralnika v Sloveniji v obdobjih 2000–2004 in 2005–2009 ter predvidevanja za leto 2012

	Povprečne letne opazovane vrednosti, 2000–2004	Povprečne letne opazovane vrednosti, 2005–2009	Predvidevanja za leto 2012
Moški	76	71	65
Ženske	17	16	14
Skupaj:	93	87	79

Rezultati zdravljenja so pri lokalno in/ali regionalno razširjeni bolezni, navkljub več terapevtskim možnostim in doseženemu napredku v onkologiji v zadnjih letih, tako pri nas (tabela 2) (3) kot tudi drugod po svetu (tabela 3) (1, 2), žal, še vedno slabi.

Tabela 2. Petletna relativna preživetja (v %) bolnikov z rakom v Sloveniji, v obdobjih 2000–2004 in 2005–2009

	5-letno relativno preživetje, 2000–2004 (v %)	5-letno relativno preživetje, 2005–2009 (v %)
Moški	8,5	8,2
Ženske	13,4	16,9

Tabela 3. Možni načini zdravljenja in petletna preživetja glede na celokupni stadij bolezni

Stadij bolezni	Načini zdravljenja	5-letno preživetje
0	OP	> 90 %
I	OP	> 70 %
IIA	OP, RT + KT, kombinacija	15 - 30 %
IIB	OP, RT + KT, kombinacija	10 - 30 %
III	OP, RT + KT, kombinacija, paliativne resekcije	< 10 %
IV	RT ± KT ± paliativni kirurški posegi	redko

OP - operacija; RT - obsevanje; KT - kemoterapija.

Anatomija in topografija

Požiralnik je organ, ki povezuje žrelo in želodec ter v dolžini 25 do 30 cm poteka za srcem in sapnikom, v zadnjem mediastinumu. Sluznico v zgornjem in srednjem delu prekriva ploščatocelični epitelij, v spodnjih 5 do 10 cm in v predelu EG stika pa žlezni epitelij. Požiralnik ima (v mukozni oz. submukozni in mišični plasti) dva obsežna in razvejana limfna sistema, ki se raztezata po celotni dolžini organa ter obilno komunicirata drug z drugim. Zato že zgodaj v poteku bolezni lahko pride do širjenja bolezni vzdolž organa in/ali limfogena zasevanja v regionalne bezgavke (1, 2).

Topografsko požiralnik delimo v tri dele:

- vratni del, ki sega od krikoida (nivo vretenca C6) do vhoda v prsno votlino (Th1-2), končuje se na globini približno 18 cm od sekalcev;
- prsni del, ki sega od vhoda v prsno votlino do prehoda skozi diafragmo (na globini 32 do 40 cm od sekalcev) in
- trebušni del, ki sega od prehoda skozi diafragmo do EG stika (na globini 41 do 42 cm od sekalcev).

V klinični praksi se pogosto uporablja tudi delitev na zgornjo, srednjo in spodnjo tretjino, za tumorje distalnega požiralnika ter EG stika pa se je v zadnjih letih uveljavila klasifikacija po Siewertu (4), po kateri tumorje spodnjega požiralnika delimo na:

- tip I: »pravi« adenokarcinomi distalnega požiralnika, kjer se center tumorja nahaja med 1 in 5 cm nad EG stikom;
- tip II: adenokarcinom kardije želodca, kjer se center tumorja nahaja med 1 cm nad in 2 cm pod EG stikom;
- tip III: adenokarcinom želodca pod kardijo, kjer se center tumorja nahaja 2 do 5 cm pod EG stikom.

TNM klasifikacija

V letu 2010 je bila opravljena revizija obstoječe TNM klasifikacije za karcinome požiralnika iz leta 2002 in predlagana nova, 7. različica klasifikacije. Glavni razlog za spremembo

obstoječe klasifikacije je bil v tem, da se je na osnovi zbranih podatkov o nekaj manj kot 5.000 samo operiranih bolnikih izkazalo, da se po bioloških značilnostih ploščatocelični karcinom in adenokarcinom požiralnika razlikujeta, zato je treba posodobiti klasifikacijo tako, da bodo pri razporeditvi bolnikov v prognostično pomembne celokupne stadije bolezni, poleg kategorij T, N in M, upoštevani tudi histologija, stopnja diferenciacije (gradus) in pri ploščatoceličnih karcinomih tudi lega samega tumorja (5, 6).

Glavne razlike glede na staro klasifikacijo so naslednje:

1. po novi klasifikaciji so tudi tumorji začetnih 5 cm želodca (Siewert tip III) uvrščeni med tumorje požiralnika. Po mnenju nekaterih avtorjev to sicer vsaj pri nekaterih bolnikih z večjimi tumorji distalnega požiralnika in/ali zgornjega želodca lahko po nepotrebnem vnaša zmedo pri določanju diagnoze ter obravnavi teh bolnikov pri vsakdanjem kliničnem delu (6);
2. za določitev kategorije znotraj N-stadija je po novem pomembno skupno število prizadetih bezgavk;
3. metastaze v bezgavkah na vratu ter bezgavkah pod prepono (v celiakalnem pletežu in ob levi gastrični arteriji) po novem niso več razvrščene v kategorijo M1a, ampak gre za regionalne bezgavke in se zato razvrščajo v kategorije znotraj N-stadija. Še vedno pa ni povsem jasnega konsenza o tem, ali so supraklavikularne bezgavke še regionalne bezgavke ali pa gre v primeru njihove prizadetosti morda že za metastatsko bolezen;

Tabela 4. Trenutno veljavna TNM klasifikacija (AJCC, 7. različica, veljavna od leta 2010) za karcinome požiralnika in EG stika

TX	Primarnega tumorja ni moč določiti.
T0	Brez znakov primarnega tumorja.
Tis	Displazija visoke stopnje *
T1	Tumor vrašča v lamino proprijo, muskularis mukoze ali submukoza.
T1a	Tumor vrašča v lamino proprijo ali muskularis mukoze.
T1b	Tumor vrašča v submukoza.
T2	Tumor vrašča v muskularis proprijo.
T3	Tumor vrašča v adventicijo.
T4	Tumor vrašča v sosednje organe.
T4a	Resektabilni tumorji (vraščajo v plevro, perikard in/ali diafragmo).
T4b	Neresektabilni tumorji (vraščajo v velike žile, vretenca, sapnik ...).
NX	Statusa bezgavk ni moč določiti.
N0	Brez patoloških bezgavk.
N1	Metastaze v 1 do 2 regionalnih bezgavkah.
N2	Metastaze v 3 do 6 regionalnih bezgavkah.
N3	Metastaze v 7 ali več regionalnih bezgavkah.
MX	Oddaljenih metastaz ni moč določiti.
M0	Brez oddaljenih metastaz
M1	Oddaljene metastaze so prisotne.

* Vključuje vse neinvazivne neoplastične lezije na epitelu, vključno s karcinomi in-situ, saj se ta diagnoza za kolumnarni epitelij kjerkoli v prebavilih ne uporablja več.

4. tumorji kategorije T4 se po novem razvrščajo v kategoriji T4a (resektabilni tumorji z vraščanjem v perikard, plevro in/ali diafragmo) in T4b (neresektabilni tumorji s preraščanjem v druge organe, kot so npr. velike žile, vretenca ter sapnik).

V tabeli 4 je prikazana trenutno veljavna TNM klasifikacija za karcinome požiralnika in EG stika (iz leta 2010), v tabeli 5 delitev na celokupne stadije bolezni za ploščatocelične karcinome (ta velja tudi za adenoskvamozne karcinome in karcinome, ki histološko natančneje niso opredeljeni) in v tabeli 6 delitev na celokupne stadije bolezni za adenokarcinome.

Tabela 5. Delitev na celokupne stadije bolezni za ploščatocelične karcinome (Velja tudi za adenoskvamozne karcinome in karcinome, ki histološko niso natančneje opredeljeni.)

Stadij	T	N	M	Gradus	Lokalizacija
0	Tis	N 0	M 0	1, X	Katerakoli
IA	T 1	N 0	M 0	1, X	Katerakoli
IB	T 1	N 0	M 0	2-3	Katerakoli
	T 2-3	N 0	M 0	1, X	Spodnji, X
IIA	T 2-3	N 0	M 0	1, X	Zgornji, srednji
	T 2-3	N 0	M 0	2-3	Spodnji, X
IIB	T 2-3	N 0	M 0	2-3	Zgornji, srednji
	T 1-2	N 1	M 0	Katerakoli	Katerakoli
IIIA	T 1-2	N 2	M 0	Katerakoli	Katerakoli
	T 3	N 1	M 0	Katerakoli	Katerakoli
IIIB	T 4a	N 0	M 0	Katerakoli	Katerakoli
	T 3	N 2	M 0	Katerakoli	Katerakoli
IIIC	T 4a	N 1-2	M 0	Katerakoli	Katerakoli
	T 4b	Katerakoli	M 0	Katerakoli	Katerakoli
IV	Katerakoli	N 3	M 0	Katerakoli	Katerakoli
	Katerakoli	Katerakoli	M 1	Katerakoli	Katerakoli

Tabela 6. Delitev na celokupne stadije bolezni za adenokarcinome

Stadij	T	N	M	Gradus
0	Tis	N 0	M 0	1, X
IA	T 1	N 0	M 0	1-2, X
IB	T 1	N 0	M 0	3
	T 2	N 0	M 0	1-2, X
IIA	T 2	N 0	M 0	3
IIB	T 3	N 0	M 0	Katerakoli
	T 1-2	N 1	M 0	Katerakoli
IIIA	T 1-2	N 2	M 0	Katerakoli
	T 3	N 1	M 0	Katerakoli
IIIB	T 4a	N 0	M 0	Katerakoli
	T 3	N 2	M 0	Katerakoli
IIIC	T 4a	N 1-2	M 0	Katerakoli
	T 4b	Katerakoli	M 0	Katerakoli
IV	Katerakoli	N 3	M 0	Katerakoli
	Katerakoli	Katerakoli	M 1	Katerakoli

Zdravljenje

Po opravljenih diagnostičnih preiskavah in določitvi stadija bolezni je potrebna obravnava na multidisciplinarnem konziliju, kjer specialisti različnih specialnosti (pri nas radio-terapevt, onkolog internist in torakalni kirurg) določijo glede na bolnikovo konkretno klinično situacijo najprimernejše metode ter vrstni red zdravljenja. Glede na to, da je bolezen relativno redka, je kirurgija zelo kompleksna in je potreben multidisciplinaren pristop, se priporoča obravnava ter zdravljenje teh bolnikov v večjih, za to področje specializiranih centrih. V Sloveniji so tako vsi bolniki s karcinomom požiralnika zdravljeni na Onkološkem inštitutu (OI) v Ljubljani ter Oddelkih za torakalno kirurgijo v Univerzitetnih kliničnih centrih v Ljubljani in v Mariboru.

Zdravljenje je lahko primarno (samo kirurški poseg, samo obsevanje, samo kemoterapija, radiokemoterapija) ali dodatno, pred- oziroma pooperativno (samo kemoterapija, samo obsevanje, radiokemoterapija). Primarno kirurško zdravljenje je v državah brez presejalnih programov možno le pri približno polovici bolnikov. Pooperativna smrtnost je relativno visoka in dosega tudi do 15 %, v večjih kirurških centrih pa do 5 %. Ker so 5-letna preživetja po samo kirurškem posegu (stadij I približno 70 %, stadij III okrog 10 %) slaba, je bilo opravljenih precej kliničnih raziskav, s katerimi so poskušali najti dodatne načine zdravljenja, ki bi preživetje teh bolnikov izboljšali. Primerjava kirurških in nekirurških načinov zdravljenja je sicer zaradi različnega nabora bolnikov, primerjav kliničnega proti patološkemu stadiju in zaradi različne intenzitete zdravljenja lahko problematična (1, 2). Do preloma tisočletja je na osnovi objavljenih raziskav veljalo, da pri resektabilnem raku požiralnika, vsaj, kar se tiče kratkoročnega preživetja, nobeno od dodatnih zdravljenj nima prednosti pred samo operativnim posegom. Nazoren primer takratnega razmišljanja je kanadska meta-analiza iz leta 2004 (7), kjer je bilo analiziranih 34 randomiziranih raziskav in šest do takrat objavljenih meta-analiz ter analiziranih 13 različnih terapevtskih pristopov k zdravljenju raka požiralnika. Pri nobenem od analiziranih terapevtskih načinov ni bilo statistično pomembnih razlik v preživetju v primerjavi s samo operacijo, so se pa že v tej meta-analizi pričele nakazovati razlike v boljšem 3- in 5-letnem preživetju pri predoperativni kemoterapiji ter predoperativni radio-kemoterapiji. Na osnovi številnih randomiziranih kliničnih raziskav, ki so sledile tej meta-analizi, je danes pristop k zdravljenju bolnikov s karcinomom požiralnika drugačen. Ob upoštevanju ameriških priporočil NCCN (National Comprehensive Cancer Network) (8), evropskih priporočil ESMO (European Society for Medical Oncology) (9) in na osnovi priporočil 1. EORTC (European Organization for Research and Treatment of Cancer) konference za gastrointestinalne tumorje leta 2012 v St. Gallnu v Švici (10), kjer je bila oblikovana širša delovna skupina strokovnjakov različnih specialnosti, ki so pregledali od leta 1998 objavljenih 48 raziskav in meta-analiz s področja karcinoma požiralnika ter 32 s področja karcinoma želodca, in na osnovi izsledkov izdali priporočila glede zdravljenja teh bolnikov, lahko danes priporočila za zdravljenje bolnikov s karcinomom požiralnika strnemo v naslednje točke:

1. Lokalizirani ploščatocelični karcinom požiralnika (stadij T1-2 N0)

Priporoča se primarni kirurški poseg v manjšem ali večjem obsegu (odvisno od klinične situacije), ki v primeru radikalne resekcije zadostuje. Še vedno ni jasnega konsenza, ali je pri izbranih bolnikih v stadiju T2 N0 morebiti potrebno dodatno predoperativno zdravljenje. Nekirurško zdravljenje se priporoča le v primeru, ko je operacija iz kakršnega koli razloga kontraindicirana ali jo bolnik zavrača, ter pri bolnikih s karcinomom vratnega požiralnika (čeprav lega tumorja ni kontraindikacija za kirurški poseg).

2. Lokoregionalno napredovali ploščatocelični karcinom požiralnika (stadiji T3-4 N0 in T1-4 N+)

V primeru resektabilne bolezni je priporočena predoperativna radiokemoterapija (s TD = 45 Gy), ki ji tudi v primeru morebitne klinične kompletne remisije sledi operacija. Če je bolezen neresektabilna, je operacija kontraindicirana ali pa jo bolnik zavrača, se priporoča radikalna oziroma definitivna radiokemoterapija (s TD = 50,4 Gy v ZDA in TD = 50 do 60 Gy v Evropi). Ta način zdravljenja je priporočen tudi za karcinome vratnega požiralnika (vendar lega tumorja v zgornji 1/3 ni absolutna kontraindikacija za kirurški poseg) in neresektabilne tumorje stadija T4b. Pooperativna radiokemoterapija po primarni operaciji je priporočena le v primeru neradikalne resekcije pri izbranih bolnikih v dobri splošni kondiciji.

3. Lokalizirani adenokarcinom požiralnika in EG stika (stadij T1-2 N0)

Priporoča se primarna operacija in v primeru radikalne resekcije pooperativno zdravljenje ni potrebno. Še vedno ni jasnega konsenza o tem, ali to velja tudi za tumorje T1b N0 G3 in T2 N0 G1-3 (stadij Ib oz. IIa), ali morda vsaj nekateri od teh bolnikov ne potrebujejo tudi predoperativne (radio)kemoterapije oziroma v primeru primarne operacije pooperativne (radio)kemoterapije. Definitivna radiokemoterapija je priporočena v primeru, ko je primarna operacija iz kakršnega koli razloga kontraindicirana ali pa jo bolnik zavrača.

4. Lokoregionalno napredovali adenokarcinom požiralnika (stadiji T3-4 N0 in T1-4 N+)

Pri adenokarcinomu distalnega požiralnika in adenokarcinomu EG prehoda Siewert I-II je indicirana predoperativna radiokemoterapija, ki ji tudi v primeru morebitne klinične celotne remisije sledi operacija. Pri adenokarcinomih EG prehoda Siewert III je priporočena predoperativna radiokemoterapija ali perioperativna kemoterapija. V primeru, da je operacija kontraindicirana, jo bolnik zavrača ali pri neresektabilnih tumorjih T4b se priporoča radikalna oz. definitivna radio-kemoterapija. Če je bolnik primarno operiran, se priporoča pooperativna radio-kemoterapija oz. pri R0 resekciji lahko tudi samo kemoterapija, če jo je bolnik prejemal tudi pred operacijo.

Radioterapija

Na osnovi priporočil za zdravljenje je jasno razvidno, da ima danes obsevanje pri zdravljenju bolnikov z rakom požiralnika zelo pomembno vlogo. Glede na rezultate raziskave RTOG 85-01 (11), kjer so pri 196 bolnikih s ploščatoceličnim ali adenokarcinomom požiralnika v stadiju T1-3N0-1M0 primerjali rezultate kombiniranega zdravljenja (obsevanje

do TD = 50 Gy in kemoterapija s 5-fluorouracilom (5-FU) in cisplatinom) z rezultati zdravljenja samo z obsevanjem (do TD 64 = Gy), se zaradi zelo slabih rezultatov zdravljenje samo z obsevanjem danes priporoča le takrat, ko bolniki niso primerni za operacijo in/ali kemoterapijo oziroma v sklopu paliativnih načinov zdravljenja.

Glede določitve optimalne doze obsevanja je bilo v preteklosti opravljenih več raziskav (12-14), na osnovi katerih danes velja, da naj bi bila optimalna doza za predoperativno radio-kemoterapijo 45 Gy v frakcijah po 1,8 do 2,0 Gy, za definitivno radio-kemoterapijo pa vsaj 50,4 Gy v frakcijah po 1,8 do 2,0 Gy. Pri definitivni radio-kemoterapiji je v ZDA prevladal konsenz, da je doza 50,4 Gy dovolj visoka, medtem ko se v Evropi in na Japonskem uporabljajo doze 50 do 60 Gy, ponekod pa za tumorje vratnega dela požiralnika tudi do 66 Gy (8-10). V sklopu paliativnega zdravljenja se lahko uporabljajo različni načini teleradioterapevtskega obsevanja do TD = 30 Gy, ponekod v svetu pa za paliativno zdravljenje s pridom uporabljajo tudi brahiterapijo, kjer vir sevanja (običajno žice z Ir¹⁹²) vstavimo skozi kateter na mesto samega tumorja (1, 2).

V Sloveniji danes vse radikalno zdravljenе bolnike (definitivna in predoperativna radio-kemoterapija) obsevamo na linearnem pospeševalniku z vsaj 3-D konformnim načrtovanjem obsevanja, smo pa v zadnjem času nekaj bolnikov obsevali tudi že z intenzivno modulirajočim obsevanjem (IMRT), kjer lahko dosežemo še boljše razporeditev zelene doze znotraj tarčnih volumnov in boljše ščitimo zdrava tkiva v neposredni okolici tarčnih volumnov. Med pripravo na obsevanje si za prikaz požiralnika pomagamo s peroralno zaužitim kontrastom, pred kratkim pa smo pričeli tudi s pripravo na obsevanje s pomočjo PET-CT-ja. Priporočeni tarčni volumni so za:

- GTV (angl. *gross tumor volume*): tumor in evidentno prizadete bezgavke;
- CTV (angl. *clinical target volume*): 3 do 5 cm od roba tumorja spodaj in zgoraj (običajno spodaj nekoliko več) in 1,5 do 2,0 cm radialno;
- PTV (angl. *planning target volume*): CTV + 0,5 do 1,0 cm v vse smeri (1, 2).

Akutni stranski učinki se med obsevanjem pojavijo običajno 2 do 3 tedne po pričetku obsevanja in izzvenijo v nekaj tednih po zaključku obsevanja. Najpogostejši so ezofagitis z disfagijo, epidermitis, splošna utrujenost, izguba apetita, spremenjen okus za hrano, izguba teže in spremembe v krvni sliki (mono-, bi-, pancitopenije, elektrolitski disbalans in ledvična insuficienca), resnejši stranski učinki, kot so pljučnica, sepsa in perforacija požiralnika, pa so na srečo redkejši. V izogib razvoju resnejših akutnih stranskih učinkov je pomembna ocena prehranskega statusa in vzpostavitev ustrezne prehranske poti pred pričetkom zdravljenja ter dobra podporna terapija med obsevanjem. Na OI tako praktično vse bolnike s karcinomom požiralnika obravnavamo skupaj s sodelavkami iz Enote za klinično prehrano in jih po potrebi za intenzivno prehransko podporo med zdravljenjem tudi hospitaliziramo. Resnejši kronični stranski učinki (npr. stenoze in strikture v obsevanem področju) se pojavijo od nekaj mesecev do več let po zaključku zdravljenja, so pa zaradi še vedno slabih rezultatov zdravljenja, na splošno, redki (1, 2).

Pogostejše klinične dileme zdravnika radioterapevta

Dodatno obsevanje pri bolnikih, ki so opravili predoperativno radiokemoterapijo, pa nato niso operirani.

Pri bolnikih, kjer je bila po sklepu konzilija kot prvo zdravljenje indicirana predoperativna radiokemoterapija, pa se pri njih nato (iz kakršnega koli razloga) po zaključenem obsevanju kirurgi za operacijo ne odločijo, je za poskus zagotovitve primerne lokoregionalne kontrole bolezni potrebno še dodatno obsevanje. Tu lahko vsaj pri nekaterih bolnikih nastopijo težave zaradi daljšega premora med zdravljenjem (ki je posledica postopkov predstavitve na konziliju in ponovne priprave bolnika na obsevanje) in morda že dosežene tolerance nekaterih zdravih tkiv med predoperativnim obsevanjem, kar oboje lahko vpliva na slabši izid zdravljenja. Zato je smiselna natančna in predvsem celovita diagnostika pred pričetkom kakršnega koli zdravljenja ter kritična presoja izvidov in terapevtskih odločitev vseh na konziliju navzočih zdravnikov, predvsem pa kirurga.

Obsevanje po vstavitvi opornice v lumen požiralnika

Pri nekaterih bolnikih je zaradi disfagije ali afagije pred pričetkom zdravljenja, za zagotovitev prehranske poti, treba vstaviti opornico na mesto primarnega tumorja. Danes se uporabljajo opornice iz biorazgradljivih materialov, iz polimerov ali opornice s kovinsko mrežico. Po opravljenih preiskavah se večina avtorjev strinja, da so pri opornicah iz biorazgradljivih materialov ali polimerov spremembe v dozni porazdelitvi v neposredni okolici opornice klinično zanemarljive, pri opornicah iz kovinske mrežice pa lahko nastane težava z dozimetričnega vidika zaradi povratnega sipanja pred in atenuacije za kovinskim materialom, s pod- ali predoziranimi področji v predelu primarnega tumorja ali okolnjih zdravih tkiv (15, 16). Pri paliativnih obsevanjih je problem klinično zanemarljiv, ker skupne doze obsevanja ne presegajo tolerančnih doz za zdrava tkiva, potrebna pa je previdnost pri bolnikih, kjer je predvidena predoperativna ali definitivna radio(kemo)terapija in bi bila pri teh bolnikih pred vstavitvijo opornice zato smiselna konzultacija kirurga z radioterapevtom.

