

Skrandžio vėžio adjuvantinis gydymas po radikalių operacijų su D2 limfadenektomija (perspektyviojo klinikinio tyrimo duomenys)

Rytis Markelis, Žilvinas Endzinas, Mindaugas Kiudelis, Saulius Grižas, Juozas Pundzius, Žilvinas Saladžinskas, Elona Juozaitytė¹, Arturas Inčiūra¹, Darius Pranys², Almantas Maleckas
Kauno medicinos universiteto Chirurgijos klinika, ¹Onkologijos klinika, ²Patologinės anatomijos klinika

Raktažodžiai: skrandžio vėžys, radikali rezekcija, D2 limfadenektomija, suderintas chemospindulinis gydymas, chemoterapija.

Santrauka. Adjuvantinis chemospindulinis gydymas pastaraisiais metais vis dažniau skiriamas ligoniams po radikalių skrandžio vėžio operacijų, tačiau medicinos literatūroje nėra visuotinai priimtos nuomonės dėl šio gydymo metodo efektyvumo. Tyrimo tikslas. Palyginti sergančiųjų skrandžio vėžiu išgyvenamumą ir gydymo toksiškumą po radikalių operacijų skiriant suderintą chemospindulinį gydymą arba tik chemoterapiją.

Tyrimo medžiaga ir metodai. Atliktas perspektyvusis tyrimas, į kurį įtraukti 133 ligoniai. Po radikalių skrandžio vėžio operacijų su D2 limfadenektomija 63 ligoniams taikytas chemospindulinis gydymas, 70 – chemoterapija. Grupės buvo homogeniškos pagal amžių, lytį ir vėžio stadijas. Gydymo toksiškumas vertintas pagal PSO (angl. WHO) skalę, išgyvenamumas vertintas Kaplan-Meier metodu.

Rezultatai. Chemospindulinio gydymo grupėje statistiškai reikšmingai dažniau užfiksuotas III ir IV laipsnio toksiškumas (44,4 proc. CHSP grupėje, 7,1 proc. – CHT grupėje, $p < 0,0001$). Chemospindulinio gydymo nebaigė 27 proc. ligonių, chemoterapijos – 11,4 proc. ($p = 0,03$). CHT grupėje pastebėtas statistiškai reikšmingai geresnis išgyvenamumas ($p = 0,039$). Sergančiųjų III ir IV stadijos vėžiu išgyvenamumo mediana CHT grupėje buvo 41 mėn. lyginant su 18 mėn. CHSP grupėje ($p = 0,085$). IIIA stadijos vėžiu sergančiųjų išgyvenamumas buvo statistiškai reikšmingai didesnis CHT grupėje ($p = 0,005$).

Išvados. Radikaliai išoperavus skrandžio vėžį, atlikus D2 limfadenektomiją, suderintas chemospindulinis gydymas nepagerino ligonių išgyvenamumo palyginus su ligonių, kuriems po operacijos skirta vien chemoterapija, išgyvenamumu. Adjuvantinis chemospindulinis gydymas galėtų būti rekomenduojamas tais atvejais, kai abejojama operacijos radikalumu.

Įvadas

Skrandžio vėžys yra penktoji pagal dažnį ir antroji pagal mirtingumą onkologinė liga pasaulyje (1). Lietuvos vėžio registro duomenimis, mūsų šalyje skrandžio vėžiu kasmet suserga apie 1000 žmonių, daugiau kaip 700 miršta. Sergančiųjų šia liga penkių metų išgyvenamumas siekia tik 25 proc. (2).

Pagrindinis skrandžio vėžio gydymas yra chirurginis. Daugumą ligonių, sergančių pradinių stadijų vėžiu išgydoma. Didesnės stadijos skrandžio vėžio gydymo rezultatai nėra patenkinami. Diagnozuojant skrandžio vėžį, pirma ir antra stadijos būna tik 25–40 proc., Lietuvos vėžio registro duomenimis – 38 proc. atvejų.

Esant didelei ligos atkryčio rizikai, dažniausiai skiriama adjuvantinė chemoterapija, nors dauguma atsitiktinių imčių studijų statistiškai reikšmingo išgyve-

namumo pagerėjimo nenustatė (3–5). Atlikus šių studijų metaanalizes, nustatytas nedidelis, tačiau statistiškai reikšmingas išgyvenamumo prailgėjimas gavusiems pooperacinę chemoterapiją (6, 7). Nors adjuvantinė chemoterapija nėra standartinis gydymas po radikalių skrandžio vėžio operacijų, esant naviko progresijos pavojui, ji dažniausiai skiriama (8).