Obsevanje pri preraščanju tumorja na sapnik ali že prisotni maligni traheozofagealni fistuli

Obsevanje je pri že dokazani maligni traheozofagealni fistuli zaradi nevarnosti nadaljnjih zapletov kontraindicirano. Prav tako je obsevanje načeloma kontraindicirano pri histološko potrjenem preraščanju primarnega tumorja na sapnik, saj je verjetnost nastanka fistule na tem mestu po zaključenem obsevanju precejšnja (1, 2). V izogib morebitnim kasnejšim zapletom je zato zelo pomembna natančna in celovita diagnostika (s traheobronhoskopijo pri vseh bolnikih s tumorji nad ali v nivoju razcepišča sapnika!), kritična presoja klinične situacije ter skrbna izbira za obsevanje ustreznih bolnikov. Morebiti je v primeru preraščanja tumorja na sapnik smiselno razmisliti o paliativnem obsevanju, pred katerim pa je smiselna vstavitev opornice v predel, kjer bi po zaključenem obsevanju lahko prišlo do fistule in pred pričetkom zdravljenja tudi temeljit pogovor z bolnikom, ki ga je treba seznaniti z možnostjo kasnejših zapletov.

Zaključek

Karcinom požiralnika je, žal, še vedno bolezen s slabo prognozo in nizkim preživetjem. Glede na to, da je bolezen relativno redka, zdravljenje pa kompleksno, je za vse bolnike

potrebna multidisciplinarna obravnava in zdravljenje v medicinskih ustanovah z ustreznimi izkušnjami. Potrebne bodo še dodatne klinične raziskave, s katerimi bi poskušali izboljšati rezultate zdravljenja (prilagoditev kemoterapevtskih shem in/ali uvedba bioloških zdravil), predvsem pa je na nacionalnem nivoju smiselno vse napore vložiti v ozaveščanje ljudi, da v primeru težav pravočasno poiščejo pomoč pri zdravniku, saj žal še vedno pri velikem deležu bolnikov bolezni odkrijemo v napredovali fazi, ko so možnosti zdravljenja lahko že precej omejene.

Literatura:

1. Czito BG, Denittis AS, Willett CG. Esophageal Cancer. In: Halperin EC, Perez CA, Brady LW, eds. Principles and practice of radiation oncology, 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins, 2008: 1131-53.
2. Minsky BD, Goodman K, Warren R. Cancer of the esophagus. In: Hoppe RT, Phillips TL, Roach M, eds. Textbook of radiation oncology, 3rd ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2010: 772-87.
3. Rak v Sloveniji 2009. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana, Epidemiologija in register raka, Register raka Republike Slovenije, 2013.
4. Stein HJ, Feith M, Siewert JR. Cancer of the esophagogastric junction. Surg Oncol 2000; 9: 35-41.
5. Saltzman JR, Gibson JK. Diagnosis and staging of esophageal cancer. <http://www.uptodate.com/contents/diagnosis-and-staging-of-esophageal-cancer>.
6. Rice TW. Staging of esophageal cancer: TNM and beyond. Esophagus 2010; 7: 189-95.
7. Malthaner RA, Wong RKS, Rumble RB, et al. Neoadjuvant or adjuvant therapy for resectable esophageal cancer: a systematic review and meta-analysis. BMC Medicine 2004; 2: 35-52.
8. Neznani avtor. Esophageal and esophagogastric junction cancers (excluding the proximal 5 cm of the stomach). http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/esophageal.pdf.
9. Stahl M, Mariette C, Haustermans K, et al. Oesophageal cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology 2013; 24 (Supplement 6): 51-6.
10. Lutz M, Zalberg JR, Ducreux M, 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: 2941-53.
11. Cooper JS, Guo MD, Herskovic A, et al. Chemoradiotherapy of locally advanced esophageal cancer: long term follow-up of a prospective randomized trial (RTOG 85-01). JAMA 1999; 281: 1623-7.
12. Minsky BD, Pajak TF, Ginsberg RJ. 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 2002; 20: 1167-74.
13. Shi XH, Yao W, Liu T. Late course accelerated fractionation in radiotherapy of esophageal carcinoma. Radiother Oncol 1999; 51: 21-6.
14. Gaspar LE, Winter K, Kocha WJ, et al. A phase I/II study of external beam radiation, brachytherapy and concurrent chemotherapy for patients with localized carcinoma of the esophagus (Radiation Therapy Oncology Group Study 9207): final report. Cancer 2000; 88: 988-95.
15. Abu Dayyeh BK, VanDamme JJ, Miler RC, et al. Esophageal self-expandable stent material and mesh grid density are the major determining factors of external beam radiation dose perturbation: results from a phantom model. Endoscopy 2013; 45: 42-7.
16. Li XA, Chibani O, Greenwald B, et al. Radiotherapy dose perturbation of metallic esophageal stents. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2002; 54: 1276-85.

Pogled internista onkologa na sistemsko zdravljenje raka požiralnika

Martina Reberšek, Tanja Mesti, Marko Boc

Uvod

Po podatkih Registra raka Slovenije 2012 je v letu 2009 za rakom požiralnika zbolelo 87 bolnikov, od tega 74 moških in 13 žensk (1). Histološko prevladuje ploščatocelični karcinom, takšnih bolnikov je bilo v letu 2009 60, drugi najpogostejši tip adenokarcinom pa je imelo 19 bolnikov. Incidenca slednjega v zadnjih letih narašča, predvsem v distalnem delu požiralnika, ko govorimo o adenokarcinomu gastroezofagealnega prehoda. Drugi histološki tipi, kot so adenoskvamozni, adenocistični, mukoepidermoidni, nediferenciran karcinom, maligni melanom in drobnocelični karcinom, so redki (2, 3). Neepitelijski tumorji so prav tako redki, najpogostejši je leiomiosarkom. Glede zasevanja pa najpogosteje v požiralnik zaseva rak dojke.

Etiologija

Tobak in alkohol sta glavna rizična dejavnika za razvoj tako ploščatoceličnega kot tudi adenokarcinoma požiralnika (2, 3). V nekaterih delih sveta, kjer je ta rak endemski, ga povezujejo z uživanjem nitrozaminov. Plummer-Vilsonov sindrom predstavlja rizični dejavnik za nastanek ploščatoceličnega karcinoma, medtem ko gastroezofagealna refluksna bolezen in Barrettov požiralnik predstavljata rizični dejavnik za nastanek adenokarcinoma.

Klinična slika, stadij in zamejitvene preiskave

Najpogostejši simptomi karcinoma požiralnika so disfagija, motnja požiranja in hujšanje, manj pogosti so odinofagija, kaheksija, bolečina za prsnico, hripavost in melena (2, 3). Za določanje stadija bolezni uporabljamo TNM klasifikacijo po kriterijih Ameriškega združenja za zdravljenje raka – American Joint Committee on cancer (AJCC) (4). Oznaka T nam pove velikost tumorja, pri čemer upoštevamo tudi globino penetracije in obseg oziroma stopnjo zožitve lumna požiralnika.

Klinična zamejitev poleg anamneze in kliničnega pregleda, pri katerem je treba pregledati tudi nadključnične in vratne bezgavke, obsega še endoskopski pregled požiralnika z odvzemom vzorcev za histološko preiskavo, laboratorijske preiskave, rentgensko slikanje pljuč, kontrastno slikanje požiralnika z barijem, endoskopski ultrazvok, računalniško tomografijo prsnega koša in trebuha ter pozitronsko emisijsko tomografijo (PET-CT) (2, 3, 5, 6, 7). Pri hripavih bolnikih s tumorjem zgornje in srednje tretjine je smiselna tudi bronhoskopija, predvsem zaradi izključitve prizadetosti laringealnega živca ter prisotnosti traheobronhialne fistule.

Zdravljenje raka požiralnika

Prognoza bolnikov z rakom požiralnika je slaba. Ob sami postavitvi diagnoze ima polovica bolnikov že napredovalo

bolezen, srednja preživetja teh bolnikov znašajo od 8 do 10 mesecev, medtem ko petletno preživetje znaša le od 5 do 17 %. Po primarnem kirurškem zdravljenju, kadar gre za operabilno bolezen, se bolezen pri 65 % bolnikov ponovi v prvih petih letih (2, 3, 5, 6, 7).

Zdravljenje raka požiralnika je in mora biti predvsem multidisciplinarno, s sodelovanjem kirurga, radioterapevta ter internista onkologa. Pri odločitvi glede najbolj optimalnega primarnega zdravljenja vedno upoštevamo velikost tumorja, njegovo lokalizacijo, histološki tip in splošno stanje bolnika (2, 3, 5). Neodvisne prognostične dejavnike za daljše preživetje predstavljajo lokalizacija in velikost tumorja (T) ter prizadetost regionalnih bezgavk (N) pri ploščatoceličnem karcinomu, pri adenokarcinomu pa tudi stopnja diferenciacije. V zgodnjih stadijih bolezni je zdravljenje kirurško (2, 3, 5, 6, 7, 8). Pri stadiju T1-2N0-3M0, kadar gre za ploščatocelični karcinom, je zdravljenje kirurško. Medtem ko se pri operabilnem adenokarcinomu, predvsem kadar gre za spodnjo tretjino požiralnika oziroma karcinom gastroezofagealnega prehoda, priporoča perioperativno sistemsko zdravljenje, ki je sestavljeno iz pred- in pooperativne sistemske kemoterapije. Pri lokoregionalno napredovalem ploščatoceličnem karcinomu (T3-4N0-3M0) se priporoča predoperativno radiokemoterapijo in nato operacijo, kadar gre za karcinom vratnega dela požiralnika pa radikalno radiokemoterapijo (2, 3, 5-12). Pri lokoregionalno napredovalem adenokarcinomu požiralnika in gastroezofagealnega prehoda pa se priporoča preoperativno radiokemoterapijo, ki ji sledi operacija, tudi v primeru popolnega radiološkega odgovora (2, 3, 5-12). Radikalna radiokemoterapija prihaja v poštev pri bolnikih, ki so rizični za operacijo. Pri razsejani bolezni prihaja v poštev paliativna sistemska kemoterapija in/ ali samo paliativno podporno zdravljenje.

Zdravljenje zgodnjega raka požiralnika

Primarno zdravljenje intratorakalnega operabilnega raka požiralnika, ko se zgornji rob tumorja nahaja pod razcepiščem sapnice, predstavlja operacija, ki je lahko subtotalna ali totalna ezofagektomija z odstranitvijo regionalnih bezgavk (2, 3, 5, 6, 7). Pri tistih bolnikih z intratorakalnim rakom požiralnika, ki operacijo odklanjajo ali pa za to obstajajo kontranindikacije, je indicirana radikalna radiokemoterapija brez operacije. Enako je tudi v primeru karcinoma vratnega dela požiralnika, predvsem zaradi velike verjetnosti številnih perioperativnih zapletov. Nedavno so bili objavljeni podatki klinične raziskave faze III CROSS, v kateri so bolniki z operabilnim karcinomom požiralnika in gastroezofagealnega prehoda (T1N1, T2-3, N0-1, M0) prejeli sistemsko kemoterapijo v tedenskih aplikacijah s paklitakselom in karboplatinom, z obsevanjem pred operacijo, ali pa so bili samo operirani (13). Vključenih je bilo 368 bolnikov, 75 % bolnikov je imelo histološko adeno-

karcinom, 23 % ploščatocelični karcinom in 2 % velikocelični nediferenciran karcinom. Tisti bolniki, ki so prejeli predoperativno radiokemoterapijo, so imeli statistično značilno dvakrat daljše preživetje kot bolniki, ki so bili samo operirani (49 mesecev proti 24 mesecev, RT = 0,657; p = 0,003), radikalnost operacije so pri teh bolnikih dosegli v višjem odstotku (R0 92 % proti 69 %).

Tudi dve meta-analizi starejših randomiziranih kliničnih raziskav sta pokazali statistično značilno daljše preživetje tistih bolnikov, ki so prejeli predoperativno radiokemoterapijo (2, 7).

Glede na podatke kliničnih raziskav faz II in III je vloga tarčnih zdravil v neadjuvantnem zdravljenju karcinoma požiralnika še nedorečena. Po podatkih klinične raziskave faze III so imeli bolniki, ki so prejeli kombinacijo zaviralca EGFR cetuksimaba, kapecitabina in cisplatina ter radioterapijo, več neželenih učinkov zdravljenja in statistično značilno krajše celotno preživetje, kot bolniki, ki niso prejeli cetuksimaba (22 mesecev proti 25 mesecev, p = 0,043) (14). Tudi v neoadjuvantnem zdravljenju z radiokemoterapijo dodatka tarčnih zdravil, kot sta bevacizumab in erlotinib, nista podaljšala preživetja bolnikov niti nista povečala odstotka patoloških popolnih odgovorov na zdravljenje (15). Ugotavljali pa so več s tarčnimi zdravili povezanih neželenih učinkov stopenj 3 in 4, kot so levkopenija, nevtropenija, driska, stomatitis in ezofagitis.

Zdravljenje razsejanega raka požiralnika

Osnova zdravljenja napredovalega metastatskega karcinoma požiralnika je paliativna sistemska terapija (2, 5, 7). Podatkov o sistemskem zdravljenju napredovalega oziroma metastatskega karcinoma požiralnika iz kliničnih raziskav faze III je malo. Pri odločitvi o sistemskem zdravljenju vedno upoštevamo splošno bolnikovo stanje, pridružene bolezni in obseg oziroma razširjenost bolezni. Pri bolnikih z dobrim splošnim stanjem se v prvem redu zdravljenja odločamo med kombiniranim zdravljenjem z dvema ali s tremi citostatiki. V primeru HER2 pozitivnih adenokarcinomov GE se odločamo o dodatku trastuzumaba. Standardnega sistema zdravljenja za drugi in tretji red nimamo na voljo, zanj se odločamo glede na predhodno vrsto terapije, njeno učinkovitost in splošno bolnikovo stanje.

SISTEMSKO ZDRAVLJENJE PRVEGA REDA

Sistemska kemoterapija

V zadnjih desetletjih se prognoza in sistemska zdravljenja bolnikov s karcinomom požiralnika nista veliko spremenila (2, 5, 7). Temeljno sistemska zdravljenja je dolgo predstavljala kombinacija cisplatina in 5-FU, s katero dosežemo odgovor na zdravljenje pri 25 do 35 % bolnikov. Zaradi ledvične toksičnosti cisplatina, zlasti pri starejših bolnikih, zadnja leta uporabljamo oksaliplatin in peroralni fluoropirimidin kapecitabin.

Standardno sistemska zdravljenja ploščatoceličnega karcinoma požiralnika predstavlja kombinacija paclitaksela in cisplatina, s katero dosežemo odgovore na zdravljenje pri do 50 % bolnikov, s srednjim preživetjem do 13 mesecev (2, 5). Pri bolnikih z metastatskim adenokarcinomom, ki so dobrega splošnega stanja, priporočamo kombinirano sistemska zdravljenja po shemah ECF (epidokso- rubicin, cisplatin, 5-FU),

EOF (epidokso- rubicin, oksaliplatin, 5-FU), ECX (epidokso- rubicin, cisplatin, kapecitabin) ali EOX (epidokso- rubicin, oksaliplatin, kapecitabin), ki dosegajo odgovore na zdravljenje pri 41 do 48 % bolnikov, s srednjim preživetjem od 9,9 meseca do 11,2 meseca (2, 15). S kombiniranim sistemskim zdravljenjem po shemah DCF (docetaxel, cisplatin, 5-FU), DCX (docetaxel, cisplatin, kapecitabin) in DCC (docetaxel, karboplatin, kapecitabin) dosežemo odgovor na zdravljenje pri večjem odstotku bolnikov, z daljšim srednjim preživetjem, do 17,9 meseca, vendar na račun večje toksičnosti. Pri tovrstni kombinaciji se priporoča tudi primarna profilaksa z rastnimi dejavniki (16-18).

TARČNO ZDRAVLJENJE

Zaviralci receptorja za epidermalni rastni dejavnik (ErbB1/HER1)

Povečano izraženost EGFR po doslej znanih podatkih najdemo pri 30 do 90 % bolnikov s karcinomom požiralnika in želodca. Dokazana je njena povezava z večjo invazivnostjo, dediferenciacijo in slabšo prognozo bolnikov (19). V skupino zaviralcev EGFR spadata monoklonalni protitelesi cetuksimab in panitumumab ter peroralna zaviralca receptorja tirozin kinaze, gefitinib in erlotinib.

Glede na rezultate kliničnih raziskav faze II, ki so vključevale cetuksimab v kombinaciji s sistemsko kemoterapijo s cisplatinom in docetaxelom (DOCETUX), z irinotekanom in 5-FU (FOLCETUX) ter z oksaliplatinom in 5-FU, s tovrstnimi kombinacijami dosežemo celokupni odgovor pri 77 do 91 % bolnikov (20-23). Randomizirana klinična raziskava faze III EXPAND ni pokazala večje učinkovitosti kombinacije cetuksimaba s sistemsko kemoterapijo s cisplatinom in kapecitabinom v primerjavi s samo sistemsko kemoterapijo pri bolnikih z napredovalim karcinomom gastroezofagealnega prehoda in želodca (24).

Randomizirana klinična raziskava faze II/III britanskih raziskovalcev z drugim zaviralcem EGFR panitumumabom v kombinaciji s sistemsko kemoterapijo je bila negativna. Panitumumab v kombinaciji s sistemsko kemoterapijo po shemi EOX celo skrajša celotno preživetje teh bolnikov v primerjavi z bolniki, ki so prejeli samo sistemsko kemoterapijo po shemi EOX (25). Več je bilo tudi neželenih učinkov stopenj 3 in 4 pri bolnikih, ki so prejeli kombinacijo panitumumaba ter sistemske kemoterapije: predvsem driska (17 % proti 11 %), kožni izpuščaj (14 % proti 1 %), tromboembolični zapleti (12 % proti 7 %), manj pa je bilo hematoloških neželenih učinkov (14 % proti 31 %).

S peroralnim zaviralcem receptorja tirozin kinaze erlotinibom v kombinaciji s sistemsko kemoterapijo po shemi FOLFOX dosežemo odgovore na zdravljenje v 52 % in srednje preživetje do 11 mesecev, vendar imamo na voljo le podatke iz klinične raziskave faze II (26).

Zaviralci receptorja HER2 tirozin kinaze (ERBB2/HER2R)

Povečana izraženost HER2-receptorja je prisotna pri do 43 % bolnikov adenokarcinomom gastroezofagealnega prehoda in želodca (27). V randomizirani klinični raziskavi faze III (ToGA) je zaviralec HER2 trastuzumab v kombinaciji s cisplatinom in 5-FU pri bolnikih s povečano izraženostjo HER2-proteina (3+ z imunohistokemijo ali potrjeno z gensko pomnožitvijo

HER2 z metodo FISH) v prvem redu zdravljenja statistično podaljšal celokupno preživetje v primerjavi s samo sistemsko kemoterapijo (28). Tako sistemsko zdravljenje priporočamo pri bolnikih s HER2 pozitivnim napredovalim karcinomom gastroezofagealnega prehoda in želodca.

Peroralni dvojni zaviralec, za EGFR in HER2, lapatinib, se ni izkazal za učinkovitega pri bolnikih z napredovalim karcinomom gastroezofagealnega prehoda (29).

Zaviralci angiogeneze

Povečano izražanje žilnega endotelijskega dejavnika najdemo pri 30 do 60 % bolnikov s karcinomom požiralnika (30). Rezultati klinične raziskave faze II z zaviralcem angiogeneze bevacizumabom v kombinaciji s cisplatinom in irinotekanom ter docetakselom in oksaliplatinom so bili obetajoči. V randomizirani klinični raziskavi faze III AVAGAST, v katero so bili vključeni bolniki z neoperabilnim, lokalno napredovalim ali metastatskim adenokarcinomom gastroezofagealnega prehoda in želodca, bevacizumab v kombinaciji s kemoterapijo s cisplatinom ter kapecitabinom ni izboljšal preživetja v primerjavi s samo sistemsko kemoterapijo (31).

Peroralni multitarčni tirozin kinazni zaviralci, kot sta sunitinib in sorafenib, ter protein kinazni C zaviralec briostat-1 se niso izkazali za učinkovite v sistemskem zdravljenju gastroezofagealnega adenokarcinoma (32-35).

SISTEMSKO ZDRAVLJENJE DRUGEGA REDA

Monokemoterapija

V monoterapiji so preizkušali več citostatikov, kot so derivati platine (cisplatin, karboplatin, oksaliplatin), fluoropirimidine (5-FU in kapecitabin), taksane (paklitaksel in docetaksel), irinotekan in etopozid. Učinkovitost citostatikov v monoterapiji je majhna, trajanje odgovorov pa kratko, od 4 do 6 mesecev (36-40). Glede na majhno število bolnikov, vključenih v raziskave, in majhen odstotek odgovorov na zdravljenje se nobeden od navedenih citostatikov ne priporoča v monoterapiji v drugem redu sistemske terapije, razen docetaksela, ki se je v primerjavi z dobrim podpornim zdravljenjem izkazal za učinkovitejšega pri bolnikih s karcinomom želodca (46 %), gastroezofagealnega prehoda (34 %) ter požiralnika (20 %), s statistično daljšim celokupnim preživetjem (41).

Kombinirana kemoterapija

Tudi kombinirana kemoterapija je v drugem redu zdravljenja malo učinkovita. V številnih kliničnih raziskavah faze II so z zdravljenjem z docetakselom v kombinaciji s kapecitabinom, irinotekanom in cisplatinom dosegli odgovore na zdravljenje v 12 do 34 % bolnikov, s srednjim preživetjem od 6 do 11 mesecev (42-44). Višji odstotek odgovorov (25 %) so dosegli s kombinacijo docetaksela in nedaplatina, vendar so bili v te raziskave vključeni le azijski bolniki (45-48). V klinični raziskavi faze III so z docetakselom, v primerjavi s paliativnim podpornim zdravljenjem, dosegli odgovore na zdravljenje v 7 %, preživetje teh bolnikov pa je bilo daljše le za 1,6 meseca.

Tarčno zdravljenje

V drugem redu zdravljenja so preučevali učinkovitost tarčnih zdravil v monoterapiji in v kombinaciji s kemoterapijo. Pri

zdravljenju z zaviralcem EGFR cetuksimabom v monoterapiji ali v kombinaciji z irinotekanom pri bolnikih z metastatskim adenokarcinomom lahko dosegemo odgovore na zdravljenje v 6 do 14 %, s srednjim preživetjem od 4 do 5 mesecev (49-51). Tudi erlotinib in gefitinib se v kliničnih raziskavah faze II nista izkazala za zelo učinkovita, objektivni odgovor na zdravljenje so dosegli v 9 do 15 %, s srednjim preživetjem od 4,5 do 8,2 meseca (52-55). V nedavni klinični raziskavi faze III je ramucirumab, popolnoma humanizirano monoklonalno protitelesko G1 proti receptorju 2 za žilni endotelijski rastni dejavnik, statistično značilno podaljšal celokupno preživetje pri bolnikih z adenokarcinomom gastroezofagealnega prehoda in želodca v primerjavi s paliativnim podpornim zdravljenjem, vendar je bila ta razlika le 1,4 meseca (56).

Trenutno potekajoče klinične raziskave

Trenutno potekajo številne klinične raziskave faze III, v katere so vključeni bolniki z lokoregionalno napredovalim karcinomom požiralnika.

Preizkušajo se nove kombinacije zdravil v prvem redu zdravljenja, kot so S1 v kombinaciji s cisplatinom, S1 v kombinaciji s paclitakselom, cisplatin v kombinaciji s paclitakselom in 5-FU v kombinaciji z levkovorinom, oksaliplatinom in docetakselom. Ravno tako potekajo klinične raziskave faze III s tarčnimi zdravili, kot so cetuksimab, trastuzumab in lapatinib (57).

Kliničnih raziskav faze III v drugem in tretjem redu zdravljenja je malo, potekajo pa raziskave z EGFR tirozin kinaznim zaviralcem everolimusom in paklitakselom v kombinaciji z mTOR zaviralcem everolimusom. Poteka tudi več kliničnih raziskav v neoadjuvantnem zdravljenju z radioterapijo in sistemsko kemoterapijo ter tarčnimi zdravili, kot so paclitaksel, karboplatin in trastuzumab, navelbin in cisplatin, docetaksel v kombinaciji s cisplatinom in cetuksimabom, preučuje se tudi zaviralec angiogeneze bevacizumab v kombinaciji s kemoterapijo po shemi ECX (57). Podatke teh kliničnih raziskav pričakujemo v prihodnosti.

Zaključek

Incidenca karcinoma požiralnika v Sloveniji je majhna in se ne spreminja. Prognoza bolnikov z metastatsko obliko karcinoma požiralnika je slaba, z manj kot 10 % 5-letnim preživetjem. V zgodnjih stadijih bolezni je zdravljenje kirurško, v kombinaciji z neoadjuvantno radiokemoterapijo pri ploščatoceličnem karcinomu ali perioperativno sistemsko kemoterapijo pri adenokarcinomu gastroezofagealnega prehoda, pri lokoregionalno napredovalim karcinomom pa priporočamo neoadjuvantno radiokemoterapijo. V primeru karcinoma vratnega dela požiralnika ali pri rizičnih bolnikih za operacijo vsekakor priporočamo radiokemoterapijo. O sistemskem zdravljenju napredovale metastatske bolezni se odločamo glede na splošno bolnikovo stanje, sočasne bolezni, pričakovano toksičnost sistemske terapije in HER2 status pri bolnikih z adenokarcinomom. V prvem redu zdravljenja priporočamo kombinacijo sistemske terapije z dvema citostatikoma, predvsem zaradi manjše toksičnosti. Pri HER2 pozitivnih karcinomih lahko tako zdravljenje kombiniramo s trastuzumabom. Pri bolnikih v dobrem splošnem stanju lahko poizkusimo kombinacijo treh citostatikov. Pri bolnikih v zelo slabem splošnem stanju priporočamo zgolj paliativno

podporno zdravljenje, saj pri njih dobrobit zdravljenja ne odtehta morebitnih zapletov zdravljenja.

Nestrpno pričakujemo rezultate trenutno potekajočih kliničnih raziskav novih kombinacij citostatikov in tarčnih zdravil, od katerih si nadejamo učinkovitejše kombinacije zdravil, ki bi nam omogočale uspešnejše zdravljenje bolnikov z metastatskim karcinomom požiralnika in gastroezofagealnega prehoda.

Literatura:

- Rak v Sloveniji 2009. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana, Epidemiologija in register raka, Register raka Republike Slovenije, 2013.
- National Comprehensive Cancer Network: NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Esophageal and Esophagogastric Junction cancers (Excluding the proximal 5 cm of the stomach). V.2.2013 (on line). Available: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/colon.pdf. Accessed October 22, 2013.
- Koshy M, Estashvilli N, Landry JC, et al. Multiple management modalities in esophageal cancer: Epidemiology, presentation and progression, work-up, and surgical approaches. *The Oncologist* 2004; 9: 137-146.
- Green FL, Page DL, Fleming ID, et al. AJCC (American Joint Committee on Cancer) Cancer Staging Manual, (Eds). Springer, New York 2002: 2013.
- Power D. Esophageal cancer. *InPractice* (on line). Accessed October 22. Available: www.clinicaloptions.com/inPractice/Oncology/Gastrointestinal_Cancer/ch7_GI-Esophagus.aspx.
- Bendell J, Yoon HH, Fidas P. Chemotherapy for locally advanced unresectable and metastatic oesophageal and gastric cancer. UpToDate. Accessed October 2013 (on line): www.uptodate.com.
- Oesophageal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2013; 24 (6): v51- v56.
- Ando N, Kato H, Igaki H, et al. A randomized trial comparing postoperative adjuvant chemotherapy with cisplatin and 5-FU versus preoperative chemotherapy for localized advanced squamous cell carcinoma of the thoracic esophagus (JCOG9907). *Ann Surg Oncol*. 2012; 19 (1): 68-74.
- Mawhinney MR, Glasgow RE. Current treatment options for the management of esophageal cancer. *Cancer Manag Res*. 2012; 4: 367-377.
- Sjoquist KM, Burmeister BH, Smithers BM, et al. Survival after neoadjuvant chemotherapy or chemoradiotherapy for resectable esophageal carcinoma: an updated meta-analysis. *Lancet Oncol*. 2011;12 (7): 681-692.
- Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, et al. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med*. 2006; 355 (1): 11-20.
- Ychou M, Boige V, Pignon JP, et al. Perioperative chemotherapy compared with surgery alone for resectable gastroesophageal adenocarcinoma: an FNCLCC and FFCD multicenter phase III trial. *J Clin Oncol*. 2011; 29 (13): 1715-1721.
- Van Hagen P, Hulshof MCCM, van Lanschot JJB, et al. Preoperative chemoradiotherapy for esophageal or junctional cancer. *N Engl J Med* 2012; 366: 2074-84.
- Bendell JC, Meluch A, Peyton J, et al. A phase II trial of preoperative concurrent chemotherapy/radiation therapy plus bevacizumab/erlotinib in the treatment of localized esophageal cancer. *Clin Adv Hematol Oncol*. 2012; 10 (7): 430-437.
- Cunningham D, Starling N, Rao S, et al. Capecitabine and oxaliplatin for advanced esophagogastric cancer. *N Engl J Med*. 2008; 358 (1): 36-46.
- Ajani JA, Fodor MB, Tjulandin SA, et al. Phase II multi-institutional randomized trial of docetaxel plus cisplatin with or without fluorouracil in patients with untreated, advanced gastric, or gastroesophageal adenocarcinoma. *J Clin Oncol*. 2005; 23 (24): 5660-5667.
- Lorenzen S, Hentrich M, Haberk C, et al. Split-dose docetaxel, cisplatin, and leucovorin/fluorouracil as first-line therapy in advanced gastric cancer and adenocarcinoma of the gastroesophageal junction: results of a phase II trial. *Ann Oncol*. 2007; 18 (10): 1673-1679. Evans D, Miner T, Iannitti D, et al. Docetaxel, capecitabine, and carboplatin in metastatic esophagogastric cancer: a phase II study. *Cancer Invest*. 2007; 25 (6): 445-448.
- Tebbutt NC, Cummins MM, Sourjina T, et al. Randomized, noncomparative phase II study of weekly docetaxel with cisplatin and 5-FU or with capecitabine in esophagogastric cancer: the AGITG ATTAX trial. *Br J Cancer*. 2010; 102 (3): 475-481.
- Gibault L, Metges JP, Conan-Charlet V, et al. Diffuse EGFR staining is associated with reduced overall survival in locally advanced esophageal squamous cell cancer. *Br J Cancer*. 2005; 93 (1): 107-115.
- Pinto C, Di Fabio F, Barone C, et al. Phase II study of cetuximab in combination with cisplatin and docetaxel in patients with untreated advanced gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma (DOCETUX study). *Br J Cancer*. 2009; 101 (8): 1261-1268.
- Moehler M, Mueller A, Trarbach T, et al. Cetuximab with irinotecan, folinic acid, and 5-FU as first-line treatment in advanced gastroesophageal cancer: a prospective multicenter biomarker-oriented phase II study. *Ann Oncol*. 2011; 22 (6): 1358-1366.
- Pinto C, Di Fabio F, Siena S, et al. Phase II study of cetuximab in combination with FOLFIRI in patients with untreated advanced gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma (FOLCE-TUX study). *Ann Oncol*. 2007; 18 (3): 510-517.
- Lordick F, Lubber P, Lorenzen S, et al. Cetuximab plus oxaliplatin/leucovorin/5-FU in first-line metastatic gastric cancer: a phase II study of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO). *Br J Cancer*. 2010; 102 (3): 500-505.
- Okines AF, Ashley SE, Cunningham D, et al. Epirubicin, oxaliplatin, and capecitabine with or without panitumumab for advanced esophagogastric cancer: dose-finding study for the prospective multicenter, randomized, phase II/III REAL-3 trial. *J Clin Oncol*. 2010; 28 (25): 3945-3950.
- Waddell TS, Chau I, Barbachano Y, et al. A randomized multicenter trial of epirubicin, oxaliplatin, and capecitabine (EOC) plus panitumumab in advanced esophagogastric cancer (REAL3). *J Clin Oncol*. 2012; 30.
- Wainberg ZA, Lin LS, DiCarlo B, et al. Phase II trial of modified FOLFOX6 and erlotinib in patients with metastatic or advanced adenocarcinoma of the esophagus and gastroesophageal junction. *Br J Cancer*. 2011; 105 (6): 760-765.

27. Ross JS, McKenna BJ. The HER-2/neu oncogene in tumors of the gastrointestinal tract. *Cancer Invest.* 2001; 19 (5): 554-568.
28. Bang YJ, Van Cutsem E, Feyereislova A, et al. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastroesophageal junction cancer (ToGA): a Phase 3, open-label, randomized-controlled trial. *Lancet.* 2010; 376 (9742): 687-697.
29. Galsky MD, Von Hoff DD, Neubauer M, et al. Target-specific, histology-independent, randomized discontinuation study of lapatinib in patients with HER2-amplified solid tumors. *Invest New Drugs.* 2012; 30 (2): 695-701.
30. Kleespies A, Guba M, Jauch KW, Bruns CJ, et al. Vascular endothelial growth factor in esophageal cancer. *J Surg Oncol.* 2004; 87 (2): 95-104.
31. Kang Y, Ohtsu A, Van Cutsem E, et al. AVAGAST: A randomized, double-blind, placebo controlled, phase III study of first-line capecitabine and cisplatin plus bevacizumab or placebo in patients with advanced gastric cancer (AGC). *J Clin Oncol.* 2010; 28: 18s.
32. Bang YJ, Kang YK, Kang WK, et al. Phase II study of sunitinib as second-line treatment for advanced gastric cancer. *Invest New Drugs.* 2011; 29 (6): 1449-1458.
33. Sun W, Powell M, O'Dwyer PJ, Catalano P, Ansari RH, Benson AB 3rd. Phase II study of sorafenib in combination with docetaxel and cisplatin in the treatment of metastatic or advanced gastric and gastroesophageal junction adenocarcinoma: ECOG 5203. *J Clin Oncol.* 2010; 28 (18): 2947-2951.
34. Ku GY, Ilson DH, Schwartz LH, et al. Phase II trial of sequential paclitaxel and 1 h infusion of bryostatins-1 in patients with advanced esophageal cancer. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2008; 62 (5): 875-880.
35. Ajani JA, Jiang Y, Faust J, et al. A multicenter phase II study of sequential paclitaxel and bryostatins-1 (NSC 339555) in patients with untreated, advanced gastric, or gastroesophageal junction adenocarcinoma. *Invest New Drugs.* 2006; 24 (4): 353-357.
36. Conroy T, Etienne PL, Adenis A, et al. Phase II trial of vinorelbine in metastatic squamous cell esophageal carcinoma. European Organization for Research and Treatment of Cancer Gastrointestinal Treat Cancer Cooperative Group. *J Clin Oncol.* 1996; 14 (1): 164-170.
37. Heath EI, Urba S, Marshall J, Piantadosi S, Forastiere AA. Phase II trial of docetaxel chemotherapy in patients with incurable adenocarcinoma of the esophagus. *Invest New Drugs.* 2002; 20 (1): 95-99.
38. Muro K, Hamaguchi T, Ohtsu A, et al. A phase II study of single-agent docetaxel in patients with metastatic esophageal cancer. *Ann Oncol.* 2004; 15 (6): 955-959.
39. Anderson SE, O'Reilly EM, Kelsen DP, Ilson DH. Phase II trial of 96-hour paclitaxel in previously treated patients with advanced esophageal cancer. *Cancer Invest.* 2003; 21 (4): 512-516.
40. Burkart C, Bokemeyer C, Klump B, Pereira P, Teichmann R, Hartmann JT. A Phase II trial of weekly irinotecan in cisplatin-refractory esophageal cancer. *Anticancer Res.* 2007; 27 (4C): 2845-2848.
41. Ford H, Marshall A, Wadsley J, et al. Cougar-02: A randomized phase III study of docetaxel versus active symptom control in advanced esophagogastric adenocarcinoma. *J Clin Oncol.* 2012; 30.
42. Lordick F, von Schilling C, Bernhard H, Hennig M, Breidenkamp R, Peschel C. Phase II trial of irinotecan plus docetaxel in cisplatin-pretreated relapsed or refractory esophageal cancer. *Br J Cancer.* 2003; 89 (4): 630-633.
43. Burtneess B, Gibson M, Egleston B, et al. Phase II trial of docetaxel-irinotecan combination in advanced esophageal cancer. *Ann Oncol.* 2009; 20 (7): 1242-1248.
44. Shim HJ, Cho SH, Hwang JE, et al. Phase II study of docetaxel and cisplatin chemotherapy in 5-FU/cisplatin pretreated esophageal cancer. *Am J Clin Oncol.* 2010; 33(6): 624-628.
45. Yoshioka T, Sakayori M, Kato S, et al. Dose escalation study of docetaxel and nedaplatin in patients with relapsed or refractory squamous cell carcinoma of the esophagus pretreated using cisplatin, 5-FU, and radiation. *Int J Clin Oncol.* 2006; 11 (6): 454-460.
46. Nakajima Y, Suzuki T, Haruki S, et al. A pilot trial of docetaxel and nedaplatin in cisplatin-pretreated relapsed or refractory esophageal squamous cell cancer. *Hepatogastroenterology.* 2008; 55 (86-87): 1631-1635.
47. Jin J, Xu X, Wang F, et al. Second-line combination chemotherapy with docetaxel and nedaplatin for Cisplatin-pretreated refractory metastatic/recurrent esophageal squamous cell carcinoma. *J Thorac Oncol.* 2009; 4 (8): 1017-1021.
48. Osaka Y, Takagi Y, Hoshino S, Tachibana S, Tsuchida A, Aoki T. Combination chemotherapy with docetaxel and nedaplatin for recurrent esophageal cancer in an outpatient setting. *Dis Esophagus.* 2006; 19 (6): 473-476.
49. Chan JA, Blaszczkowski LS, Enzinger PC, et al. A multicenter phase II trial of single-agent cetuximab in advanced esophageal and gastric adenocarcinoma. *Ann Oncol.* 2011; 22 (6): 1367-1373.
50. Gold PJ, Goldman B, Iqbal S, et al. Cetuximab as second-line therapy in patients with metastatic esophageal adenocarcinoma: a phase II Southwest Oncology Group Study (S0415). *J Thorac Oncol.* 2010; 5 (9): 1472-1476.
51. Schoennemann KR, Bjerregaard JK, Hansen TP, et al. Biweekly cetuximab and irinotecan as second-line therapy in patients with gastroesophageal cancer previously treated with platinum. *Gastric Cancer.* 2011; 14 (3): 219-225.
52. Ilson DH, Kelsen D, Shah M, et al. A phase 2 trial of erlotinib in patients with previously treated squamous cell and adenocarcinoma of the esophagus. *Cancer.* 2011; 117 (7): 1409-1414.
53. Dragovich T, McCoy S, Fenoglio-Preiser CM, et al. Phase II trial of erlotinib in gastroesophageal junction and gastric adenocarcinomas: SWOG 0127. *J Clin Oncol.* 2006; 24 (30): 4922-4927.
54. Janmaat ML, Gallegos-Ruiz MI, Rodriguez JA, et al. Predictive factors for outcome in a phase II study of gefitinib in second-line treatment of advanced esophageal cancer patients. *J Clin Oncol.* 2006; 24 (10): 1612-1619.
55. Ferry DR, Anderson M, Beddard K, et al. A phase II study of gefitinib monotherapy in advanced esophageal adenocarcinoma: evidence of gene expression, cellular, and clinical response. *Clin Cancer Res.* 2007; 13 (19): 5869-5875.
56. Fuchs CS, Tomasek J, Cho JY, et al. REGARD: A phase III, randomized, double-blind ed trial of ramucirumab and best supportive care (BSC) versus placebo and BSC in the treatment of metastatic gastric or gastroesophageal junction (GEJ) adenocarcinoma following disease progression on first-line platinum-and/or fluoropyrimidine-containing combination therapy. *J Clin Oncol.* 2012; 30.
57. Wiedmann MW, Mossner J. New and emerging combination therapies for esophageal cancer. *Cancer Management and Research* 2013; 5: 133-146.

Pogled radioterapevta onkologa na zdravljenje raka želodca

Irena Oblak

Uvod

Rak želodca je bolezen s slabo prognozo. Ob postavitvi diagnoze ima približno 50 % bolnikov neresektabilno bolezen (1, 2). Pri bolnikih, kjer je bila opravljena radikalna resekcija, se bolezen ponovi kar v 75 % in od tega je 40 do 65 % ponovitev lokalnih in/ali področnih (2-4). Navkljub temu opažamo, da se preživetje bolnikov z leti počasi izboljšuje. Po podatkih SLORE je bilo leta 1985 relativno 5-letno preživetje 14,7 %, leta 1995 17,8 %, leta 2000 22,1 % in leta 2005 25,6 % (5). Temeljna metoda zdravljenja raka želodca brez oddaljenih zasevkov je kirurška resekcija tumorja in področnih bezgavk. Do leta 2000 je bila to tudi edina metoda zdravljenja.

Uvedba pooperativne radiokemoterapije v rutinsko klinično prakso

Rezultati raziskave McDonalda in sod., imenovana tudi SWOG 9008/INT 0116, je leta 2001, tudi pri nas v Sloveniji, doprinesla k uvedbi pooperativne radiokemoterapije v rutinsko klinično prakso.

Omenjeni avtorji so namreč v svoji raziskavi, kamor je bilo vključenih 556 bolnikov, dokazali, da ima skupina bolnikov, ki je zdravljena s pooperativno radiokemoterapijo, boljše 3-letno preživetje kot skupina bolnikov, ki je po operaciji le opazovana (50 % proti 41 %) (6). Razlike v preživetju so se izkazale kot pomembne pri intestinalnem tipu, ne pa pri difuzni obliki raka želodca. Poleg tega so bile razlike izrazite pri bolnikih, ki so bili operirani z D- in D1-limfadenektomijo, ne pa več pri bolnikih, kjer je bila opravljena D2-limfadenektomija. Številni kritiki so raziskavi očitali slabo kirurško tehniko, saj je bila pri le 10 % bolnikov narejena D2-limfadenektomija, pri 36 % bolnikov D1- in pri 54 % bolnikov manj kot D1- limfadenektomija. Poleg uporabe slabe kirurške tehnike so raziskavi očitali tudi uporabo starejših, manj učinkovitih citostatikov in uporabo obsevanja s staro tehnologijo, 2-D-konvencionalno radioterapijo, z uporabo le dveh nasprotno usmerjenih polj. Številni so bili prepričani, da je adjuvantna radiokemoterapija le nekakšno nadomestilo za tehnično slabo izvedeno operacijo. Omenjene zaključke je porušila korejska raziskava, ki je ponovila raziskavo McDonalda in sod. na 544 bolnikih, kjer so vsi bolniki imeli opravljeno D2-limfadenektomijo. Izkazalo se je, da so imeli bolniki s kombiniranim zdravljenjem pomembno boljše preživetje, manj lokalnih ponovitev in za 20 % manjši riziko smrti (7).

Podobno raziskavo je opravila tudi skupina Trans-Tasman Radiation Oncology (TROG), ki pa je uporabila 3-D konformalno tehniko obsevanja, od citostatikov pa epirubicin, cisplatin in 5-fluorouracil (shema ECF), v času obsevanja pa kontinuirano infuzijo 5-fluorouracila. V primerjavi z raziskavo McDonalda in sod. so poročali o manjšem deležu gastroin-

testinalne toksičnosti stopenj 3 in 4 (28 % proti 33 %), več bolnikov je zdravljenje zaključilo po protokolu (94 % proti 83 %), vendar so njihovi bolniki imeli več resnejših nevtropenij (65 % proti 54 %) (8).

Naši rezultati zdravljenja s pooperativno radiokemoterapijo s 5-FU in levkovorinom

Tudi mi smo objavili rezultate zdravljenja s pooperativno radiokemoterapijo s 5-FU in levkovorinom (9, 10). Vključili smo 123 bolnikov, ki so bili zdravljeni od 2001 do 2004. V dveh velikih kirurških centrih, UKC Ljubljana in UKC Maribor, je bilo operiranih 84,6 % bolnikov, ostalih 15,4 % bolnikov pa kar v osmih splošnih slovenskih bolnišnicah. Radikalna resekcija (R0) je bila opravljena pri 87 %, R1 resekcija pa pri 13 % bolnikov. Glede na vrsto operacije je bila opravljena distalna subtotalna resekcija v 40,7 %, totalna gastrektomija v 29,3 %, multivisceralna resekcija v 27,6 % ter resekcija krna želodca v 2,4 %. Vsaj 15 odstranjenih in pregledanih bezgavk je imelo 74,7 % bolnikov, manj kot to pa 22 % in pri 3,3 % bolnikov tega podatka nismo mogli pridobiti. Vključeni bolniki so imeli močno napredovali stadij bolezni: pT3-4 stadij bolezni je imelo kar 61 % bolnikov, 96,7 % bolnikov pa je imelo prizadete področne bezgavke. Pooperativno zdravljenje je po protokolu zaključilo 82 % bolnikov, kar je podoben delež kot v raziskavi McDonalda s sod. Beležili smo 81 % 5-letno preživetje brez ponovitve bolezni lokoregionalno (PBPBLR) in 48,3 % preživetje brez ponovitve bolezni (PBPB) ter 50,4 % bolezensko specifično preživetje (BSP) in 48,4 % 5-letno celokupno preživetje (CP). V tabeli 1 so navedeni akutni sopojavi zdravljenja, ki smo jih beležili med zdravljenjem. Pomembno izstopajo stomatitis, disfagija ter slabost in bruhanje gradusa 3, ki smo jih zaznali pri 26 %, 22 % ter 18,7 % bolnikov.

Tabela 1. Akutni toksični sopojavi med zdravljenjem

Toksičnost	Stopnja (v %)					Skupaj
	0	1	2	3	4	
Stomatitis	48,0	10,6	15,4	26,0	0,0	100
Radiodermatitis	95,2	1,6	1,6	1,6	0,0	100
Diareja	79,7	5,7	5,7	8,9	0,0	100
Disfagija	44,7	12,1	21,2	22,0	0,0	100
Slabost, bruhanje	56,9	11,4	13,0	18,7	0,0	100
Okužba	50,4	18,7	18,7	12,2	0,0	100
Vrednost L	30,1	29,3	30,1	9,7	0,8	100
Vrednost Hb	19,5	70,7	9,8	0,0	0,0	100
Vrednost T	92,7	7,3	0,0	0,0	0,0	100

Kot pomembni negativni napovedni dejavniki so se izkazali tumorji kardije, napredovali pT-stadij bolezni in difuzna oblika rasti tumorja ter nizka intenziteta zdravljenja z radiokemoterapijo.

Kapecitabin kot možna zamenjava kemoterapije s 5-FU in levkovorinom ob obsevanju

Glede na to, da je kapecitabin uspešno nadomestil infuzijo s 5-FU in levkovorinom pri raku danke, smo leta 2006 to prenesli tudi v pooperativno zdravljenje raka želodca. Kapecitabin je peroralni derivat fluoropirimidina, ki posnema kontinuirano infuzijo 5-FU-ja in je vsaj enako učinkovit ter manj toksičen kot 5-FU (11-14).

Naši rezultati zdravljenja s pooperativno radiokemoterapijo s kapecitabinom

Opravili smo tudi analizo adjuvantnega zdravljenja s pooperativno radiokemoterapijo s kapecitabinom (15). V času od 2006 do 2009 je bilo 82,1 % bolnikov (od skupno 101 bolnika) operiranih v naših dveh večjih kirurških centrih, ostalih 17,1 % pa v petih splošnih bolnišnicah. Pri 96 % bolnikov je bila opravljena R0 resekcija, pri 4 % pa R1 resekcija. Distalno subtotalno resekcijo je imelo opravljeno 46,5 % bolnikov, totalno gastrektomijo 50,5 %, multivisceralno resekcijo pa 3 % bolnikov. Vsaj 15 odstranjenih in pregledanih bezgavk je imelo 69,3 % bolnikov, manj pa 30,7 % bolnikov. Kot stadij bolezni pT3-4 je imelo ocenjenih 46,5 % bolnikov, 79,2 % bolnikov pa je imelo prizadete področne bezgavke. Zdravljenje s pooperativno radiokemoterapijo je po protokolu zaključilo 77 % bolnikov. Petletno PBPBLR je bilo 92,2 %, 5-letno PBPB 66,8 %, 5-letno BSP 68,3 % in 5-letno CP 64,3 %. Akutni toksični sopojavi, ki smo jih zabeležili med zdravljenjem, so prikazani v tabeli 2.