Dažniausia skrandžio vėžio gydymo nesėkmės priežastis yra lokoregioninis naviko ataugimas ir pilvaplėvės metastazės (9). Lokalus arba regioninis naviko ataugimas skrandyje arba naviko ložėje, anastomozėje arba regioniniuose limfmazgiuose nustatomas 40–65 proc. ligonių, kuriems atliktos radikalių operacijų (10, 11). Siekiant sumažinti lokoregioninių navikų ataugimo dažnį, pradėtas taikyti suderintas chemospindulinis gydymas (12). J. S. Macdonald ir kolegų 2001 m. publikuotas multicentrinis tyrimas susi-

laukė ypač didelio susidomėjimo, nes tai pirmasis klinikinis atsitiktinių imčių tyrimas, kurio metu nustatytas adjuvantinio gydymo pranašumas siekiant ilgesnio išgyvenamumo. Chemospindulinio gydymo grupėje trejų metų išgyvenamumas buvo 50 proc. palyginus su kontroline grupe – 41 proc. be adjuvantinio gydymo ($p=0,005$). Penkerių metų išgyvenamumas skyrėsi atitinkamai – 35 ir 26 proc. ($p=0,006$) (13). Tačiau daugumai ligonių (90 proc.) buvo atlikta D0 arba D1 limfadenektomija. Lieka neatsakyta į klausimą, ar visiems ligoniams, net tiems, kuriems atlikta D2 limfadenektomija, chemospindulinis gydymas bus veiksmingas. Šio tyrimo metu lyginame gydymo rezultatus po radikalių skrandžio vėžio operacijų atliekant D2 limfadenektomiją ir taikant suderintą chemospindulinį gydymą su 5-fluorouracilu ir leukovorinu arba taikant vien adjuvantinę chemoterapiją.

Tyrimo medžiaga ir metodai

Į perspektyvų tyrimą įtraukti ligoniai, kuriems nuo 2003 m. iki 2007 m. dėl histologiškai patvirtintos adenokarcinomos atliktos radikalių skrandžio vėžio operacijos su D2 limfadenektomija Kauno medicinos universiteto klinikose ir Kauno onkologijos ligoninėje. Tyrime dalyvavo ligoniai, nesergantys sunkesnėmis gretutinėmis ligomis (ligonio būklė PSO 0-2), nesergantys kitomis onkologinėmis ligomis ir esant patologinei TNM klasifikacijai – pT2-4N0, pT1-4N1, pT2-3N2. Į tyrimą įtraukti ligoniai po radikalių operacijos suskirstyti į dvi grupes – suderinto chemospindulinio gydymo, ir (ar) vien chemoterapijos.

Daliai ligonių (CHSP grupė) skirtas suderintas chemospindulinis gydymas. Gydymas pradėtas penkių dienų chemoterapijos kursu (5-fluorouracilu 425 mg/m² ir leukovorinu 20 mg/m²). Po 28 dienų skiriamas chemospindulinio gydymo kursas, susidedantis iš 45 Gy, skiriant po 1,8 Gy per dieną, penkias dienas per savaitę. Gydymo trukmė – penkios savaitės. Chemoterapija (5-fluorouracilu 400 mg/m² ir leukovorinu 20 mg/m²) skiriama kartu su spinduliniu gydymu pirmąsias keturias ir paskutines tris radioterapijos dienas. Po chemospindulinio gydymo skiriami dar du penkių dienų chemoterapijos kursai (5-fluorouracilas 425 mg/m² ir leukovorinas 20 mg/m²) su keturių savaičių pertrauka tarp jų. Fluorouracilo dozė mažinama ligoniams, kuriems atsiranda toksinis poveikis (3 ir 4 laipsnio toksiškumas).

Spindulinio gydymo suminė dozė 45 Gy skiriama 25 frakcijomis, penkis kartus per savaitę į naviko ložę, sritinius limfmazgius ir 2 cm proksimaliau bei distaliau rezekcinių kraštų. Naviko ložė operacijos metu pažymima kabutėmis. Jeigu buvo proksimalinės skrandžio

dalies T3 navikas, į planuojamą spindulinio gydymo turį įtraukiama ir medialinė kairė hemidiafragma. Sritinių limfmazgių apibrėžimui naudota Japonijos skrandžio vėžio tyrimo draugijos klasifikacija. Į planuojamą spindulinio gydymo turį įtraukiami D2 limfadenektomijos metu nepašalinti regioniniai limfmazgiai. Planuojant spindulinį gydymą, tausojami gretutiniai organai – ne daugiau kaip 60 proc. kepenų turio tenka iki 30 Gy dozės ir bent du trečdaliai vieno inksto apsaugoma nuo jonizuojamosios spinduliuotės. Švitinimo taikiniui lokalizuoti ligoniams atlikta kompiuterinė tomografija. Gydymas planuotas pagal trimatę kompiuterizuotą planavimo sistemą, įgyvendintas linijiniu greitintuvu.