Tabela 2. Akutni toksični sopojavi zdravljenja s pooperativno radiokemoterapijo s kapecitabinom

Toksičnost	Stopnja (v %)					Skupaj
	0	1	2	3	4	
Slabost, bruhanje	56,4	34,6	4,0	5,0	0,0	100
Stomatitis	90,1	7,9	1,0	1,0	0,0	100
Diareja	86,1	10,9	2,0	1,0	0,0	100
Hand-foot sindrom	73,3	10,9	6,9	8,9	0,0	100
Disfagija	73,3	25,7	1,0	0,0	0,0	100
Akutni koronarni sindrom	96,0	4,0	0,0	0,0	0,0	100
Alopecija	97,0	3,0	0,0	0,0	0,0	100
Okužba	43,6	8,9	28,7	17,8	1,0	100
Vrednost L	25,8	36,6	30,7	5,9	1,0	100
Vrednost Hb	28,7	62,4	8,9	0,0	0,0	100
Vrednost T	52,4	42,6	4,0	1,0	0,0	100

Pri primerjavi toksičnosti zdravljenja s pooperativno radiokemoterapijo s 5-FU in levkovorinom ter pooperativno radiokemoterapijo s kapecitabinom lahko ugotovimo, da pri zadnjem

opisanem manj pomembnim sopojavom izstopa le 18,8 % okužb stopenj 3 in 4.

Kot pomembni neugodni napovedni dejavniki so se pri teh bolnikih izkazali opravljena splenektomija, nizka intenziteta zdravljenja, napredovali pN-stadij bolezni in prisotna perineuralna invazija.

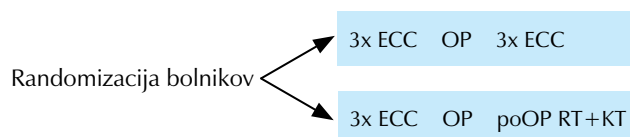
Leta 2006 postane perioperativna kemoterapija standardno zdravljenje resektabilnega raka želodca.

Veliko prelomnico v zdravljenju raka želodca je doprinesla raziskava iz leta 2006, poimenovana MRC MAGIC, ki so jo objavili Cunningham s sod. (16). Na 503 vključenih bolnikih so dokazali, da ima skupina, ki je zdravljena s perioperativno kemoterapijo po shemi ECF, pomembno boljše 5-letno preživetje kot skupina bolnikov, ki je le operirana (36 % proti 23 %). Poleg tega je bilo v skupini s kombiniranim zdravljenjem opravljenih več R0 resekcij (79 % proti 70 %). Celotno zdravljenje po protokolu (vključno s tremi krogi pooperativne kemoterapije) pa je zaključilo le 49,5 % bolnikov. Tovrstno zdravljenje je ostalo standardno zdravljenje resektabilnega raka želodca v večini evropskih držav.

Kaj je boljše: pooperativna radiokemoterapija ali perioperativna kemoterapija?

Na vprašanje, ali je boljše pooperativno zdravljenje z radiokemoterapijo, ali perioperativno zdravljenje s kemoterapijo, pa še do danes nimamo odgovora. Deloma bo na vprašanje, ali adjuvantna radiokemoterapija vpliva na izboljšanje preživetja in lokalne kontrole pri bolnikih, ki so že prejeli predoperativno kemoterapijo, odgovorila nizozemska raziskava CRITICS. Shema zdravljenja je prikazana na sliki 1.

Slika 1. Shema raziskave CRITICS



Rezultati omenjene raziskave naj bi bili znani v bližnji prihodnosti.

Predoperativna radiokemoterapija, kot možnost zdravljenja raka želodca

Pooperativno zdravljenje z radiokemoterapijo se je pri zdravljenju drugih rakov izkazalo kot bolj toksično, s pogostejšimi in težjimi stranskimi pojavi kot predoperativno zdravljenje. Poleg tega nas večkrat ovira pooperativna morbiditeta, ki ne dopušča pravočasnega pooperativnega zdravljenja. Od pomanjkljivosti predoperativnega zdravljenja, kot so slabo definiran stadij bolezni, ki je lahko pod- ali precenjen ter skrbi glede slabšega celjenja pooperativne rane, pa ima številne prednosti.

Znane prednosti predoperativnega zdravljenja z obsevanjem:

1. dosežemo zmanjšanje tumorja in posledično večji delež R0 resekcij;
2. obsevalna polja so manjša kot pri pooperativnem obsevanju. Posledično ima tovrstno zdravljenje manj

- toksičnih sopojavov, zato ga bolniki lažje prenašajo in v večjem deležu zaključijo zdravljenje po protokolu;
3. tkiva so bolje oksigenirana, zato lahko pričakujemo večjo učinkovitost zdravljenja;
 4. vrisovanje obsevalnih volumnov je natančnejše, ker je tumor z dobro slikovno diagnostiko bolje definiran;
 5. s predoperativnim obsevanjem steriliziramo mikrometastaze izven kirurškega polja in zato lahko pričakujemo manj področnih ponovitev bolezni;
 6. čas zdravljenja je v sklopu predoperativnega zdravljenja krajši v primerjavi s pooperativnim zdravljenjem;
 7. bolnikove težave se zaradi zmanjšanja tumorja zmanjšajo, izboljšata se splošno stanje bolnika in kakovost njegovega življenja.

Poleg tega bi pri predoperativni radiokemoterapiji raka želodca lahko pričakovali, zaradi zgodnjega zdravljenja s kemoterapijo, manj oddaljenih zasevkov. S tem načinom zdravljenja lahko zajamemo večji delež bolnikov, tako bolnike z resektabilno boleznijo kot bolnike z neresektabilno boleznijo, ki nimajo oddaljenih zasevkov.

Karcinomi GE stika in predoperativna radiokemoterapija

Čeprav so karcinomi gastroezofagealnega (GE) stika po zadnji TNM klasifikaciji razvrščeni pod tumorje požiralnika, so nekateri strokovnjaki še vedno prepričani, da bi bila primernejša razvrstitev pod rak želodca. Iz tega razloga bomo v nadaljevanju pogledali nekaj dognanj pri GE tumorjih. Raziskava CROSS je vključila 368 bolnikov, od tega je imelo 23 % bolnikov ploščatocelični rak, 75 % bolnikov adenokarcinom in 2 % bolnikov velikocelični nediferencirani karcinom požiralnika ali GE stika. V skupini bolnikov, ki je bila zdravljena s predoperativno radiokemoterapijo, je bilo doseženih več R0 resekcij kot v skupini bolnikov, ki je bila le operirana (92 % proti 69 %). Pri bolnikih s predoperativno radiokemoterapijo so beležili 29 % popolnih patoloških odgovorov, pooperativna mortaliteta pa je bila enaka v obeh opazovanih skupinah. Čeprav je bilo število popolnih patoloških odgovorov višje v skupini bolnikov s ploščatoceličnim rakom v primerjavi z adenokarcinomi, imata obe skupini pomembne koristi od predoperativne radiokemoterapije v primerjavi le z operacijo (17).

Ronellenfitch s sod. poročajo, da je meta-analiza dokazala pomemben dobrotit v preživetju bolnikov (okvirno 9 %) s predoperativno radiokemoterapijo in perioperativno kemoterapijo pri adenokarcinomi GE stika pred samo operacijo. Pri tumorjih požiralnika in želodca te razlike niso bile pomembne, vendar poudarjajo, da bi bila opredelitev tumorjev na posamezne lokalizacije, zaradi heterogenih skupin, težavna in nenatančna. Ob tem avtorji zaključujejo, da se nakazuje trend večje učinkovitosti predoperativne radiokemoterapije v primerjavi s perioperativno kemoterapijo (18).

Profesor Stahl je leta 2013 v Barceloni na 15. svetovnem kongresu o raku prebavil predaval, da ima predoperativna radiokemoterapija prednost pred predoperativno kemoterapijo pri karcinomu GE stika, ker omogoča:

1. večji delež R0 resekcij;
2. uspešnejše znižanje N-stadija in večji delež pN0 stadija;
3. večji delež patološkega popolnega odgovora;
4. boljše preživetje bolnikov;
5. ne poveča pooperativne mortalitete.

Njegova nemška raziskava, imenovana tudi raziskava POET, je dokazala, da imajo bolniki, ki so zdravljeni s predoperativno radiokemoterapijo, manjši delež neradikalnih operacij v primerjavi z bolniki, ki predoperativno prejemajo le kemoterapijo (4,1 % proti 14,4 %). V skupini bolnikov s trimodalnim zdravljenjem je dosegel 15,6 % patoloških popolnih odgovorov, skupina s predoperativno kemoterapijo pa le 2 %. Bolniki s popolnim patološkim odgovorom so dosegli 100 % 3-letno preživetje, ostala skupina pa le 47,7 % 3-letno preživetje. Avtor meni, da je predoperativna radiokemoterapija optimalno zdravljenje pri raku GE stika (19).

Karcinomi želodca in predoperativna radiokemoterapija

Pri raku želodca so prednosti uporabe različnih metod predoperativnega zdravljenja manj jasne. Z namenom razjasnitve učinkovitosti predoperativne radiokemoterapije pri raku želodca so bile opravljene številne raziskave, praviloma z manjšim številom vključenih bolnikov, nekatere so bile randomizirane, druge nerandomizirane, nekatere prospektivne in druge retrospektivne. V nekaterih onkoloških centrih predoperativno radiokemoterapijo uporabljajo rutinsko pri resektabilnem raku želodca, bolj pogosto pa pri neresektabilnih tumorjih, med njimi rutinsko tudi na Japonskem.

Resektabilni rak želodca

Številni avtorji poročajo, da predoperativna radiokemoterapija pri resektabilnem raku želodca omogoča zmanjšanje tumorja in okvirno 70 do 80 % R0 resekcij, 30 % patoloških popolnih odgovorov na zdravljenje ter pomembno vpliva na izboljšanje preživetja zdravljenih bolnikov (20-25). Dokazano je tudi, da imajo bolniki, pri katerih pride po predoperativni radiokemoterapiji do popolnega patološkega odgovora, pomembno boljše celokupno preživetje v primerjavi z bolniki, ki popolnega patološkega odgovora ne dosežejo. Delež bolnikov, ki dosežejo popolni patološki odgovor, je višji pri predoperativni radiokemoterapiji kot pri predoperativni kemoterapiji (20). Ajani s sod. poročajo o rezultatih raziskave faze II RTOG 99-04, kjer so ob predoperativni radiokemoterapiji dosegli 26 % patoloških popolnih odgovorov in 77 % R0 resekcij (21).

Morbiditeta in mortaliteta pa v skupini s predoperativnim obsevanjem ni bila povečana v primerjavi le z operiranimi bolniki (25).

Neresektabilni rak želodca

Pri neresektabilnih rakah želodca, brez oddaljenih zasevkov, pa prav tako doseže zmanjšanje tumorja in od 25 do 50 % R0 resekcij ter potencialno možnost patološkega popolnega odgovora na zdravljenje ter izboljšanje preživetja bolnikov (25-36).

Predoperativno obsevanje pri raku želodca

Poleg tega poročajo, da naj bi tudi samo obsevanje (brez dodatka kemoterapije) izboljšalo izid zdravljenja bolnikov z resektabilnim rakom. Tri randomizirane ruske raziskave poročajo o uporabi predoperativnega obsevanja in izboljšanju preživetja bolnikov, vendar so uporabljali različne frakcionacije ter doze obsevanj, tako da so pomembnejši zaključki o učinkovitosti predoperativnega obsevanja vprašljivi (37-39). Velika randomizirana kitajska raziskava je primerjala predoperativno obsevanje (40 Gy v 20 frakcijah) s samo operacijo pri bolnikih z resektabilnim rakom kardije želodca. Skupina

bolnikov, ki je bila zdravljena s predoperativnim obsevanjem, je imela pomembno boljše 5-letno preživetje (30 % proti 20 %) in manj področnih ponovitev bolezni (39 % proti 52 %) ter 11 % patoloških popolnih odgovorov v primerjavi s skupino bolnikov, ki je bila le operirana (39).

Meta-analiza potrjuje, da tako pooperativno kot predoperativno obsevanje pomembno izboljša preživetje bolnikov z rakom želodca.

Fiorika s sod. so leta 2007 objavili rezultate meta-analize, ki je ugotavljala pomen pooperativnega in predoperativnega obsevanja pri resektabilnem raku želodca. Ugotovili so, da tako pooperativno kot predoperativno obsevanje pomembno izboljša tako 3-letno kot 5-letno preživetje bolnikov (40).

Ali je boljša perioperativna kemoterapija ali predoperativna radiokemoterapija?

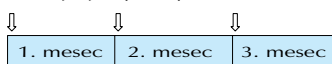
Na vprašanje, ali je boljša perioperativna kemoterapija ali predoperativna radiokemoterapija, v tem trenutku še ne moremo odgovoriti.

Znano je, da tako prva kot druga oblika zdravljenja omogočata zmanjšanje tumorja, večji delež R0 resekcij ter izboljšata preživetje bolnikov v primerjavi z le operiranimi bolniki. Potrebna je večja prospektivna randomizirana raziskava, ki bi primerjala obe vrsti zdravljenja. Takšna raziskava je že zastavljena, imenuje se «raziskava TOP-GEAR». Vanjo smo se vključili tudi mi, z obema velikima kirurškima centroma. Vključevala bo bolnike z resektabilnim rakom želodca, ki bodo zdravljeni s perioperativno kemoterapijo ali s predoperativno radiokemoterapijo. Do pričakovanih rezultatov, ki jih bo podala omenjena raziskava, pa smo se dogovorili, da bomo v Sloveniji zdravili resektabilne rake želodca s perioperativno kemoterapijo (morebiti s predoperativno radiokemoterapijo), mejno oziroma neresektabilne rake želodca pa s predoperativno radiokemoterapijo.

Naši rezultati zdravljenja s predoperativno radiokemoterapijo

V Sloveniji, v sklopu predoperativnega zdravljenja z radiokemoterapijo, bolnike z mejnim in neresektabilnim rakom želodca obsevamo s 3-D konformalno ali intenzitetno modularno radioterapijo, s skupno dozo 45 Gy, v 25 frakcijah po 1,8 Gy na dan, pet dni v tednu. Ob tem uporabljamo kemoterapijo s 5-FU v kontinuirani infuziji in cisplatinom (slika 2).

Slika 2. Shema zdravljenja s predoperativno radiokemoterapijo

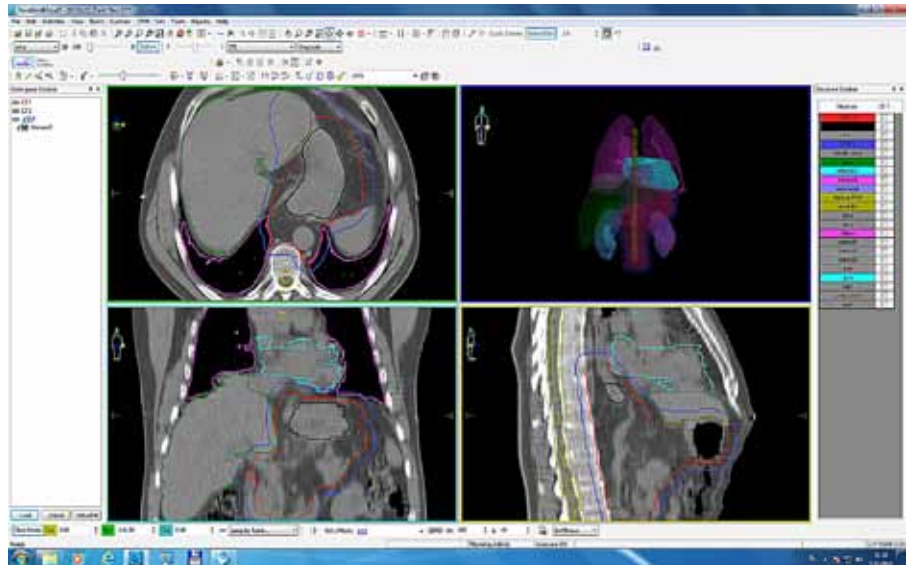


↓ 5-FU v 96-urni kontinuirani infuziji s Cisplatinom v bolusu

→ obsevanje do celokupne doze 45 Gy, po 1,8 Gy/frakcijo, 5x/teden

Primer predoperativnega načrtovanja obsevanja bolnika z rakom želodca z vrisanimi obsevalnimi volumni je prikazan na sliki 3.

Slika 3. Vrisani obsevalni volumni pri predoperativnem načrtovanju obsevanja bolnika z rakom želodca



V letih od 2005 smo na Onkološkem inštitutu Ljubljana zdravili s predoperativno radiokemoterapijo 90 bolnikov (66 moških in 24 žensk s povprečno starostjo 60,5 leta (30 do 80 let)) z rakom želodca in rakom GE stika. Vključeni bolniki so imeli praviloma neresektabilno ali mejno resektabilno bolezen. Ocenjeni stadij bolezni cT3-4 je imelo 97,8 % bolnikov, prizadete bezgavke 93,3 % bolnikov, 4 bolniki pa so imeli celo M1 stadij bolezni, s prisotno lokalno karcinomo. V dveh velikih kirurških centrih je bilo operiranih 98 % bolnikov, en bolnik pa v področni splošni bolnišnici. Glede na izvor tumorja je imelo 38,9 % bolnikov tumor GE stika (Siewert II in II), 20 % bolnikov izvor tumorja v kardiji, 41,1 % bolnikov pa izvor v srednji ali spodnji tretjini želodca (antrum 14,4 %, korpus 11,1 %, cel želodec 6,7 %, mala krivina 6,7 % in velika krivina 2,2 %).

Od vseh vključenih bolnikov jih 22,2 % ni bilo operiranih, praviloma zaradi progressa bolezni v času zdravljenja oziroma poslabšanja splošnega stanja, ki ni dopuščal kirurškega posega. Pri 14,4 % bolnikov je bila opravljena le eksploracija, ostalih 63,4 % bolnikov pa je bilo operiranih in pri 55,6 % dosežena R0 resekcija, pri 5,6 % R1 resekcija ter pri 2,2 % bolnikov R2 resekcija. Zdravljenje s predoperativno radiokemoterapijo je po protokolu opravilo 90 % bolnikov. Pri primerjavi pooperativnega - patohistološkega stadija ter predoperativnega - kliničnega stadija bolezni ugotavljamo, da smo pri 86 % bolnikov dosegli znižanje celokupnega stadija bolezni, od tega smo pri 8,8 % bolnikov dosegli stadij pT0 in pri 49,1 % bolnikov stadij bolezni pN0. Pri 12,3 % bolnikov smo ugotovili višji patološki stadij kot je bil ocenjen klinični - predoperativni stadij in pravzaprav vsi iz naslova N-stadija, kar pa je lahko posledica slabo ocenjenega (podcenjenega) cN-stadija bolezni s slikovnimi preiskavami (tabela 3).

Tabela 3. Primerjava učinkovitosti predoperativne radiokemoterapije s primerjavo pooperativnega - patohistološkega stadija bolezni s predoperativnim - kliničnim stadijem bolezni

Stadij	T (v %)	N (v %)	Stadij (v %)
Znižanje	73,7 (pT0 = 8,8)	64,9 (pN0 = 49,1)	86,0
Nespremenjen	24,6	22,8	1,8
Višji	1,8	12,3	12,3

Literatura:

- Gunderson LL, Burch PA, Donohue JH. The Role of Irradiation as a Component of Combined Modality Treatment for Gastric Carcinoma. *J Infus Chemother* 1995; 5: 117-24.
- 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.
- Smalley SR, Gunderson L, Tepper J, Martenson JA Jr, Minsky B, Willett C, et al. Gastric surgical adjuvant radiotherapy consensus report: rationale and treatment implementation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 52: 283-93.
- Willett CG, Gunderson LL. Stomach. In: Perez CA, Brady LW, ed. Principles and practice of radiation oncology, 5th edition. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers; 2008. p. 1318-35.
- Zadnik V, Primic Žakelj M. SLORA: Slovenija in rak. Epidemiologija in register raka. Onkološki inštitut Ljubljana. www.slora.si (22. 11. 2013).
- Macdonald JS, Smalley SR, Benedetti J, Hundahl SA, Estes NC, Stemmermann GN, et al. Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. *N Engl J Med* 2001; 345 (10): 725-30.
- Kim S, Lim DH, Lee J, Kang WK, MacDonald JS, Park CH, et al. An observation study suggesting clinical benefit for adjuvant postoperative chemoradiotherapy 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; 63:1279-85.
- Leong, T, Willis D, Joon DL, Condrón S, Hui A, Ngan SY. 3-D Conformal radiotherapy for gastric cancer-results of a comparative planning study. *Radiotherapy and Oncology* 2005; 74: 301-6.
- Oblak I, Velenik V, Anderluh F, Strojani P Results of adjuvant radiochemotherapy for gastric adenocarcinoma in Slovenia. *Eur J Surg Oncol* 2007; 33: 982-7.
- Oblak I, Anderluh F, Velenik V. Postoperative radiochemotherapy for gastric adenocarcinoma: long term results. *Radiol Oncol* 2009; 43: 274-81.
- Rossi D, Alessandrini P, Catalano V, Giordani P, Fedeli A, Baldelli AM, et al. Safety profile and activity of lower capecitabine dose in patients with metastatic breast cancer. *Clin Breast Cancer* 2007; 7 (11): 857-60.
- Walko CM, Lindley C. Capecitabine: a review. *Clin Ther* 2005; 27(1): 23-44.
- Ocvirk J, Rebersek M, Skof E, Hlebanja Z, Boc M. Randomized prospective phase II study to compare the combination chemotherapy regimen epirubicin, cisplatin, and 5-fluorouracil with epirubicin, cisplatin, and capecitabine in patients with advanced or metastatic gastric cancer. *Am J Clin Oncol* 2012; 35 (3): 237-41.
- Twelves C, Scheithauer W, McKendrick J, Seitz JF, Van Hazel G, Wrong A, et al. Capecitabine versus 5-fluorouracil/folinic acid as adjuvant therapy for stage III colon cancer: final results from the X-ACT trial with analysis by age and preliminary evidence of a pharmacodynamic marker of efficacy. *Ann Oncol* 2012; 23 (5): 1190-7.
- Oblak I, Skoblar Vidmar M, Anderluh F, Velenik V, Jeromen A, But Hadžić J. Capecitabine in adjuvant radiochemotherapy for gastric adenocarcinoma. *Radiol. oncol. (Ljubl.)*, 2013, v tisku.
- Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, Thomson JN, Van de Velde CJ, Nicolson M, et al. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *New England Journal of Medicine* 2006; 355: 11-20.
- Van Hagen P, Hulshof MCCM, van Lanschot JJB, Steyerberg EW, van Berge Henegouwen MI, Wijnhoven BPL, et al. Preoperative chemoradiotherapy for esophageal or junctional cancer. *N Engl J Med* 2012; 366: 2074-84.
- Ronellenfitch U, Schwarzbach M, Hofheinz R, Kienle P, Kieser M, Slinger TE, 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.
- Stahl M, Walz MK, Stuschke M, Lehmann N, Meyer HJ, 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 (6): 851-6.
- Ajani JA, Mansfield PF, Crane CH, Wu TT, Lunagomez S, Lynch PM, et al. Paclitaxel-based chemoradiotherapy in localized gastric carcinoma: degree of pathologic response and not clinical parameters dictated patients outcome *J Clin Oncol* 2005; 23: 1237-44.
- Ajani JA, Winter K, Okawara GS, Donohue JH, Pisters PW, Crane CH, et al. Phase II trial of preoperative chemoradiation in patients with localized gastric adenocarcinoma (RTOG 9904): quality of combined modality therapy and pathologic response. *J Clin Oncol* 2006; 24: 3953-8.
- Ajani JA, Mansfield PF, Janjan N, Morris J, Pisters PW, Lynch PM, et al. Multi-institutional trial of preoperative chemoradiotherapy in patients with potentially resectable gastric carcinoma. *J Clin Oncol*. 2004; 22 (14): 2774-80.
- Lowy AM, Feig BW, Janjan N, Rich TA, Pisters PW, Ajani JA, et al. A pilot study of preoperative chemoradiotherapy for resectable gastric cancer. *Ann Surg Oncol*. 2001; 8: 519-524.
- Mc Clockey SA, Yang GY. Benefits and Challenges of Radiation Therapy in Gastric Cancer: Techniques for Improving Outcomes. *Gastrointest Cancer Res*. 2009; 3 (1): 15-19.
- Koukourakis GV. Evidence based radiation therapy for locally advanced resectable and unresectable gastric cancer. *World J Gastrointest Oncol* 2011; 3 (9): 131-6.