Kitiems ligoniams (CHT grupė) skirta adjuvantinė chemoterapija 5-fluorouracilu ir leukovorinu intraveniškai 5-FU 425 mg/m²/d. ir leukovorinu 20 mg/m²/d, 1–5 dieną. Skiriami šeši kursai kas 28 dienas.

Abi grupės pirmuosius dvejus metus stebimos kas 3 mėn., kitus trejus metus – kas 6 mėn., vėliau – kartą per metus. Kiekvieno apsilankymo metu atliekama ligonių medicininė apžiūra, pilnas kraujo tyrimas, krūtinės ląstos rentgenoskopija, viršutinio pilvo aukšto echoskopija, endoskopija. Kompiuterinė tomografija, kaulų scintigrafija ir kiti tyrimai atliekami, jeigu yra klinikinių indikacijų. Pažymima pirma naviko ataugimo vieta, jeigu ligonis mirė, mirties data. Ligoniams, kuriems po gydymo kurso navikas atauga ir aptinkamos tolimosios metastazės, skiriama paliatyvioji chemoterapija. Gydymo toksiškumas vertintas pagal PSO (angl. WHO) skalę (14).

Statistinė analizė

Dviejų grupių vidurkiams palyginti taikytas Stjudento (t) testas, o daugiau nei dviejų grupių – dispersinė analizė (ANOVA). Priklausomai nuo imčių dydžių, tikimybių palyginimui pasirinktas tikslusis Fišerio ir asimptotinis normalinės aproksimacijos kriterijus. Statistinėms hipotezėms apie požymių nepriklausomumą patikrinti taikytas tikslusis (mažoms imtims) arba asimptotinis chi kvadrato (χ^2) kriterijai. Reikšmingumo lygmuo pasirinktas 0,05. Skirtumui nustatyti įvertinama II rūšies klaida β , kai I rūšies klaida α lygi 0,05. Jei, esant šiai sąlygai, II rūšies klaida β neviršijo 0,2, tai skirtumas statistiškai reikšmingas.

Išgyvenamumo funkcijoms įvertinti panaudotas Kaplan-Meier metodas, o šioms funkcijoms palyginti taikyti Log rank (Mantel Cox) ir Breslow (generalized Wilcoxon) statistiniai testai.

Rezultatai

Į tyrimą įtraukti 133 ligoniai, kuriems atlikta

radikali skrandžio adenokarcinomos operacija. Chemospindulinis gydymas skirtas 63 ligoniams, chemoterapija – 70. Gydyti 81 vyras ir 52 moterys. Amžiaus vidurkis – 60,2 metų, standartinis nuokrypis – 10,5 (nuo 35 iki 79 metų). CHT grupės ligoniai buvo statistiškai reikšmingai vyresni (1 lentelė). Lyginant kitas ligonių charakteristikas, statistiškai reikšmingo skirtumo tarp grupių nenustatyta.

Chemoterapijos nebaigė 8 ligoniai (11,4 proc.) iš CHT grupės ir 17 (27,0 proc.) iš CHSP gydymo grupės ($p < 0,05$). Trečiojo ir ketvirtojo laipsnio toksiškumas nustatytas 5 (7,1 proc.) ligoniams iš CHT grupės ir 28 (44,4 proc.) ligonių iš CHSP grupės ($p < 0,05$). Adjuvantinio gydymo sąlygotų mirčių neužfiksuota. Duomenys pateikiami 2 lentelėje.

Baigiant tyrimą, 76 ligoniai buvo mirę (57 proc.). Stebėta vidutiniškai 27 mėn., nuo 7 iki 58 mėn. Ligonų išgyvenamumo kreivės sudarytos naudojant Kaplan-Meier metodą. Išgyvenamumo funkcijos mediana – 38 mėn. Ligonų išgyvenamumo tikimybė, atsižvelgiant į gydymo metodą, pateikiama 1 pav.

CHSP gydymo grupės ligonių išgyvenamumo me-

diana – 37 mėn., o CHT mediana nepasiekiamą. Tai reiškia, kad visą stebimąjį laiko intervalą išgyvena daugiau kaip pusė ligonių. Išgyvenamumą palyginę pagal Breslow (generalized Wilcoxon) testą, nustatėme, kad išgyvenamumas skiriasi statistiškai reikšmingai ($p = 0,039$).