Zaključek

V zaključku želim poudariti, da je pri bolnikih z rakom želodca stadija bolezni Ib–III nujno kombinirano zdravljenje. Pooperativna radiokemoterapija je možnost zdravljenja pri bolnikih po R0 resekciji, vendar se je izkazalo, da je tovrstno zdravljenje dostopno manjšemu deležu bolnikov in je bolj toksično kot predoperativno zdravljenje. Pri predoperativnem zdravljenju pa do znanih rezultatov raziskave TOP-GEAR, ki bo razjasnila, ali je boljša periperativna kemoterapija ali predoperativna radiokemoterapija, svetujemo za resektabilne rake perioperativno kemoterapijo, za mejno oziroma neresektabilne rake želodca pa predoperativno radiokemoterapijo.

26. Rivera F, Galan M, Taberero J, Cervantes A, Vega-Villegas ME, Gallego J, et al. Phase II trial of preoperative irinotecan-cisplatin followed by concurrent irinotecan-cisplatin and radiotherapy for resectable locally advanced gastric and GE junction adenocarcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2009.
27. Moertel CG, Childs DS, Jr, Reitemeier RJ, et al. Combined 5-fluorouracil and supervoltage radiation therapy of locally unresectable gastrointestinal cancer. *Lancet*. 1969; 2: 865-7.
28. Yoshimizu N, Saikawa Y, Kubota T, Akiba Y, Yoshida M, Otani Y, et al. Complete response of a highly advanced gastric carcinoma to preoperative chemotherapy with S-1 and low dose cisplatin. *Gastric cancer* 2003; 6: 185-90.
29. Takahashi T, Saikawa Y, Kubota T, Akiba Y, Shigematsu N, Yoshida M, et al. Histological complete response in a case of advanced gastric cancer treated by chemotherapy with S-1 plus low dose cisplatin and radiation. *Jpn J Clin Oncol* 2003; 33: 584-588.
30. Shigeoka H, Imamoto H, Nishimura Y, Shimono T, Furukawa H, Imamura H, et al. Complete response to preoperative chemoradiotherapy in highly advanced gastric adenocarcinoma *World J Gastrointest Oncol* 2010; 15: 282-6.
31. Roth AD, Allal AS, Bründler MA, de Peyer R, Mermillod B, Morel P, et al. Neoadjuvant radiochemotherapy for locally advanced gastric cancer: a phase I-II study. *Ann Oncol* 2003; 14 (1): 110-5.
32. Allal AS, Zwahlen D, Bründler MA, de Peyer R, Morel P, Huber O, et al. Neoadjuvant radiochemotherapy for locally advanced gastric cancer: long-term results of a phase I trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2005; 63: 1286-9.
33. Klautke G, Fortzik T, Kudwig K, Ketterer P, Klar E, Fiedkan R. Neoadjuvant radiochemotherapy in locally advanced gastric carcinoma. *Strahlenther Oncol* 2004; 180 (11): 695-700.
34. Schein Ps, Smith FP, Wooley PV, Ahlgren JD. Current management of advanced and locally unresectable gastric carcinoma. *Cancer* 1982, 50: 2590-6.
35. Hazard L, O'Connor JO, Scaife C. Role of radiation therapy in gastric adenocarcinoma. *World J Gastroenterol* 2006; 12 (10): 1511-1520.
36. Henning GT, Schild SE, Stafford SL, Donohue JH, Burch PA, Haddock MG, et al. Results of irradiation orchemo-irradiation following resection of gastric adenocarcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 46 (3): 589-98.
37. Kosse VA. Combined treatment of gastric cancer using hypoxic radiotherapy. *Vopr Onkol* 1990; 36: 1349-53.
38. Skoropad VY, Berdov BA, Mardynski YS, Titova LN. A prospective, randomized trial of pre-operative and intraoperative radiotherapy versus surgery alone in resectable gastric cancer. *Eur J Surg Oncol* 2000; 26: 773-9.
39. Talev MI, Starinskii VV, Kovalev BN, Sidorova EA, Popova AA, Mavrodi VM, et al. Results of combined treatment of cancer of the gastric antrum and gastric body. *Vopr Onkol* 1990; 36: 1485-8.
40. Zhang Z.X., Gu XZ, Yin WB, Huang GJ, Zhang DW, Zhang RG. Randomized clinical trial on the combination of preoperative irradiation and surgery in the treatment of adenocarcinoma of gastric cardia (AGC)--report on 370 patients. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*. 1998; 42: 929-34.
41. Fiorika F, Cartei F, Enea M, Licata A, Cabibbo G, Carau B, et al. The impact of radiotherapy on survival in resectable gastric carcinoma: a meta-analysis of literature data. *Cancer Treat Rev*; 2007; 33 (8): 729-40.

Pogled internista onkologa na zdravljenje raka želodca

Janja Ocvirk

Povzetek

Veliko število bolnikov s karcinomom želodca (KŽ) in gastroezofagealnega prehoda (GEP) ima ponovitev bolezni po resekciji. Ponovitve so lokalne ali z oddaljenimi zasevki ali pa kombinacija obojega. Adjuvantna kemoterapija lahko podaljša celokupno preživetje pri nekaterih vrstah solidnih tumorjev predvsem z zmanjšanjem ostanka mikrozasvokov. Vloga adjuvantne kemoterapije pri KŽ in GEP ni tako jasna, adjuvantna radiokemoterapija pa značilno podaljša čas brez bolezni in celokupno preživetje. Perioperativno zdravljenje s kemoterapijo ECF značilno podaljša preživetje brez bolezni in celokupno.

Standardno zdravljenje za bolnike z napredovalim karcinomom želodca in GEP je kemoterapija ECF ali njene izpeljanke EOF, ECX oziroma EOX. Učinkovito je tudi zdravljenje s taksani v kombinaciji s 5-FU in cisplatinom (TCF). Z novimi kombinacijami citostatikov in z uvajanjem novih citostatikov se srednja preživetja bolnikov s karcinomom želodca in GEP podaljšujejo. V zdravljenje metastatskega KŽ in GEP pa prihajajo tudi tarčna zdravila. Določanje biomarkerjev in uvajanje tarčnega zdravljenja v kombinaciji s kemoterapijo pa odpira novo ero bolniku prilagojenega zdravljenja, tudi pri bolnikih z napredovalim karcinomom želodca in GEP.

Veliko število bolnikov s karcinomom želodca (KŽ) in gastroezofagealnega prehoda (GEP) ima ponovitev bolezni po resekciji. Ponovitve so lokalne ali z oddaljenimi zasevki ali pa kombinacija obojega. V Evropi in ZDA so bolj pogoste lokoregionalne ponovitve, med katerimi se največkrat pojavijo na mestu želodca, regionalnih bezgavk in anostomoz. Med sistemskimi razširitvami bolezni so najpogostejši jetrni zasevki in zasevki po potrebušnici. Karcinom GEP pa lahko pogosto zaseva tudi v pljuča.

SISTEMSKO ZDRAVLJENJE OMEJENE BOLEZNI

Adjuvantna kemoterapija

Adjuvantna kemoterapija lahko podaljša celokupno preživetje pri nekaterih vrstah solidnih tumorjev predvsem z zmanjšanjem ostanka mikrozasvokov. Med številnimi randomiziranimi kliničnimi raziskavami, ki so jih opravili v zadnjih treh desetletjih pri bolnikih s karcinomom želodca v adjuvantnem zdravljenju, večina izmed njih ni pokazala dobrobita na celokupno preživetje, dobrobit so imele samo kombinacije z mitomicinom C in ELF. Meta-analiza adjuvantnih zdravljenj s kemoterapijo pri bolnikih s karcinomom želodca ne kaže dobrobita tovrstnega zdravljenja z rezultati zmanjšanja relativnega tveganja med 0 in 20 do 28 % (1-4). Kaj lahko zaključimo iz dosedanjih adjuvantnih kliničnih raziskav? Prvo, da adjuvantna kemoterapija pri resecciranem karcinomu želodca lahko nudi zgolj majhen vpliv na dobrobit celokupnega

preživetja. Drugo, potencialni dobrobit na preživetje bi lahko potrdili pri bolnikih z visokim tveganjem za ponovitev bolezni, na primer bolnikih s pozitivnimi bezgavkami in tumorji T3/T4. Potrebne so nove adjuvantne klinične raziskave, ki bodo vključevale zdravljenje z novimi citostatiki, ki so dokazano učinkoviti pri karcinomu želodca, kot so: taksani, oksaliplatin in irinotekan. Poleg tega ostaja odprto tudi pomembno vprašanje, ali adjuvantna kemoterapija sama lahko nudi večjo dobrobit na preživetje kot adjuvantna kemoradioterapija s 5-FU/LV, ki je sedaj standard v nekaterih državah.

Adjuvantna kemoradioterapija

Adjuvantna kemoradioterapija s 5-FU/LV statistično značilno izboljša celokupno preživetje in tudi zmanjša število lokalnih ponovitev pri bolnikih z adenokarcinomom želodca ali GEP, stadijev IB-IV, po radikalni resekciji, brez kakršnega koli ostanka bolezni (5). Ob medianem sledenju bolnikov 5 let je adjuvantno zdravljenje s kemoradioterapijo statistično značilno izboljšalo 3-letno preživetje brez ponovitve bolezni, ki je bilo 48 % proti 31 % ($p < 0,001$; HR = 1,52), celokupno preživetje 50 % proti 41 % ($p = 0,005$; HR = 1,35) in mediano celokupno preživetje 36 mesecev proti 27 mesecev ($p = 0,0005$). Predominantni neželeni učinki kemoradioterapije so bili hematološki in gastrointestinalni. Ob 7-letnem spremljanju bolnikov so ugotovili tudi signifikantno izboljšanje v preživetju brez bolezni (HR = 1,52) in ostaja pozitiven vpliv na celokupno preživetje (HR = 1,31), kar kaže za to, da kemoradioterapija nima kasnih neželenih učinkov (5).

Perioperativna kemoterapija

Potencialne prednosti perioperativne kemoterapije naj bi bile v zmanjšanju tumorja, povečanja možnosti R0 resekcij, možnosti spremljanja odgovora in vivo, splošnemu boljšemu prenašanju kemoterapije, pri dodatku obsevanja pa tudi boljšemu načrtovanju polj obsevanja. V zgodnjih kliničnih raziskavah so proučevali vlogo različnih kemoterapevtskih kombinacij, kot so EFP, EAP s pooperativno kemoterapijo samo pri bolnikih z inicialnim odgovorom (6-8).

Pomembna je klinična raziskava faze III MAGIC, ki jasno kaže dobrobit preživetja s perioperativno kemoterapijo (9). V raziskavo so bili vključeni 503 bolniki z resektabilnim karcinomom želodca (74 %), GEP (11 %) in adenokarcinomom spodnjega požiralnika (15 %). Bolniki so bili razdeljeni v dve skupini, prvi so bili zdravljeni z operacijo, drugi pa z operacijo in perioperativno kemoterapijo. Perioperativno so bili zdravljeni s tremi cikli ECF (epirubicin, cisplatin in 5-FU v kontinuirani infuziji), temu je sledila operacija in nato še trije cikli enake kemoterapije. Perioperativno zdravljenje značilno podaljša preživetje brez bolezni (HR 0,66; $p < 0,001$) in celokupno preživetje (HR = 0,75; $p = 0,009$). Petletno preživetje je bilo 36,5 % proti 23 % (9).

ZDRAVLJENJE NAPREDOVALE BOLEZNI

Standardno zdravljenje za bolnike z napredovalim karcinomom želodca in GEP je kemoterapija. Meta-analiza randomiziranih in kontroliranih kliničnih raziskav kaže signifikantno izboljšanje mediane celokupnega preživetja pri bolnikih, zdravljenih s kemoterapijo proti dobremu podpornemu zdravljenju (HR = 0,39). Kombinirana kemoterapija omogoča daljša preživetja kot monokemoterapija (HR = 0,83) in kombinacije kemoterapij, ki so vključevale 5-FU, cisplatin in antraciklini imajo večjo dobrobit na preživetje kot kombinacije 5-FU in antraciklini brez cisplatina (HR = 0,83) (10). Kljub temu pa ostaja zdravljenje bolnikov z napredovalim karcinomom želodca in GEP nezadovoljivo predvsem glede odgovora na zdravljenje, trajanje odgovora, neželenih učinkov in preživetja. V Evropi in ZDA smo za standardno zdravljenje večinoma smatrali kombinacijo 5-FU in cisplatina (CF) oziroma kombinacijo, ki je poleg omenjenih dveh vsebovala še epirubicin (ECF). Randomizirana klinična raziskava faze 3 - REAL 2 je proučevala zamenjavo cisplatina z oksaliplatinom in kontinuirane infuzije 5-FU z oralnim kapecitabinom v zdravljenju napredovelega karcinoma želodca in GEP s kemoterapijo ECF. Raziskava je imela štiri roke. Bolniki so prejeli ECF ali epirubicin, oksaliplatin in 5-FU (EOF), ali epirubicin, cisplatin in kapecitabin (ECX), ali epirubicin, oksaliplatin in kapecitabin (EOX). Primarni cilj raziskave je bilo celokupno preživetje. Imela je moč, da dokaže neinferiornost kapecitabina proti 5-FU in oksaliplatinu proti cisplatinu (11). V raziskavo sta bila vključena 1.002 bolnika. Srednje preživetje bolnikov s kombinacijami s kapecitabinom je bilo 10,9 meseca (ECX ali EOX) in 9,6 meseca zdravljenih s kombinacijami s 5-FU (ECF ali EOF) ter 10,4 meseca za bolnike s kombinacijami z oksaliplatinom (EOX ali EOF) v primerjavi z 10,1 meseca pri cisplatinških kombinacijah (ECF ali ECX). Incidenca stopnje 3 nehematoloških neželenih učinkov je bila 36 %, 42 %, 33 % in 45 % pri ECF, ECX, EOF in EOX. Stopnje 3 nevtropenije je bilo značilno manj v skupinah z oksaliplatinom: 42 % pri ECF in 30 % pri EOF (p = 0,008) in 51 % pri ECX ter 28 % pri EOX (p = 0,001). Rezultati jasno kažejo, da sta tako 5-FU kot cisplatin v ECF zamenljiva s kapecitabinom in oksaliplatinom, brez da bi bila učinkovitost zmanjšana; raziskava je namreč ugotavljala neinferiornost (11).

Z letom 2006 se je v zdravljenje napredovelega karcinoma začel uvajati tudi docetaksel. Multicentrična klinična raziskava faze III V-325 je vključevala 445 bolnikov z napredovalim karcinomom želodca ali GEP, ki so bili zdravljeni z DCF (docetaksel, cisplatin, 5-FU) ali CF (cisplatin, 5-FU). Srednji čas do napredovanja bolezni je bil 5,6 meseca proti 3,7 meseca (p < 0,001, zmanjšanje tveganja 32 %). Srednja preživetja so bila 9,2 meseca in 8,6 meseca (23 % zmanjšanje tveganja za smrt v skupini DCF). Tudi odgovori na zdravljenje so bili značilno višji pri zdravljenju z DCF (37 % proti 25 %; p = 0,01) (11). Seveda pa je bilo pri zdravljenju z DCF več neželenih učinkov, predvsem hematoloških, kljub temu, da so ob zdravljenju z DCF bolniki prejeli še rastne dejavnike za bele krvne celice - filgrastim. Statistično pomembno več je bilo nevtropenij, levkopenij, febrilnih nevtropenij, diarej in neurosenzornih sprememb (12).

Vloga tarčnih zdravil v zdravljenju napredovale bolezni

V molekularnih in zgodnjih kliničnih raziskavah so ugotovljali povečano ekspresijo receptorjev za epidermalni rastni dejavnik (EGFR) pri karcinomih želodca. Povečana ekspresija je v korelaciji z višjim stadijem, zajetostjo bezgavk in visokim

gradusom tumorja (13). Proučevali so pomen protiteles EGFR1 in EGFR2/HER2. V kliničnih raziskavah pa je opredeljena tudi vloga angiogeneze in s tem protitelesa proti VEGF. Med omenjenimi novimi zdravili so na voljo že rezultati klinične raziskave faze 3 ToGA, kjer so bolnike testirali na izraženo EGFR2 in tiste, ki so jo imeli, so zdravili s trastuzumabom, v kombinaciji s kemoterapijo na osnovi platine in kapecitabina/5-fluorouracila (5-FU).

Trastuzumab je rekombinantno, humanizirano monoklonsko protitelo, ki se veže na ekstracelularno domeno receptorja za HER2 (HER2 - receptor za humani epidermalni rastni dejavnik), ki je transmembranski glikoprotein z intrinzično tirozin-kinazno aktivnostjo. V pregledani populaciji za vključitev v raziskavo ToGA je bila ocena HER2 pozitivnosti raka želodca okrog 18 %. ToGA je mednarodna randomizirana raziskava faze III, ki je vključevala 594 bolnikov s HER2 pozitivnim rakom želodca. Bolniki so bili randomizirani v razmerju 1:1, v eno izmed rok raziskave: fluoropirimidin/cisplatin (FC) ali fluropirimidinom/cisplatin s trastuzumabom. Primarni cilj raziskave je bilo celokupno preživetje. Skupina, ki je prejela poleg standardne kemoterapije še trastuzumab, je imela značilno daljše srednje celokupno preživetje (13,8 meseca v primerjavi z 11,1 meseca). Te številke dokazujejo zmanjšanje tveganja za smrt za 26 % (HR = 0,74; 95 % CI (0,60 - 0,91), p = 0,0046) (14).

Tudi za sekundarne cilje raziskave je bilo podobno značilno znižanje kliničnih kazalcev učinkovitosti, kot so:

- čas brez napredovanja bolezni (PFS) → HR = 0,71; 95 % CI (0,59 - 0,85), p = 0,0002;
- čas do napredovanja bolezni → HR = 0,70; 95 % CI (0,58 - 0,85), p = 0,0003;
- klinična dobrobit → razmerje obov 1,66; 95 % CI (1,14 - 2,41), p = 0,0081;
- celokupni odgovor → 47,3 % v roki s trastuzumabom primerjavi s 34,5 % v roki brez trastuzumaba; razmerje obov 1,70; 95 % CI (1,22 - 2,38), p = 0,0017;
- čas trajanja odgovora je bilo povečano v roki s trastuzumabom (6,9 meseca proti 4,8 meseca; HR = 0,54, 95 % CI (0,40 - 0,73), p = <0,0001).

Tabela 1: Kazalci učinkovitosti v raziskavi TOGA

	Cisplatin + 5-FU ali kapecitabin	Cisplatin + 5-FU ali kapecitabin + trastuzumab (Herceptin)	Razmerje obov oz. razmerje tveganja (95 % interval zaupanja)
Celokupno preživetje, OS (mesece)	11,1	13,8	HR = 0,74; (0,60 - 0,91), p = 0,0046
Čas brez napredovanja bolezni, PFS (mesece)	5,5	6,7	HR = 0,71; (0,59 - 0,89), P = 0,0002
Mediana časa odgovora (mesece)	4,8	6,9	OR = 0,54 (0,40 - 0,73), p = < 0,0001
Delež odgovorov (%)	34,5 %	47,3 %	OR = 1,70; (1,22 - 2,38), p = 0,0017
Klinična dobrobit (%)			OR = 1,66; (1,14 - 2,41), p = 0,0081

V eksplorativni analizi so pri subpopulaciji bolnikov, katerih tumorji imajo ali čezmerno izražen HER2 ali amplifikacijo gena HER2 (IHC2+/FISH+ in IHC3+, vključujoč tudi IHC3+/FISH-), pokazali povečanje srednjega celokupnega preživetja iz 11,8 meseca na 16 mesecev, kar odgovarja zmanjšanju tveganja za smrt za 35 % (HR = 0,65; 95 % CI (0,51 - 0,83), p = 0,0005).

Rezultati raziskave ToGA podpirajo klinično dobrobit dodatka trastuzumaba kemoterapiji na osnovi platine in kapecitabina/5-FU pri napredovalem raku želodca, ki je HER2 pozitiven. Tovrstno zdravljenje trenutno še ne sodi med standardna zdravljenja napredovelega karcinoma želodca in GEP, pričakujemo pa, da bo to postalo običajno zdravljenje HER2 pozitivnih karcinomov želodca v naslednjem letu 2010.

Z novimi kombinacijami citostatikov in z uvajanjem novih citostatikov se srednja preživetja bolnikov s karcinomom želodca in GEP podaljšujejo. Določanje biomarkerjev in uvajanje tarčnega zdravljenja v kombinaciji s kemoterapijo pa odpira novo ero bolniku prilagojenega zdravljenja, tudi pri bolnikih z napredovalim karcinomom želodca in GEP.

Literatura:

1. Earle CC, Maroun JA: Adjuvant chemotherapy after curative resection for gastric cancer in non Asian patients: revisiting a meta-analysis of randomized trials. *Eur J Cancer* 35: 1059-1064, 1999.
2. Januger KG, havstrom L, Gliemelius B: Chemotherapy in gastric cancer: a review and updated meta-analysis. *Eur J Surg* 168: 597-608, 2002.
3. mari E, Floriani I, Tinazzi A. Efficacy of adjuvant chemotherapy after curative resection for gastric cancer: a meta-analysis of published randomized trials. A study of the GISCAD. *Ann Oncol* 11: 837-843, 2000.
4. Panzini I, Gianni L, Fattori PP. Adjuvant therapy in gastric cancer: a meta-analysis of randomized trials and a comparison with previous meta-analyses. *Tuomori* 88: 21-27, 2002.
5. Macdonald JS, Snalley S, Benedetti J et al. Postoperative combined radiation and chemotherapy improves disease free survival (DFS) and overall survival (OS) in resected adenocarcinoma of the stomach gastroesophageal junction: update of the results of intergroup. Study INT-0116 (SWOG 9008). *J clin Oncol*, 2004 abs.6.
6. Leong T, Michael M, Foo K et al. Adjuvant and neoadjuvant therapy for gastric cancer using epirubicin/cisplatin/5-fluorouracil (ECF) and alternative regimens before and after chemoradiation. *Br J Cancer* 2003; 89: 1433-8.
7. Das P, Ajani JA. Gastric and gastro-oesophageal cancer therapy. *Expert Opin Pharmacother* 2005; 6: 2805-12.
8. Ajani JA, Mansfield PF, Lynch PM et al. Enhanced staging and all chemotherapy preoperatively in patients with potenciales resectable gastric carcinoma. *J Clin Oncol* 1999, 17: 2403-2411.
9. Cunningham D, Allum WH, Stenning SP et al. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N ENGL J Med* 2006, 355: 11-20.
10. Wagnwer AD, Grothe W, Haeting J, Kleber G, Grothey A, Fleig WE. Chemotherapy in advance gastric cancer: a systemic review and meta-analysis based on aggregate data. *J clin Oncol*. 2006; 24: 2903-2909.
11. Cunningham D, Starling N, Rao S et al. Randomised multicenter phase III study comparing capecitabine with fluorouracil and oxaliplatin with cisplatin in patients with advanced oesophago-gastric (OG) cancer: the REAL2 trial. *N Engl J Med*. 2008 358: 36-46.
12. Van Cutsem E, Moiseyenko VM, Tjulandin S et al. Phase III study of docetaxel and cisplatin plus fluorouracil compared with cisplatin and fluorouracil as first line therapy for advanced gastric cancer: a report of the V325 study group. *J Clin Oncol*. 2006; 24; 4991-4997.
13. Kapo R, Ruge M, Rothbauer E et al. Impact of epidermal growth factor (EGF) receptor analysis on long-term survival of gastric cancer patients. *Anticancer Res* 22: 1161-1167, 2002.
14. Bang YJ, Chung HC, Xu JU, Lordic F, Sawaki A, Lipatov O et al. Pathological features of advanced gastric cancer: relationship to human epidermal growth factor receptor 2 positivity in the global screening programme of the ToGA trial. *J Clin Oncol* 2009; 27 (15S) Abs 4556.

Ali imajo tarčna zdravila svoje mesto v radiokemoterapiji tumorjev prebavil?

Vaneja Velenik

Povzetek

V zadnjem desetletju smo pričali hitremu napredku v razumevanju tumorske biologije in imunologije rakov prebavil. Sočasno je prišlo do izboljšav v tehnikah obsevanja, zaradi katerih je lokalna kontrola bolezni boljša, saj je lahko doza na tumor večja, toksičnost na zdrava tkiva pa manjša. Skrb zbujač pa ostaja visok delež pojava oddaljenih zasevkov, kar nakazuje na potrebo po še agresivnejšem multimodalnem zdravljenju. Pričakovana dobrobit tarčnih zdravil pri nemetastatskih rakih prebavil je še vedno stvar kliničnih raziskav. Nujna je prepoznavna prave populacije bolnikov in vključitev v raziskave ne glede na histologijo ali lokalizacijo tumorjev, pač pa glede na specifične molekularne in genetske nenormalnosti, torej glede na njihov specifični genetski profil.

Uvod

Prebavila so pogosta lokalizacija raka. Med vsemi raki je namreč rak debelega črevesa in danke (RDČD) po pogostnosti obolenja v svetu na drugem mestu, rak želodca je na četrtem mestu in rak požiralnika na osmem mestu (1). Ostali raki prebavil so redkejši. Radiokemoterapija (CRT) je v kombinaciji z operacijo uveljavljena metoda zdravljenja rakov teh lokalizacij, kot samostojni način zdravljenja pa tudi raka analnega kanala in analnega roba. Z multimodalnim zdravljenjem smo sicer dosegli boljši lokalni nadzor bolezni kot s samo operacijo, delež bolnikov s kasnejšim pojavom oddaljenih zasevkov pa ostaja visok. Ta znaša pri raku danke 30 do 40 %, pri raku želodca in požiralnika pa je še veliko višji. Z namenom izboljšanja lokalne kontrole, zmanjšanja deleža pojava oddaljenih zasevkov in izboljšanja preživetja bolnikov se v kombiniranem zdravljenju preizkuša uporaba novih kemoterapevtskih shem in vključitev tarčnih zdravil.

Rak danke

Predoperativna CRT je standardno zdravljenje lokalno ali področno napredovalega raka danke. Njen namen je čim bolj zmanjšati tumor in omogočiti radikalno resekcijo, pri že resektabilnih tumorjih pa izboljšati lokalno kontrolo. S tovrstnim zdravljenjem je delež lokalnih ponovitev le približno 6 %, dobra lokalna kontrola pa lahko vpliva na manjšo pogostnost pojava oddaljenih zasevkov (2). V zadnjih desetih letih je bila objavljena le ena evropska raziskava, ki je dokazala tudi boljše preživetje brez bolezni, nobena pa ni poročala o boljšem celokupnem preživetju (3). Visok, 30 do 40 % delež pojava oddaljenih zasevkov je sedaj največja ovira pri uspešnosti zdravljenja raka danke (4).

Bolniki z boljšim odgovorom na predoperativno zdravljenje imajo manjše tveganje za ponovitev bolezni in boljše prognozo. Z namenom izboljšanja odgovora na zdravljenje so raziskovalci vključevali dodatni kemoterapevtik (oksalipatin,

irinotekan) v klasično CRT na osnovi 5-fluorouracila. Z dodatnim oksalipatinom enkrat na teden med klasično CRT je bil odgovor tako tumorja kot področnih bezgavk statistično značilno boljši, prav tako je bil nižji delež pojava mikrometastaz v perioperativnem obdobju. Toksičnost stopnje 3/4 je bila sicer bistveno večja, kirurških zapletov ali perioperativne smrtnosti pa ni bilo nič več kot brez oksalipatina (5). Zato koncept integracije oksalipatina v predoperativno CRT ostaja še vedno zanimiv, bodisi v prirejeni shemi ali kot indukcijsko (tj. pred CRT) ali konsolidacijsko zdravljenje (tj. pred operacijo).

Na osnovi dobre učinkovitosti tarčnih zdravil v zdravljenju metastatskega RDČD se je porodila ideja o njihovi vključitvi v predoperativno zdravljenje, z namenom boljšega odgovora tumorja na zdravljenje in s tem izboljšanja lokalne kontrole kot tudi morebitnega zmanjšanja pojava oddaljenih zasevkov. Novejša tarčna zdravila delujejo na signalne poti poprave DNA, celično apoptozo in angiogenezo, ki so različno izražene tako v tumorskih kot v normalnih tkivih. V kombinaciji z obsevanjem bi lahko povzročila smrt večjega števila tumorskih celic ob enaki ali celo manjši toksičnosti na normalne celice. Receptor za epidermalni rastni dejavnik (EGFR) je transmembranski glikoprotein. Ligand, ki se veže na zunajcelično domeno receptorja, sproži aktivacijo EGFR, homodimerizacijo, posledično fosforilacijo intracelularnih tirozin kinaz in sproženje intracelularnih kaskadnih signalnih poti, ki regulirajo znotrajcelične ter zunajcelične procese, kot so napredovanje celičnega cikla, apoptozo, preživetje celic, proliferacijo, angiogenezo in metastaziranje.

EGFR je prekomerno izražen pri 60 do 80 % tumorjev (6). Ti tumorji imajo agresivnejši fenotip, odgovor na konvencionalno zdravljenje je slabši in preživetje nižje. To so razlogi, da se je pred leti pričel pospešen razvoj zdravil, ki bi bila sposobna zavreti aktivacijo EGFR.

Predklinične raziskave so pokazale, da inhibicija EGFR signalne poti upočasni celično proliferacijo (7). Opazili so tudi aditivni učinek v kombinaciji z obsevanjem z višjim deležem ozdravljenih bolnikov (8). Nadalje, hipoksične celice naj bi izražale več EGFR in so bolj občutljive na EGFR inhibicijo (9). Pot EGFR lahko prekinjamo z monoklonskimi protitelesi, z malimi molekulami - tirozin kinaznimi inhibitorji (TKIs), »anti-sense« nukleotidi ipd. Predstavnika monoklonskih protiteles sta cetuximab in panitumumab. Cetuksimab je protitelo proti ekstracelularnemu delu EGFR, kar vodi v inhibicijo vezave liganda in zato prepreči dimerizacijo ter aktivacijo receptorja in s tem inhibira signalno pot v celico. Cetuksimab in panitumumab učinkovito zvišujeta odgovor na zdravljenje, ko ju dodamo standardni KT pri metastatskem CRC. Pogoj za učinkovitost je, da je tumor KRAS nemutiran. Pri bolnikih z nemutiranimi KRAS tumorji je bilo celokupno preživetje in preživetje brez progressa bolezni statistično značilno višje z

dodatkom cetuximaba k FOLFIRI (5-FU in irinotekan) kot s samim FOLFIRI (10).

Rezultati objavljenih raziskav zdravljenja raka danke s predoperativno CRT in cetuksimabom so bili razočarajoči. Kažejo na večinoma nizek delež popolnih patohistoloških odgovorov (11), slabše preživetje brez bolezni (12) in večje tveganje za lokoregionalno ponovitev bolezni kot s klasičnim zdravljenjem (tabela 1) (13).

Tabela 1. Nekateri objavljeni raziskave uporabe cetuximaba v predoperativni CRT raka danke

	Leto	Št. bolnikov	Kemoterapija	pCR (v %)
Chung	2006	20	FOLFOX	12
Machiels	2007	40	CAP	5
Rodel	2007	48	FOLFOX	8
Hofheinz	2006	50	CAPIRI	25
Eisterer	2009	28	CAP	0
Velenik	2010	37	CAP	8
Kim	2011	40	CAPIRI	23
Dewdney	2012	83	CAPOX	18

Vloga KRAS statusa v odgovoru na zdravljenje je pri raku danke manj jasna. V raziskavah KRAS statusa pred zdravljenjem niso določali, tako da so podatke o tem pridobili z retrospektivno analizo. Ugotovili so, da je delež bolnikov z rakom danke in KRAS mutacijo za razliko od raka debelega črevesa precej nižji, 12 do 30 % (14). V nekaterih raziskavah so imeli bolniki s KRAS nemutiranim tumorjem boljši patohistološki odgovor na zdravljenje kot z mutiranim, v drugih pa te razlike niso opazili. V mednarodni randomizirani raziskavi faze II EXPERT-C so pri 164 bolnikih primerjali neoadjuvantno KT CAPOX z ali brez cetuksimaba, ki ji je sledila CRT s kapecitabinom z ali brez cetuksimaba. Retrospektivna molekularna analiza 148 bolnikov v raziskavi je pokazala, da jih je 60 % imelo nemutiran KRAS gen. Bolniki, ki so v tej skupini prejeli tudi cetuksimab, so imeli preživetje brez bolezni statistično značilno višje kot bolniki z mutiranim KRAS genom (15).

Nekateri raziskovalci menijo, da je ključ za uspešnost zdravljenja s cetuksimabom v pravilnem redosledu biološkega zdravila, citostatika in obsevanja, sicer je lahko slabši izid posledica antagonističnega učinka med modalitetami. Rezultati predkliničnih raziskav kažejo, da je zdravljenje učinkovitejše, če je predhodnik cetuksimaboma oksaliplatin in ne obratno (16).

Panitumumab je humanizirano IgG2 protitelo proti EGFR. Njegov učinek ni povezan s stopnjo izraženosti EGFR (17). V dveh raziskavah faze II zdravljenja raka danke so predoperativni CRT s 5-FU z/brez oksaliplatinom dodali panitumumab. V raziskavi STAR-02 (18) je bil delež pCR 20 %, v SAKK 41/07 pa 10 % (19). V slednji je bil delež pCR (stopnja regresa po Dvoraku 3) skoraj 43 %. Rezultati nakazujejo, da je panitumumab učinkovitejši kot cetuksimab ob enaki CRT. Czito in sodelavci so objavili rezultate raziskave faze I, v kateri so predoperativni CRT s kapecitabinom dodali tirozinkinazni inhibitor gefitinib. Opažali so visoko stopnjo toksičnosti in zaključili, da kombinacija ni primerna za preizkušanje v fazi

II (20). Podobno visoko toksičnost so ugotavljali v majhni italijanski raziskavi, v kateri so namesto kapecitabina uporabili podaljšano infuzijo 5-FU. Pri kar 61 % so morali zmanjšati dozo zdravljenja. Delež pCR pa je bil kljub temu relativno visok, 30 % (21).

Vaskularni endotelni rastni dejavnik (VEGF) je cirkulirajoči glikoprotein, ki z vezavo na VEGF receptor sproži angiogenezo. Tako tumorska rast, kot njegova invazija in pojav oddaljenih zasevkov, so odvisni od procesa angiogeneze. Na angiogenezo lahko vplivamo z antiangiogenimi zdravili. Ta spreminjajo in normalizirajo obstoječe krvne žile in inhibirajo formacijo novih žil. Bevacizumab je humanizirano monokloško protitelo proti VEGF. Zmanjša vaskularno gostoto, tumorsko perfuzijo, pritisk v tumorski intersticijski tekočini in število cirkulirajočih endotelnih celic, kar ima za posledico večjo apoptozo rakavih celic (22). Številne raziskave poročajo o obetavni stopnji pCR, ko je bil bevacizumab dodan predoperativni CRT pri zdravljenju raka danke (tabela 2).

Tabela 2. Nekateri objavljeni raziskave uporabe bevacizumaba v predoperativni CRT raka danke

	Leto	Št. bolnikov	Kemoterapija	pCR (v %)
Crane	2010	25	5-FU	32
Liang	2011	28	FOLFOX	25
Velenik	2011	61	CAP	13
Martinez	2012	43	CAP	8
Gasparini	2012	28	CAP	14
Landry	2013	54	CAPOX	17
Dellas	2013	40	CAPOX	17

Nedavno je bila objavljena analiza 15 raziskav, potekajočih in zaključenih v zadnjih desetih letih, ki so v predoperativni CRT vključevale tudi bevacizumab ali cetuksimab (23). Skupni pCR v raziskavah z bevacizumabom je bil sicer statistično značilno višji kot s cetuksimabom, vendar le 21 %, kar ni več kot pri CRT s 5-FU brez biološkega zdravila. V večini raziskav z dodanim bevacizumabom pa so opazili visoko stopnjo infekcij ran po operaciji (24-26). Prihodnje raziskave bodo morale bodisi dovoljevati daljši čas od zadnje aplikacije bevacizumaba do operacije, ali pa izpustiti tarčno zdravilo ob CRT.

Raki požiralnika, gastroezofagealnega prehoda in želodca

Raki želodca, gastroezofagealnega (GE) prehoda in distalnega požiralnika so drugi najpogostejši vzrok smrti zaradi raka (1). V Vzhodni Evropi, Aziji in Južni Ameriki prevladuje adenokarcinom distalnega želodca, rak proksimalnega želodca in GE prehoda pa v Zahodni Evropi in Severni Ameriki. Incidenca raka distalnega želodca pada, v deželah z «zahodnjaškim načinom življenja» pa narašča pojavnost raka GE prehoda in raka požiralnika. Pri raku zgornje tretjine požiralnika je standardno zdravljenje definitivna CRT, pri nižje ležečih adenokarcinomih predoperativna kemoterapija ali CRT, pri ploščatoceličnih rakih pa predoperativna CRT. Operacija ima sicer osrednjo vlogo tudi v zdravljenju raka želodca, vendar se pri večini le operiranih bolnikov rak ponovi bodisi regionalno ali kot oddaljeni zasevki, zato je 5-letno preživetje le 20 do 25 % (27). Vključitev kombiniranega zdravljenja, kot je predoperativna CRT, perioperativna CT ali pooperativna CRT, je izboljšala preživetje na 30 do 35 % (28).

Receptor 2 za humani epidermalni rastni faktor je član družine HER receptorjev. Za pričetek signalizacije potrebuje heterodimerizacijo z drugimi HER receptorji. Prekomerno izražanje HER2, ki ga opažamo pri 20 % bolnic z rakom dojke, pomeni slabšo prognozo bolezni. Prekomerno izražen HER2 ima tudi 20 % bolnikov z adenokarcinomom GE prehoda in želodca. Trastuzumab je humanizirano monoklonsko protitelo proti p185HER2 glikoproteinu. Pri metastatskem HER2 pozitivnem raku želodca je kombinacija cisplatina, 5-FU ali kapecitabina in trastuzumaba v primerjavi s CT brez trastuzumaba izboljšala mediano preživetje iz 11,1 meseca na 13,5 meseca ($p = 0,0048$; $HR = 0,74$), odgovor na zdravljenje je bil boljši za 12,8 % ($p = 0,0017$) (29). V pilotski raziskavi so k CRT lokalno napredovelega HER2 pozitivnega adenokarcinoma požiralnika dodali trastuzumab (30). Bolniki so bili obsevani s TD 50,4 Gy, sočasno pa so prejeli tedensko cisplatin in paklitaksel. Preživetje je bilo 47 %, čeprav veliko bolnikov ni bilo operiranih zaradi obširne lokalne bolezni ali komorbiditete. Toksičnost zaradi intenzivnejše kombinacije sistemskega zdravljenja ni bila nič večja, zato so kmalu za to pilotno raziskavo pričeli s podobno, a randomizirano raziskavo RTOG (Radiation Therapy Oncology Group) 1010. Rezultati še potekajoče študije naj bi razjasnili vlogo in uporabo trastuzumaba pri lokaliziranem HER2 pozitivnem karcinomu požiralnika in GE prehoda.

V raziskavi faze II so bili bolniki z adenokarcinomom in ploščatoceličnim rakom požiralnika in GE prehoda stadija I–III zdravljeni z bevacizumabom, erlotinibom in neoadjuvantno CRT (karboplatin, paklitaksel, kontinuirana infuzija 5-FU, RT 45 Gy). Od 57 evaluabilnih bolnikov je imelo 30 % pCR (31). V drugi raziskavi faze II so Ilson in sodelavci bolnike s Sievert I/II adenokarcinomom požiralnika zdravili z indukcijsko CT s cisplatinom, irinotekanom in bevacizumabom. Sledilo je obsevanje s TD 50,4 Gy, z istimi citostatiki in bevacizumabom. Po operaciji so bolniki prejeli bevacizumab. Vključenih je bilo 33 bolnikov. Delež pCR je bil 12 %, preživetje brez progressa bolezni 14 mesecev in celokupno preživetje 30 mesecev (32). Relativno nizek delež pCR v omenjenih raziskavah in negativni rezultati raziskave AVAGAST (bevacizumab, kapecitabin, cisplatin) pri metastatskem raku želodca, ko primarni cilj izboljšati mediano preživetje ni bil dosežen, so vzrok, da je navdušenje nad preizkušanjem bevacizumaba pri CRT požiralnika uplahnilo, tako da trenutno ni raziskav faze III.

Izražanje EGFR je pri ezofagogastričnih tumorjih različno, med 30 % in 90 %. Ekspresija pomeni slabšo prognozo. Raziskovalci v Marylandu so objavili rezultate raziskave faze II, v kateri je bilo zajetih 60 bolnikov z inoperabilnim rakom požiralnika, zdravljenih s cetuksimabom, cisplatinom, paklitakselom in RT (33). Špomladi 2012 so objavili delne rezultate. V kombinaciji s cetuksimabom delež pCR ni bil nič večji kot v kombinaciji brez njega. Švicarji pa so v raziskavi SAKK 75/06 28 bolnikov z adenokarcinomom ali ploščatoceličnim karcinomom zdravili indukcijsko s cisplatinom, docetakselom in cetuksimabom. Sledila je CRT s cisplatinom in cetuksimabom. Zabeležili so 32 % pCR (34). Britanska raziskava faze II/III SCOPE1 je bila podobno zasnovana. Dvestooseminpetdeset bolnikov je bilo zdravljenih s cisplatinom, kapecitabinom in radikalno RT z/ brez cetuksimaba. V kombinaciji s cetuksimabom je bilo manj

bolnikov brez bolezni kot s CRT (66,4 % proti 76,9 %), krajše je bilo tudi mediano celokupno preživetje (22,1 meseca proti 25,4 meseca). Avtorji so odsvetovali priključevanje cetuksimaba k definitivni CRT in tirozin kinaznega inhibitorja

erlotiniba se je izkazala za učinkovito ter varno v zdravljenju raka požiralnika. Štiriindvajset bolnikov je med CRT s paklitakselom in cisplatinom prejelo še erlotinib. Dveletno preživetje je bilo 70,1 %, lokalna kontrola 87,5 % in preživetje brez ponovitve bolezni 57,4 % (36).

Predčasno pa je bila zaključena raziskava ECOG 2205, v kateri so preizkušali kombinacijo cetuksimaba, oksaliplatin, 5-FU in RT. Od 18 bolnikov so 4 umrli po operaciji, zaradi ARDS (acute respiratory death syndrome) (37). Ker tega niso opisovale druge raziskave s 5-FU, oksaliplatinom in RT domnevajo, da cetuksimab vpliva na pulmonalne pooperativne zaplete.

Iskanje uspešnejšega zdravljenja narekuje iskanje novih tarč. Pri raku požiralnika se preizkuša Crizotinib, mala molekula, usmerjena proti receptorju na celični površini C-MET (mezenhimski epiteljski tranzicijski faktor). Nadalje, inhibicija Heat Shock Proteina 90 s 7-allylamino-17-demetoxigeldanamycin (17-AAG) naj bi senzibilizirala celice na obsevanje (38). Hedgehog pot ima pomembno vlogo pri raku prek prekomerne izraženosti Sonic hedgehog liganda (SHH). Ta prekomerna izraženost SHH se je izkazala kot napovednik kliničnega popolnega odgovora po CRT raka požiralnika. Kombinacija CRT in hedgehog inhibitorja predstavlja eno od atraktivnih strategij raziskav (39).

Adenokarcinomi želodca in GEJ so zelo heterogeni v izražanju genov ter abnormalnosti signalnih poti. Npr., izražanje HER2 je različno pri različnih histoloških tipih in lokalizacijah tumorja. Bolj je izražena pri intestinalnem tipu in GE rakih kot pri difuznem tipu ter pri raku želodca. Zato je nujna prepoznavna prave populacije bolnikov in vključitev v raziskave, ne glede na histologijo ali lokalizacijo tumorja, temveč glede na specifične molekularne in genetske nenormalnosti, torej glede na njihov specifični genetski profil.

Zaključek

Boljšo poznavanje biologije tumorjev in celičnih ter molekularnih mehanizmov, odgovornih za maligno proliferacijo, je privedlo do razvoja zdravil, katerih tarča so agensi, vpleteni v te mehanizme. Danes velja prepričanje, da lahko le razumevanje in izkoriščanje molekularne biologije tumorjev vodi v napredek v boju proti raku. Monoklonska protitelesa, usmerjena na antigene na celični površini ali njihove ligande, predstavljajo najbolj uporabljano in najučinkovitejšo "tarčno terapijo" v zdravljenju različnih tumorjev. Številna tarčna zdravila se preizkušajo tudi v zdravljenju rakov prebavil, s ciljem izboljšati standardne strategije. Visoka cena teh zdravil in skromno izboljšanje izida bolezni v primerjavi s standardnim zdravljenjem omejuje njihovo preizkušanje v velikih raziskavah ter ne opravičuje njihove uporabe v rutinski klinični praksi.

Literatura:

1. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer* 2010; 127 (12): 2893-917.
2. Bernstein TE, Endreseth BE, Romundstad P, Wibe A. Improved local control of rectal cancer reduces distant metastases. *Colorectal Dis* 2012; 14: e668-78.
3. Braendengen M, Tveit KM, Berglund A, Birkemeyer E, Frykholm G, Pahlman L, et al. Randomised phase III study comparing preoperative radiotherapy with chemoradiotherapy in nonresectable rectal cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26: 3687-94.
4. Engelen SM, Maas M, Lahaye MJ, Leijtens JW, van Berlo CL, Jansen RL, et al. Modern multidisciplinary treatment of rectal cancer based on staging with magnetic resonance imaging leads to excellent local control, but distant control remains a challenge. *Eur J Cancer* 2013; 49: 2311-20.
5. Xin An, Xi Lin, Feng-Hua Wang, Karyn Goodman, Pei-Qiang Cai, Ling-Heng Kong, Yu-Jing Fang, et al. Short term results of neoadjuvant chemoradiotherapy with fluoropyrimidine alone or in combination with oxaliplatin in locally advanced rectal cancer: A meta analysis. *Eur J Cancer* 2013; 49: 843-51.
6. Giralt J, de las Heras M, Cerezo L, Eraso A, Hermsilla E, Velez D, et al. The expression of epidermal growth factor results in a worse prognosis for patients with rectal cancer treated with preoperative radiotherapy. *Radiother Oncol* 2005; 74: 101-8.
7. Huang SM, Harari PM. Modulation of radiation response after epidermal growth factor receptor blockade in squamous cell carcinomas: inhibition of damage repair, cell cycle kinetics, and tumor angiogenesis. *Clin Cancer Res* 2000; 6: 2166-74.
8. Nasu S, Ang KK, Fan Z, Milas L. C225 anti-epidermal growth factor receptor antibody enhances tumor radiocurability. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 51: 474-7.
9. Zips D, Krause M, Yaromina A, Dörfler A, Eicheler W, Schütze C, et al. Epidermal growth factor receptor inhibitors for radiotherapy: biological rationale and preclinical results. *J Pharmacol* 2008; 60: 1019-28.
10. Van Cutsem E, Köhne CH, Lang I, Zaluski J, Chang Chien CR, Makhson A, et al. Cetuximab and chemotherapy as initial treatment for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2009; 360: 1408-17.
11. Velenik V, Ocvirk J, Oblak I, Anderluh F. Cetuximab in preoperative treatment of rectal cancer. Long-term outcome of the XERT trial. *Radiol Oncol*. 2012 September; 46(3): 252-257.
12. Kim JS, Kim JM, Li S, Yoon WH, Song KS, Kim KH, et al. Epidermal Growth Factor Receptor as a predictor of tumor downstaging in locally advanced rectal cancer patients treated with preoperative radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 66: 195-200.
13. Azria D, Bibeau F, Barbier N, Zouhair A, Lemanski C, Rouanet P, et al. Prognostic impact of epidermal growth factor receptor (EGFR) expression on locoregional recurrence after preoperative radiotherapy in rectal cancer. *BMC Cancer* 2005; 5: 62.
14. Luna -Perez P, Segura J, Alvarado I, Labastida S, Santiago-Payán H, Quintero A, et al. Specific c-K-ras gen mutations as a tumor-response marker in locally advanced rectal cancer treated with preoperative chemoradiotherapy. *Ann Surg Oncol* 2000; 7: 727-31.
15. Dewdney A, Cunningham D, Tabernero J, Capdevila J, Glimelius B, Cervantes A, et al. Multicenter randomized phase II clinical trial comparing neoadjuvant oxaliplatin, capecitabine, and preoperative radiotherapy with or without cetuximab followed by total mesorectal excision in patients with high-risk rectal cancer (EXPERT-C). *J Clin Oncol* 2012; 30: 1620-7.
16. Morelli MP, Cascone T, Troiani T, De Vita F, Orditura M, Laus G, et al. Sequence-dependent antiproliferative effects of cytotoxic drugs and epidermal growth receptor inhibitors. *Ann Oncol* 2005; 16 Suppl 4: iv61-8.
17. Hecht JR, Mitchell E, Neubauer MA, Burris HA, Swanson P, Lopez T, et al. Lack of correlation between epidermal growth factor receptor status and response to Panitumumab monotherapy in metastatic colorectal cancer. *Clin Cancer Res* 2010; 16: 2205-13.
18. Pinto C, Di Fabio F, Maiello F, Pini S, Latiano T, Aschele C, et al. Phase II study of panitumumab, oxaliplatin, 5-fluorouracil and concurrent radiotherapy as preoperative treatment in high-risk locally advanced rectal cancer patients (StarPan/STAR-02 study). *Ann Oncol* 2011; 22: 2424-30.
19. Helbling D, Bodoky G, Gautschi O, Sun H, Bosman F, Gloor B, et al. Neoadjuvant chemoradiotherapy with or without panitumumab in patients with wild-type KRAS, locally advanced rectal cancer (LARC): a randomized, multicenter, phase II trial SAKK 41/07. *Ann Oncol* 2013; 24: 718-25.
20. Czito BG, Willett CG, Bendell JC, Morse MA, Tyler DS, Fernando NH, et al. Increased toxicity with Gefitinib, Capecitabine and radiation therapy in pancreatic and rectal cancer. Phase I trial results. *J Clin Oncol* 2006; 24: 656-62.
21. Valentini V, De Paoli A, Gambacorta MA, Mantini G, Ratto C, Vecchio FM, et al. Infusional 5-fluorouracil and ZD1839 (Gefitinib-Iressa) in combination with preoperative radiotherapy in patients with locally advanced rectal cancer: a phase I and II trial (1839IL/0092). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 72: 644-9.
22. Willett CG, Boucher Y, di Tomaso E, Duda DG, Munn LL, Tong RT, et al. Direct evidence that the VEGF-specific antibody bevacizumab has antivascular effects in human rectal cancer. *Nat Med* 2004; 10: 145-7.
23. Beg S, Meyer JJ, Xie XJ, Sigal AG. Pathologic complete response rates after neoadjuvant chemoradiation (CRT) for rectal cancer: do novel agents have a role? *J Clin Oncol* 2012; 30: abstr 597.
24. Villacampa MM, Santos C, Garcia M, Navarro V, Tuelo A, Lasa F, et al. Phase II of preoperative bevacizumab, capecitabine and radiotherapy in locally advanced rectal cancer. *J Clin Oncol* 2011; 177: abstr. 516.
25. Liang JT, Lai H, Chen K. Technical feasibility of laparoscopic total mesorectal excision for patients with low rectal cancer after concurrent radiation and chemotherapy with bevacizumab plus FOLFOX. *Surg Endosc* 2011; 25: 305-8.
26. Velenik V, Ocvirk J, Music M, Bracko M, Anderluh F, Oblak I, et al. Neoadjuvant capecitabine, radiotherapy, and bevacizumab (CRAB) in locally advanced rectal cancer: results of an open-label phase II study. *Radiat Oncol* 2011; 6: 105.
27. Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, Thompson JN, Van der Velde CJ, Nicolson M, et al. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med* 2006; 355: 11-20.
28. Macdonald JS, Smalley SR, Benedetti J, Hundahl SA, Estes NC, Stemmermann GN, et al. Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. *N Engl J Med* 2001; 345: 725-30.
29. Bang YJ, Van Cutsem E, Feyereislova A, Chung HC, Shen L, Sawaki A, et al. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): A phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2010; 376: 687-697.

30. Safran H, Dipetrillo T, Akerman P, Ng T, Evans D, Steinhoff M, et al: Phase I/II study of trastuzumab, paclitaxel, cisplatin and radiation for locally advanced, HER2 overexpressing, esophageal adenocarcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 67: 405-409.
31. Meluch AA, Bendell JC, Peyton JD, Rudolph P, Rubin MS, Webb CD, et al: A phase II study of preoperative chemoradiation therapy plus bevacizumab and erlotinib in the treatment of localized esophageal cancer. *J Clin Oncol* 2010; 28 (suppl 15): Abstract 4108.
32. Ilson D, Goodman KA, Janjiigian YY, Shah MA, Kelsen DP, Rizk NP, et al: Phase II trial of bevacizumab, irinotecan, cisplatin, and radiation as preoperative therapy in esophageal adenocarcinoma. *J Clin Oncol* 2012; 20 (suppl 4): Abstract 67.
33. Safran H, Suntharalingam M, Dipetrillo T, Ng T, Doyle LA, Krasna M, et al: Cetuximab with concurrent chemoradiation for esophagogastric cancer: Assessment of toxicity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 70: 391-395.
34. Ruhstaller T, Pless M, Dietrich D, Kranzbuchler H, von Moos R, Moosmann P, et al: Cetuximab in combination with chemoradiotherapy before surgery in patients with resectable, locally advanced esophageal carcinoma: A prospective, multicenter phase IB/II trial (SAKK 75/06). *J Clin Oncol* 2011; 29: 626-631.
35. Crosby T, Hurt CN, Falk S, Gollins S, Mukherjee S, Staffurth J, et al: Chemoradiotherapy with or without cetuximab in patients with oesophageal cancer (SCOPE1): a multicentre, phase 2/3 randomised trial. *Lancet Oncol*. 2013; 14: 627-37.
36. Li G, Hu W, Wang I, Deng X, Zhang P, Zhang X et al. Phase II study of concurrent chemoradiation in combination with erlotinib for locally advanced esophageal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010, 78: 1407-12.
37. Kleinberg LR, Catalano PJ, Gibson MK, Staley CA, Montgomery EA, Song W, et al: ECOG 2205: A phase II study to measure response rate and toxicity of neo-adjuvant chemoradiotherapy (CRT) (IMRT permitted) with oxaliplatin and infusional 5-fluorouracil plus cetuximab in patients with operable adenocarcinoma of the esophagus: High risk of post-op adult respiratory distress syndrome. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010; 78: S72.
38. Wu X, Wanders A, Wardega P, et al: Hsp90 is expressed and represents a therapeutic target in human oesophageal cancer using the inhibitor 17-allylamino-17-demethoxygeldanamycin. *Br J Cancer* 2009; 100: 334-343.
39. Ajani JA, Wang X, Maru D, Welsh J, Hofstetter WL, et al: Validated biomarker signatures that predict pathologic response to preoperative chemoradiation therapy with high specificity and desirable sensitivity levels in patients with esophageal cancer. *J Clin Oncol* 2011; 29S: 4027.

Paliativna oskrba

Maja Ebert Moltara

Povzetek

Paliativna oskrba (PO) je pomemben, nepogrešljiv sestavni del zdravstvene oskrbe bolnikov z neozdravljivo boleznijo in se izvaja na vseh ravneh zdravstvenega sistema. Za celostno oskrbo paliativnih bolnikov skrbi multiprofesionalen tim, ki zagotavlja razreševanje fizičnih, psihičnih, socialnih in duhovnih težav, s katerimi se soočajo paliativni bolniki ter njihovi svojci. Glavni cilj je skrb za čim boljše kakovost življenja. PO priznava življenje in umiranje kot naraven proces.

Uvod

PO je aktivna celostna pomoč bolnikom z napredovalo kronično neozdravljivo boleznijo in njihovim bližnjim, tako v času bolnikove bolezni kot v procesu žalovanja bližnjih (1).

Pričela naj bi se zgodaj po diagnozi neozdravljive bolezni in se neprekinjeno izvajala skozi vsa obdobja neozdravljive bolezni (tudi med specifičnim zdravljenjem), vse do zadnje, terminalne faze bolezni, smrti in žalovanja (slika 1). Obdobje umiranja mnogi razumejo kot sinonim za PO, vendar PO zajema mnogo širše časovno obdobje. Če želimo doseči najpomembnejše cilje PO, je potrebna pravočasna oziroma dovolj zgodnja priključitev paliativnih pristopov v celostno obravnavo bolnika z neozdravljivo boleznijo (2).

Slika 1. Časovna umestitev paliativne oskrbe v obravnavi onkološkega bolnika z neozdravljivo boleznijo



Glavni namen PO je izboljšati kakovost življenja bolnikov in njihovih bližnjih s pravočasnimi oziroma preventivnimi ukrepi za lajšanje težav: fizičnih, psihičnih, duhovnih in socialnih (slika 2). PO zagovarja življenje in spoštuje umiranje kot naravni proces; smrti ne pospešuje, vendar hkrati tudi ne zavlačuje.

K celostni oskrbi bolnikovih potreb in potreb njegovih bližnjih PO pristopa timsko. Sestava tima in obseg pomoči sta odvisna od potreb posameznega bolnika ter njegovih bližnjih in od stanja, ki se spreminja v času bolezni. Jedro paliativnega tima

sestavlja zdravnik specialist in medicinska sestra z dodatnimi znanji iz PO, dodatno pa se glede na potrebe vključujejo še: patronažna medicinska sestra, magister farmacije, socialni delavec, klinični psiholog, fizioterapevt, delovni terapevt, dietetik, izvajalec duhovne oskrbe in prostovoljci. Za ustrezno medsebojno sodelovanje skrbi koordinator PO. Le skupno delo

Slika 2. 4D - Paliativen pristop k obravnavi bolnikov z neozdravljivo boleznijo



strokovnjakov različnih strok v PO lahko zagotavlja učinkovito in celostno obravnavo potreb bolnika in njegovih bližnjih (3).

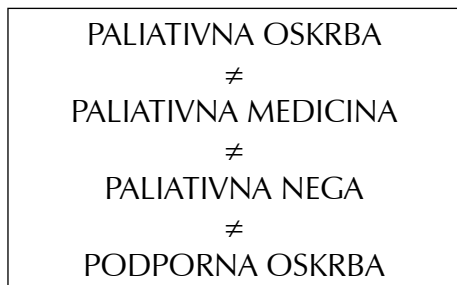
Izvajanje celostne PO zagotavlja spoštovanje osnovnih človekovih pravic, pravic bolnikov in umirajočih.

Zmote v osnovnih pojmi in opredelitvah paliativne oskrbe

Besedna zveza paliativna oskrba ne označuje eno in isto kot paliativna medicina ali paliativna nega (slika 3). Paliativna medicina je le ena izmed medicinskih ved, ki jo izvaja zdravniška stroka, in predstavlja le del celostne PO, ki jo opravlja multiprofesionalen PO-tim. Enako paliativna zdravstvena nega predstavlja zgolj enega izmed nepogrešljivih segmentov celostne paliativne oskrbe, ki ga izvaja negovalno osebje in ne predstavlja sinonima za paliativno oskrbo.

Izraz podpora oskrba prav tako ne predstavlja sinonima za PO. V samem izvajanju postopkov sicer ni bistvene razlike, je pa razlika v samem pristopu: PO se osredotoča na posledice neozdravljive bolezni in ne na specifično zdravljenje osnovne bolezni. Paliativna oskrba se začne z diagnozo neozdravljive bolezni, medtem ko podpora oskrba zagotavlja optimalno podporo bolnika ne glede na obdobje zdravljenja, torej tudi v času ozdravljive bolezni, kot npr. pri oskrbi simptomov zaradi zdravljenja (slabost po dopolnilni kemoterapiji ali obsevanju).

Slika 3.



Organizacija PO v Sloveniji

Za zagotavljanje celostne in neprekinjene PO naj bi se ta izvajala na vseh nivojih zdravstvenega sistema: v bolnišnicah, zdravstvenih domovih, na domu bolnika, pri izvajalcih institucionalnega varstva in nevladnih organizacijah, kot je npr. Hospic. Trenutna mreža PO trenutno ne zadostuje potrebam oziroma je neenakomerno razvejana in neustrezno organizirana. Izvajanje načel paliativne oskrbe je zato trenutno treba prilagoditi regiji, iz katere bolnik izhaja.

Glavno vodilo celostne oskrbe bolnika je, da sledimo željam bolnika. Večina bolnikov želi oskrbo na svojem domu. V teh primerih s povezovanjem služb na primernem nivoju poskušamo zagotoviti čim večjo mrežo pomoči bolniku in svojem na domu (patronažna sestra, pomoč na domu, Hospic ...) po odpustu iz bolnišnice. Vedno več je tudi zdravnikov, ki PO izvajajo v področnih bolnišnicah, kamor bolnike usmerimo v primerih večjih težav, ko doma oskrba problema ni več možna. Na ta način dosežemo, da so lahko bolniki tudi v svojih zadnjih dnevih bližje svojem.

Vedno pa, žal, ni mogoče slediti željam bolnika po oskrbi na domu. Takrat bolniku pomagamo pri ureditvi nastanitve oziroma premestitvi v institucijo, ki je zanj najprimernejša (Hospic ali dom starejših občanov).

Pomembno je, da pri hospitaliziranem bolniku čim prej pričnemo s pogovori o željah in možnostih nadaljnje oskrbe. Želja bolnika, da ostane do smrti v bolnišnici, po navadi izhaja iz strahu, neznanja in slabih izkušenj. Marsikdaj pa so ravno ti isti bolniki najbolj srečni, ko jim z dodatnimi pomočmi, za katere niso vedeli, omogočimo bivanje v domačem okolju.

Bolniki, ki kljub vsemu umrejo v bolnišnici, so najpogosteje tisti z zelo hudimi in težko obvladljivimi simptomi, bolniki brez ustrezne socialne mreže, bolniki, ki se smrti zelo bojijo oziroma tisti, ki so pripeljeni v bolnišnico ob izgorelosti negovalcev ali pa v največkrat zmotnem prepričanju, da v bolnišnici naredimo »nekaj več« kot lahko oni naredijo doma.

V Sloveniji je potreba po PO velika. Do najnovejših informacij glede dodatnih izobraževanj in zadnjih novic s področja PO lahko zadnje leto vsakdo dostopa prek spletne strani Slovenskega združenja za paliativno medicino (www.szpm.si). Elektronska oblika knjižice Zdravila za uporabo v paliativni medicini (2. izdaja) pa je dosegljiva na spletni strani Državnega programa za obvladovanje raka (<http://www.dp-or.si/>), v zavihku Paliativna oskrba.

Kdaj bolnika napotiti v paliativno oskrbo?

V onkologiji je paliativni bolnik tisti, ki zbolí za neozdravljivo obliko raka in zato velja prepričanje, da naj bi bila v obravnavo bolnika z neozdravljivo boleznijo že od same diagnoze neozdravljive bolezni dalje pridružena tudi paliativna oskrba (2). Kljub temu pa v realnosti vemo, da nekateri bolniki z neozdravljivimi oblikami raka ob najnovejših pristopih zdravljenja živijo tudi po več let, da je bolezen dolgo stabilna brez povzročanja večjih težav in da bolniki zato več let ne potrebujejo paliativnih pristopov k zdravljenju. V ostalih vejah medicine (ob KOPB, srčnem popuščanju, ledvični odpovedi ...) pa so meje prehoda v paliativno oskrbo še bolj zabrisane. V pomoč pri odločitvah, kdaj pričeti s PO, so v Angliji pripravili priporočila, ki so predstavljena v tabeli 1 (4).

Zaključek

Paliativna oskrba je pravica vsakega neozdravljivo bolnega, o čemur lahko beremo tako v Helsinški deklaraciji človekovih pravic, Kodeksu medicinske deontologije Slovenije, Zakonu o bolnikovih pravicah in drugih listinah. Dejstvo je, da je PO v Sloveniji slabše dostopna in neučinkovito organizirana, zlasti še, če to primerjamo z drugimi državami članicami EU. To je torej področje, ki v prihodnosti potrebuje več posluha tako znotraj strokovnih, laičnih kot tudi političnih krogov.

Tabela 1. Prepoznavanje prehoda v paliativno obravnavo glede na stadij pogostih bolezni

Kriterij napotitve v paliativno obravnavo za onkološke bolnike:
<ul style="list-style-type: none"> • Metastazirajoči ali lokalno napredovali rak, ki napreduje kljub sistemskemu zdravljenju. • Funkcijski status po Karnovskem* < 50 ali ECOG** > 3. • Možganske metastaze, kompresija hrbtenjače ali neoplastični meningitis. • Hiperkalcemija. • Plevralni, peritonelni ali perikardialni izliv.
Kriterij napotitve v paliativno obravnavo pri srčnem popuščanju:
<ul style="list-style-type: none"> • Stadij IV po NYHA*** ali huda okvara zaklopke ali obsežna arterijska koronarna bolezen. • Dispneja ali bolečina v prsih v mirovanju ali ob najmanjšem naporu. • Simptomi, prisotni kljub kardiološki vzročni terapiji, ki jo bolnik še optimalno lahko tolerira. • Kronična ledvična odpoved. • Sistolni krvni pritisk < 100 mm Hg in/ali frekvenca pulza > 100. • Kaheksija. • Dve ali več hospitalizacij zaradi srčne odpovedi s potrebo intavenozne terapije v zadnjih šestih mesecih.
Kriterij napotitve v paliativno obravnavo pri kronični obstruktivni pljučni bolezni:
<ul style="list-style-type: none"> • Huda obstrukcija dihalnih poti (FEV1 < 30 % ali vitalna kapaciteta < 60 %). • Potrebuje trajno zdravljenje s kisikom (PaO2 < 7,3). • Dispneja že v mirovanju ali ob najmanjšem naporu med akutnimi eksacerbacijami. • Simptomi, prisotni kljub respiratorni vzročni terapiji, ki jo bolnik še optimalno lahko tolerira. • Simptomi srčnega popuščanja. • Izguba >10 % telesne teže v zadnjih treh mesecih. • Dve ali več hospitalizacij zaradi eksacerbacije bolezni v zadnjem letu.

Kriterij napotitve v paliativno obravnavo pri jetrni odpovedi:
<ul style="list-style-type: none"> • Napredovalo stanje jetrne ciroze ali več zapletov: ascites, ki ga ni mogoče zdraviti, hepatična encefalopatija, hepatorenalni sindrom, bakterijski peritonitis, ponavljajoče se krvavitve varic. • Serumski albumin < 2,4 g/l ali podaljšan protrombinski čas ali podaljšan INR****. • Hepatocelularni karcinom.
Kriterij napotitve v paliativno obravnavo pri nevroloških bolnikih:
<ul style="list-style-type: none"> • Kratek preizkus kognitivnih sposobnosti < 20. • Težave s požiranjem, težave v komuniciranju. • Status epilepticus > 24 ur. • Amiotropna lateralna skleroza ali druge živčno-mišične bolezni ob uvedbi mehanske ventilacije. • Parkinsonova bolezen z nizkim funkcijskim statusom. • Napredovala Alzheimerjeva demenca: <ul style="list-style-type: none"> • Nesposoben samostojnega oblačenja, samostojne hoje, samostojnega hranjenja (funkcijski status po Karnovskem < 40 %). • Nesposobnost smiselnega komuniciranja. • Težave pri prehranjevanju: pasirana hrana s pomočjo druge osebe ali hranjenje prek nazogastrične sonde. • Z eno ali dvema hospitalizacijama zaradi infekcije (urotrakt ali aspiracijske pljučnice) v zadnjih šestih mesecih. • Inkontinenca urina in blata. • Koma, ki traja več kot dva tedna.

*Karnovski, **ECOG - razlaga klasifikacij funkcijskega statusa.

Povzeto po: Boyd K, Murray SA. Recognizing and managing key transitions in end of life care. *BMJ* 2010; 341: c4863v.

Literatura:

1. Državni program paliativne oskrbe 2010, Ministrstvo RS za zdravje.
2. Temel JS et al. Early palliative care for patients with metastatic non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2010 Aug 19; 363 (8): 733-42.
3. Corner, J. (2003). The multidisciplinary team - fact or fiction? *European Journal of Palliative Care*, 10 (Suppl.), 10-13.
4. Boyd K, Murray SA. Recognizing and managing key transitions in end of life care. *BMJ* 2010; 341: c4863v.

Prehranska podpora bolnika z rakom

Nada Rotovnik Kozjek

Povzetek

Bolniki z rakom požiralnika in želodca zelo pogosto izgubljajo telesno maso, kar vodi v podhranjenost ter pospešuje razvoj kaheksije. Hujšanje in razvoj podhranjenosti pospešujeta razvoj kaheksije, znižujeta funkcionalno stanje bolnikov ter njihovo kakovost življenja. Funkcionalno stanje in kakovost življenja bolnikov sta slabša. Slabši je odziv tumorja na zdravljenje, to spremlja več neželenih sopojavov in slabše preživetje.

Vzroki za hujšanje in razvoj podhranjenosti so pri bolnikih s tumorji zgornjih prebavil številni ter se pogosto pojavijo že ob začetku bolezni. Zato naj diagnostika kaheksije in prehranska obravnava bolnika potekata vzporedno z zdravljenjem rakaste bolezni. Izvajata se na enak način kot vsaka druga medicinska terapija. Prehransko intervencijo, kot osnovni ukrep preprečevanja podhranjenosti in razvoja kaheksije, je treba pričeti dovolj zgodaj, da preprečimo in/ali zmanjšamo nadaljnjo izgubo telesne celične mase. Energetske potrebe bolnikov z rakom so primerljive z energetskimi potrebami bolnikov, ki nimajo raka. Potrebe po beljakovinah so 1,2 do 2,0 g/kg telesne teže/dan. Pri bolnikih s kaheksijo lahko uporabimo modulacijo presnove z omega-3 maščobnimi kislinami.

Uvod

Rakasta obolenja požiralnika in želodca spadajo v skupino rakastih boleznih, ki je najpogosteje povezana z izgubo telesne mase. Večina bolnikov po gastrektomiji izgubi 10 do 30 % telesne mase (1, 2, 3).

Izguba telesne mase pa je eden glavnih prognozičnih znakov slabšega preživetja in motenega odziva na specifično protirakavo zdravljenje (4, 5). Po podatkih Fearona je za bolnika pomembna že izguba 10 % telesne mase glede na telesno maso, ki jo je imel pred boleznijo in/ali izguba 2,5 kg v 6 do 8 tednih (6). Bolniki z rakom požiralnika in želodca spadajo torej v skupino rakastih bolnikov, pri katerih lahko z ustreznim in predvsem pravočasno prehransko obravnavo izboljšamo njihovo zdravljenje, pa tudi prognozo bolezni. Pravočasna strokovna prehranska podpora je še zlasti pomembna zaradi ugotovitev, da je pri tistih rakastih boleznih, pri katerih je hujšanje pogostejše, prognozično učinkovit že prehranski ukrep, s katerim bolnik pridobi 1 do 2 kilograma ali celo, če samo preprečimo nadaljnje hujšanje (6).

Posledice podhranjenosti pri bolnikih za rakom požiralnika in želodca

Posledice podhranjenosti so: povečano tveganje za razvoj zapletov, zmanjšan odziv na zdravljenje in slabša toleranca zdravljenja, slabša kakovost življenja, krajše preživetje ter večji stroški zdravljenja (5-7). Podhranjenost pospešuje razvoj rakave kaheksije, ki je vzrok smrti 30 do 50 % rakavih bolnikov; mnogi umrejo neposredno zaradi telesnega propadanja, ki je posledica razvoja rakave kaheksije (8).

Tudi samo zdravljenje raka je povezano z izgubo telesne teže, ker lahko neposredno vpliva na vnos hrane. Pogosti sopojavi radioterapije in kemoterapije so slabost, bruhanje, bolečina, driska in mukozitis (vnetje sluznic). Z zgodnjo in ustrežno prehransko podporo, ki je individualno naravnana, lahko omilimo vpliv zdravljenja na vnos hrane in tako pomagamo bolniku, da lažje ohranja telesno težo (9, 10, 11, 12). Kadar pa je vzrok izgube telesne teže kaheksija, takrat bolnik izgublja telesno težo zaradi spremenjene presnove tudi ob zadostnem vnosu hrane (8, 13, 14).

Kaheksija

Pri večini bolnikov s tumorji je sprožen vnetni proces. Sistemski vnetni odziv (SIRS) se razvije kot spremljevalec mnogih kroničnih boleznih in povzroča značilne presnovne spremembe, ki vodijo v telesno propadanje. Presnovne spremembe, ki spremljajo s citokini povzročen vnetni odziv na rakasto bolezen in njeno zdravljenje, onemogočajo obnovo telesne celične mase samo s prehransko podporo ter lahko vplivajo na slabše preživetje bolnikov (13, 14). Leta 2011 je bila v medicinski reviji Lancet Oncology objavljena klinično naravnana definicija kaheksije pri bolnikih z rakom (15), ki opredeli kaheksijo pri bolnikih z rakom kot zapleten presnovni sindrom, za katerega je značilna izguba skeletnih mišic z ali brez izgube maščevja (slika 1). Te izgube ne moremo preprečiti s konvencionalno prehransko podporo in vodi do progresivnega telesnega funkcionalnega popuščanja. Osnovna patofiziološka značilnost kaheksije je negativna energetska ter beljakovinska bilanca, h kateri različno prispevajo nezadosten vnos hranil in presnovne spremembe.

Slika 1. Diagnostični kriteriji kaheksije pri bolnikih z rakom

Diagnostični kriteriji:	ali	ali
<ul style="list-style-type: none"> Izguba telesne teže > 5% v zadnjih 6 mesecih (v odsotnosti enostavnega stradanja); 	<ul style="list-style-type: none"> ITM < 20 in vsaka izguba telesne teže > 2% 	<ul style="list-style-type: none"> Izguba skeletne mišične mase na udih do te mere da sovпада s sarkopenijo (moški < 7,26 kg/m² in ženske < 5,45 kg/m² # in vsaka izguba telesne teže > 2%

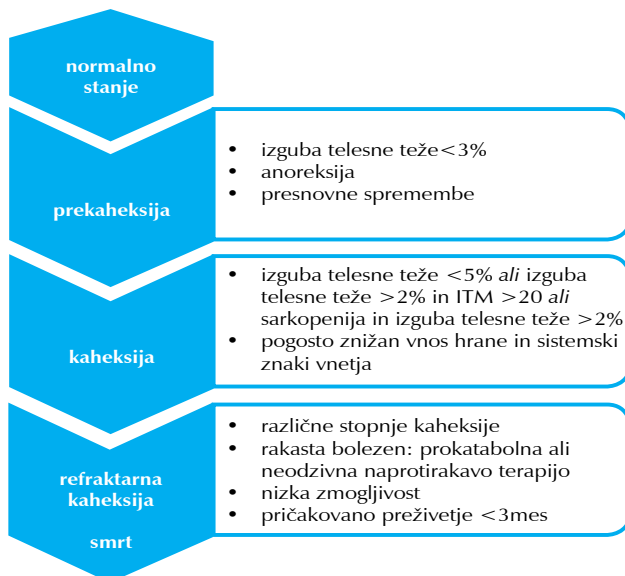
- Sarkopenijo lahko opredelimo z metodami, ki prikažejo sestavo telesa: antropometrijo, denzitometrijo, bioimpedanco in CT/MR.

Pri kliničnem odločanju o prehranski podpori bolnikov si pomagamo z delitvijo kaheksije v stadije. Čeprav kaheksijo pri bolnikih z rakom glede na klinično ustreznost razdelimo v tri stadije (slika 2), ta pravzaprav predstavlja kontinuum presnovnih sprememb, kliničnih znakov in simptomov. Razdelitev kaheksije na stadije je za klinično prehransko prakso zelo pomembna. Bolniki lahko prehajajo med prvimi stadijem ali prekaheksijo in kaheksijo, medtem ko je stanje refraktarne kaheksije terapevtsko slabo odzivno.

Tveganje za razvoj kaheksije je odvisno od več dejavnikov, najpomembnejši so tip in stadij rakaste bolezni, prisotnost sistemskega vnetnega odziva (SIRS), nizek vnos hranil ter slab odziv na protirakavo terapijo. Navedeni dejavniki se pri bolnikih z rakom želodca in požiralnika pogosto prepletajo. Zato je pomembno, da pri teh bolnikih prepoznamo prekahektične presnovne spremembe, kot so zgodnji presnovni in klinični znaki (hitra utrujenost, anoreksija in motena toleranca krvnega sladkorja). Ti se lahko pojavijo veliko prej kot izguba telesne mase. S prehranskimi ukrepi v stanju prekaheksije lahko zelo učinkovito stabiliziramo bolnikovo presnovno stanje in omogočimo optimalni učinek protirakavega zdravljenja. Pri bolnikih v stadiju refraktarne (nepovratna ali na zdravljenje neodzivna) kaheksije pa prehransko terapijo racionaliziramo, ker je to stanje najpogostejše posledica zelo napredovale rakaste bolezni ali pa spremlja njeno zelo hitro napredovanje, ki je neodzivno na zdravljenje. Za to stanje sta značilna aktiven katabolizem in prisotnost dejavnikov, ki onemogočajo učinkovito preprečevanje izgube telesne teže. Zato pri večini bolnikov z rakom požiralnika ali želodca, ki so v stanju refraktarne kaheksije, agresivna prehranska terapija ni smiselna. V tem stadiju potrebuje bolnik predvsem optimalno simptomatsko terapijo.

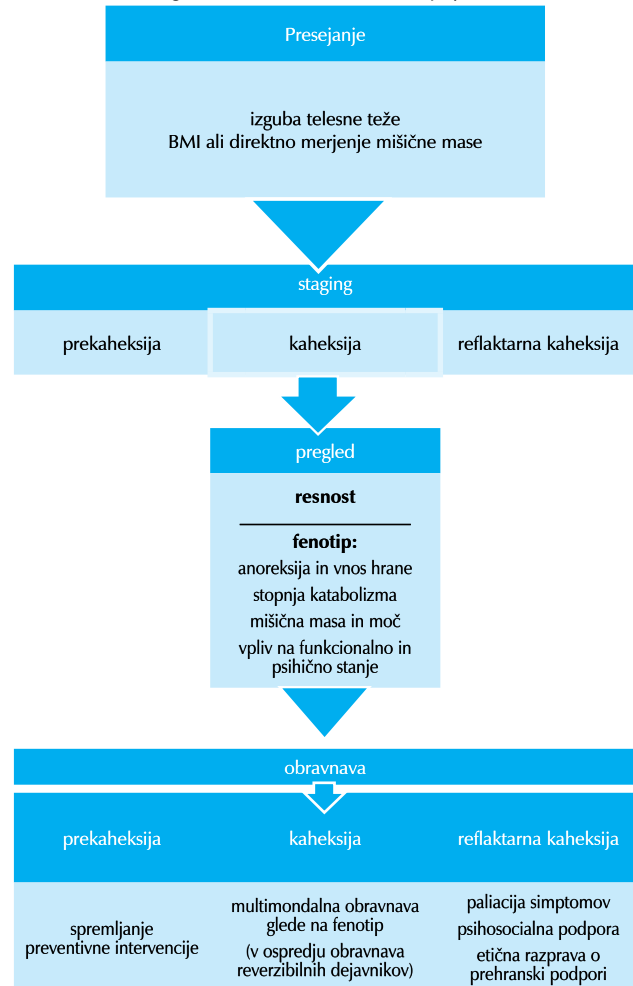
Pri bolnikih z rakom torej vzporedno z diagnozo rakaste bolezni opredelimo tudi njegovo prehransko stanje (21). Pre-

Slika 2. Stadiji kaheksije pri bolnikih z rakom



hransko stanje bolnika odraža stanje njegove presnove. Ker diagnoza presnovnega stanja opredeli tudi razvoj kaheksije pri bolniku z rakom, lahko pri prehranski obravnavi bolnikov z rakom uporabimo klinični algoritem za obravnavo kaheksije (slika 3) (12). Na ta način integriramo presnovno podporo bolnikov v zdravljenje rakastih bolnikov, kar omogoča modulacijo stresnih presnovnih sprememb in tako bolj uspešno zdravljenje rakaste bolezni.

Slika 3. Klinični algoritem za obravnavo kaheksije pri bolnikih z rakom



Vzroki podhranjenosti pri bolnikih z rakom požiralnika in želodca

Vzroki za hujšanje in razvoj podhranjenosti so pri bolnikih s tumorji zgornjih prebavil številni. Izguba telesne teže je pogosto prvi simptom rakaste bolezni in huda nehotena izguba telesne teže (za > 10 % osnovne telesne teže v šestih mesecih) se pri številnih bolnikih z rakom zgornjih prebavil pojavi že ob diagnozi (1).

Pri bolnikih s tumorji zgornjih prebavil je zaradi hitrega razvoja kaheksije že v zgodnjih fazah bolezni pogosto prisotna anoreksija, ki spada med klasične presnovne znake kaheksije. Anoreksiji se neredko pridružijo še mehanične ovire vnosa hrane zaradi tumorskih sprememb in prehranske težave zaradi pojavov specifične terapije: kemoterapije in

radioterapije. Poleg klasičnih prehranskih težav ob radio- in kemoterapiji, kot so izsušene in vnete sluznice ter spremenjen občutek okusa, imajo bolniki z rakom požiralnika pogosto težave z uživanjem trde hrane.

Na delovanje prebavil vplivajo tudi operativni posegi na zgornjih prebavilih. Pri bolnikih se lahko razvije sindrom majhnega želodca in dumping sindrom. Ta je lahko zgodnji ali pozni. Ker je pogosto prisotno tudi nezadostno eksokrinno delovanje trebušne slinavke ter neuskkljen prehod hrane in delovanja trebušne slinavke in je čas prehoda hrane skrajšan, se pojavi malabsorpcijski sindrom z motnjo prebave maščob in steatorejo, bakterijsko preraščanje v tankem črevesju ter laktozna in kazeinska intoleranca.

Vzrokov za nezadostnem vnos energije in posameznih hranil je tako pri bolnikih z rakom požiralnika in želodca veliko, zato je izjemno pomembno, da pri bolnikih čim prej izvedemo presejanje na prehransko ogroženost (16). Bolnike, ki imajo prehranske težave, takoj vključimo v proces prehranske obravnave in tudi dovolj zgodaj predvidimo druge možne poti vnosa hranil, kot je na primer hranilna sonda ali stoma.

Obravnava prehranskega stanja bolnikov z rakom požiralnika in želodca

Ker bolnikovo prehransko stanje vpliva na kakovost njegovega življenja, klinični potek in prognozo bolezni, je torej prehranska obravnava del zdravljenja bolnika z rakom ter jo izvajamo vzporedno z zdravljenjem rakaste bolezni (1, 11, 12, 17). Diagnoza prehranskega stanja bolnika odraža stanje njegove presnove. Ker diagnoza presnovnega stanja opredeli tudi razvoj kaheksije pri bolniku z rakom, lahko pri prehranski obravnavi bolnikov z rakom uporabimo klinični algoritem za obravnavo kaheksije (slika 3) (12). Na ta način integriramo presnovno podporo bolnikov v zdravljenje rakastih bolnikov, kar omogoča modulacijo stresnih presnovnih sprememb in tako bolj uspešno zdravljenje rakaste bolezni.

Prehranska obravnava poteka po enakih kriterijih kot vsaka druga medicinska obravnava (18). Zajema presejanje na prehransko ogroženost, diagnozo prehranskega stanja, morebitne prehranske ukrepe, spremljanje učinkov prehranske terapije in nato prilagajanje prehranske terapije dejanskemu prehranskemu stanju bolnika. Pri bolnikih z rakom torej vzporedno z diagnozo rakaste bolezni opredelimo tudi njegovo prehransko stanje (21). Prehransko stanje bolnika odraža stanje njegove presnove. Ker diagnoza presnovnega stanja opredeli tudi razvoj kaheksije pri bolniku z rakom, lahko pri prehranski obravnavi bolnikov z rakom uporabimo klinični algoritem za obravnavo kaheksije (slika 3) (15). Na ta način integriramo presnovno podporo bolnikov v zdravljenje rakastih bolnikov, kar omogoča modulacijo stresnih presnovnih sprememb in tako bolj uspešno zdravljenje rakaste bolezni.

Bolnike, ki niso prehransko ogroženi, seznanimo z načeli prehranske podpore bolnikov z rakom. Pri izvajanju prehranske podpore upoštevamo strokovna priporočila za prehrano bolnikov z rakom, ki so osnovana na kriterijih medicine, podprte z dokazi (18).

Na splošno velja, da so energijske potrebe za stabilizacijo telesne teže pri bolnikih z rakom naslednje:

- ambulantni bolniki 30 do 35 kcal/kg tt/d;
- ležeči bolniki 20 do 25 kcal/kg tt/d.

Ta ocena je manj zanesljiva za bolnike z zelo zmanjšano telesno težo (aktualna poraba energije/kg/tt je večja v tej skupini) in debele bolnike (ITT > 30), pri katerih računamo porabo glede na idealno telesno težo + 25 %.

Pri klinični presoji energetskih potreb nam pomaga redno spremljanje telesne teže, bolnikove aktivnosti in intenzivnosti zdravljenja. Natančne beljakovinske potrebe bolnikov z rakasto boleznijo niso znane, priporočila se gibljejo med 1,2 in 2,0 g beljakovin na kg telesne teže dnevno (18, 19, 20). Vir beljakovin naj bo kakovosten in naj vsebuje vse pomembne aminokisliline.

Prehrana bolnika z rakom mora vsebovati ustrezne količine elektrolitov, elementov v sledovih in vitaminov (19). Vnos vitaminov, kot so B12, folne kisline in vitamin D, ter železa je pri bolnikih z rakom zgornjih prebavil še posebej pomemben, ker so kot pozne posledice zdravljenja po gastrektomiji pogoste osteopatiije, anemije (megaloblastna, sideropenična), nevropatiije in kardiomiopatiije.

Prehranski ukrepi

Kadar bolniki z rakom nimajo prehranskih težav lahko vse prehranske potrebe pokrijejo z normalno prehrano in ne potrebujejo prehranskih dodatkov. Vendar je to pri bolnikih z rakom zgornjih prebavil redko. Pogosto je potrebna prehranska obravnava pri kliničnem dietetiku in prilagoditev vnosa hranil. Bolnikom, ki imajo težave s količino obrokov in/ali dumping sindromom, klinični dietetik svetuje majhne, pogoste obroke (6 ali več na dan), izogibanje koncentriranim sladkorjem in čimprejšnje uvajanje polnovrednih živil (vlaknine) (21). Na splošno velja, naj bolniki ne uživajo tekočin med samimi obroki, temveč vmes. Beljakovine naj bodo zastopane v vsakem obroku, le tako je mogoče doseči zadosten beljakovinski vnos. Pogosto bolnikom po operaciji želodca dodamo v prehrano tudi preparat s prebavnimi encimi in vitaminsko-mineralni dodatek. Pri bolnikih s steatorejo predlagamo manipulacijo prehranskih maščob in del maščob nadomestimo s srednje verižnimi maščobnimi kislinami (MCT). V primeru, da je vnos hranil z normalno prehrano nezadosten, bolnikom svetujemo dodatek oralnih prehranskih dodatkov (OPD) v obliki napitkov, pudingov ali praškov. Kadar vnos trdne hrane zaradi disfagije ali delne zapore zgornjih prebavil ni možen, je treba hrano spasirati ali utekočiniti. V teh primerih velikokrat uporabljamo farmacevtsko pripravljene OPD, ki nam omogočajo nadzorovan vnos energije in posameznih hranil. Pogosto pri teh bolnikih uporabimo tudi hranilno cevko (nasogastrično, nasojejunalno). Za hranjenje prek hranilnih cevk je priporočena uporaba farmacevtsko pripravljenih hranilnih raztopin. Pri bolnikih, ki potrebujejo ta način umetne prehrane več kot tri tedne, je smiselna formacija hranilnih stom (18). Pri bolnikih s tumorji požiralnika se najpogosteje odločimo za gastrostomo, pri bolnikih z rakom želodca pa za jejunostomo. Hranjenje s pomočjo jejunostome zahteva izključno uporabo farmacevtsko pripravljene hranilne raztopine in njeno kontinuirano apliciranje s pomočjo črpalke.

Kadar pa se pri bolnikih z rakom požiralnika ali želodca med zdravljenjem pojavi delna ali popolna odpoved prebavil in

vnos hranil prek prebavil ni možen, bolnike dohranjujemo ali prehodno tudi popolnoma hranimo prek venskega dostopa (22). Delna ali popolna parenteralna prehrana zahteva vključitev prehranskega tima in zdravnika s subspecialističnimi znanji klinične prehrane.

Od posebnih hranil, ki naj bi modulirala presnovne spremembe, ki spremljajo rakasto kaheksijo, se priporoča povečan vnos oblike omega-3 maščobne kisline: eikozapentanoične kisline (EPA) v odmerku 1,4 do 2,0 g dnevno. Pred uporabo EPA preverimo, ali ima bolnik zadosten vnos hrane in ali ima zdravljeni druge simptome bolezni (23, 24).

Potencialni vir za vnos EPA so prehrana, kapsule ribjega olja ali beljakovinsko-energetski dodatek, ki vsebuje tudi EPA. Lahko jo dodajamo tudi parentralno.

Literatura:

- Bae JM, Park JW, Yang HK, Kim JP. Nutritional status of cancer patients after total gastrectomy. *World J Surg*, 1998; 22: 254-61.
- Bisballe S, Buus S, Lund B, et al. Food intake and nutritional status after gastrectomy. *Human Nutrition: Clinical Nutrition*, 1986; 40: 301-8.
- Staël von Holstein C, Ibrahimbegovic E, Walther B, Akesson B. Nutrient intake and biochemical markers of nutritional status during long-term follow-up after total and partial gastrectomy. *Eur J Clin Nutr* 1992; 46: 265-72.
- Andreyev HJN, Norman AR, Oates J, Cunningham D. Why do patients with weight loss have a worse outcome when undergoing chemotherapy for gastrointestinal malignancies? *Eur J Cancer* 1998; 34: 503-9.
- DeWys WD, Begg C, Lavin PT et al. Prognostic effect of weight loss prior to chemotherapy in cancer patients. Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Med* 1980; 69: 491-7.
- Fearon KC, Voss AC, Huestad DS; Cancer Cachexia Study Group. Definition of cancer cachexia: effect of weight loss, reduced food intake, and systemic inflammation on functional status and prognosis. *Am J Clin Nutr* 2006; 83: 1345-50.
- Ollenschlager G, Thomas W, Konkol K, Diehl V, Roth E. Nutritional behaviour and quality of life during oncological polychemotherapy: results of a prospective study on the efficacy of oral nutrition therapy in patients with acute leukaemia. *Eur J Clin Invest* 1991; 22: 546-53.
- Kern KA, Norton JA. Cancer cachexia. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1988; 12: 286-98.
- Shike M. Nutrition therapy for the cancer patient. *Hematol Oncol Clin North Am* 1996; 10: 221-34.
- Ottery FD. Definition of standardized nutritional assessment and interventional pathways in oncology. *Nutrition* 1996; 12: 15-19.
- Nitenberg G, Raynard B. Nutritional support of the cancer patient: issues and dilemmas. *Crit Rev Oncol Hematol* 2000; 34: 137-68.
- Isenring E, Capra S, Bauer J. Nutrition intervention is beneficial in oncology outpatients receiving radiotherapy to the gastrointestinal, head or neck area. *Br J Cancer* 2004; 91: 447-52.
- De Blaauw I, Deutz NEP, Von Meyenfeldt MF. Metabolic changes in cancer cachexia—first of two parts. *Clin Nutr* 1997; 16: 169-76.
- Espat NJ, Moldawer LL, Copeland EM. Cytokine-mediated alterations in host metabolism prevent nutritional replenition in cachectic cancer patients. *J Surg Oncol* 1995; 58: 77-82.
- Fearon K, Strasser F, Anker SD, Bosaeus I, Bruera E, Fainsinger RL, et al. Definition and classification of cancer cachexia: an international consensus. *Lancet Oncol* 2011; 12: 489-95.
- Kondrup J, Allison SP, Elia M et al. ESPEN Guidelines for nutritional screening 2002. *Clinical Nutrition* 2003; 22: 415-421.
- Muscaritoli M, Molino A, Gioia G, Laviano A, Rossi Fanelli F. The »parallel pathway«: a novel nutritional and metabolic approach to cancer patients. *Intern Emerg Med* 2011; 6: 105-12.
- [Http://www.mz.gov.si/fileadmin/mz.gov.si/pageuploads/javno_zdravje_09/Priporocila_za_prehransko_obravnavo_bolnikov.pdf](http://www.mz.gov.si/fileadmin/mz.gov.si/pageuploads/javno_zdravje_09/Priporocila_za_prehransko_obravnavo_bolnikov.pdf).
- Nitenberg G, Raynard B. Nutritional support of the cancer patients: issues and dilemmas. *Crit Rev Oncol Hematol* 2000; 34(3): 137-68.
- Druml W, Jadrna K, Roth E. Empfehlungen fuer die parenterale und enterale Ernaehrung des Erwachsenen, 3rd ed. Vienna: Arbeitsgemeinschaft Klinische Ernaehrung (AKE); 2004.
- [Http://www.onko-i.si/za_javnost_in_bolnike/publikacije/prehrana_in_rak_kaj_jesti_ce_zbolimo/](http://www.onko-i.si/za_javnost_in_bolnike/publikacije/prehrana_in_rak_kaj_jesti_ce_zbolimo/).
- Bozzetti F. Nutritional support in oncologic patients: where we are and where we are going. *Clin Nutr*. 2011; 30: 714-7.
- Gogos, CA, Ginopoulos P, Salsa B, Apostolidou E et al. Dietary omega-3polyunsaturated fatty acid plus vitamin E restore immunodeficiency and prolong survival for severely ill patients with generalized malignancy. *Cancer* 1998; 82: 395-402.
- Fearon K, Meyenfeldt M, Moses A et al. The effect of a protein and energy dense, n-3 fatty acid enriched oral supplement on loss of weight and lean body tissue in cancer cachexia in a randomized double blind trial. *Gut* 2003; 52: 1479-86.