2, 3 pav. pateikiamos išgyvenamumo kreivės sugrupavus pagal stadijas. Vienoje grupėje I ir II stadijos, kitoje – III ir IV stadijos. Statistiškai reikšmingo išgyvenamumo skirtumo pagal stadijas nerasta, tačiau išgyvenamumo mediana CHT grupėje III–IV stadijos vėžiu sergančių ligonių buvo 41 mėn. lyginant su 18 mėn. CHSP grupėje ($p = 0,085$). Išsamiau paanalizavus III stadijos vėžiu sergančių ligonių išgyvenamumą, rastas statistiškai reikšmingai geresnis išgyvenamumas CHT grupėje IIIA stadijos vėžiu sergančių ligonių ($p = 0,005$) (4 ir 5 pav.).

Rezultatų aptarimas

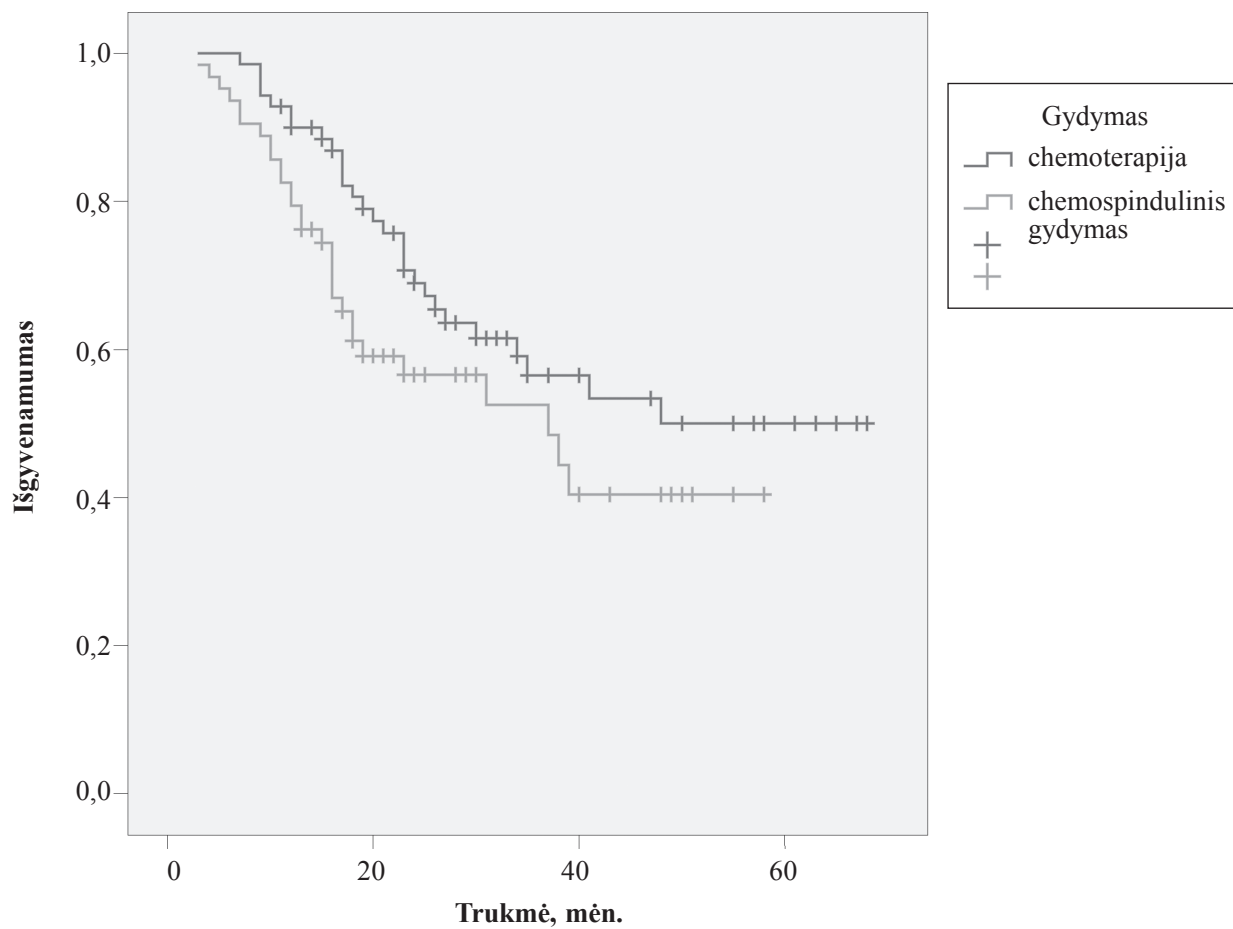
Vienintelis radikalus skrandžio vėžio gydymas tebėra chirurginis. Deja, apie 60 proc. ligonių diagnozės metu nustatoma lokaliai progresavusi liga. Nors ra-

1 lentelė. Ligonų charakteristikų pasiskirstymas chemospindulinio gydymo ir chemoterapijos grupėje

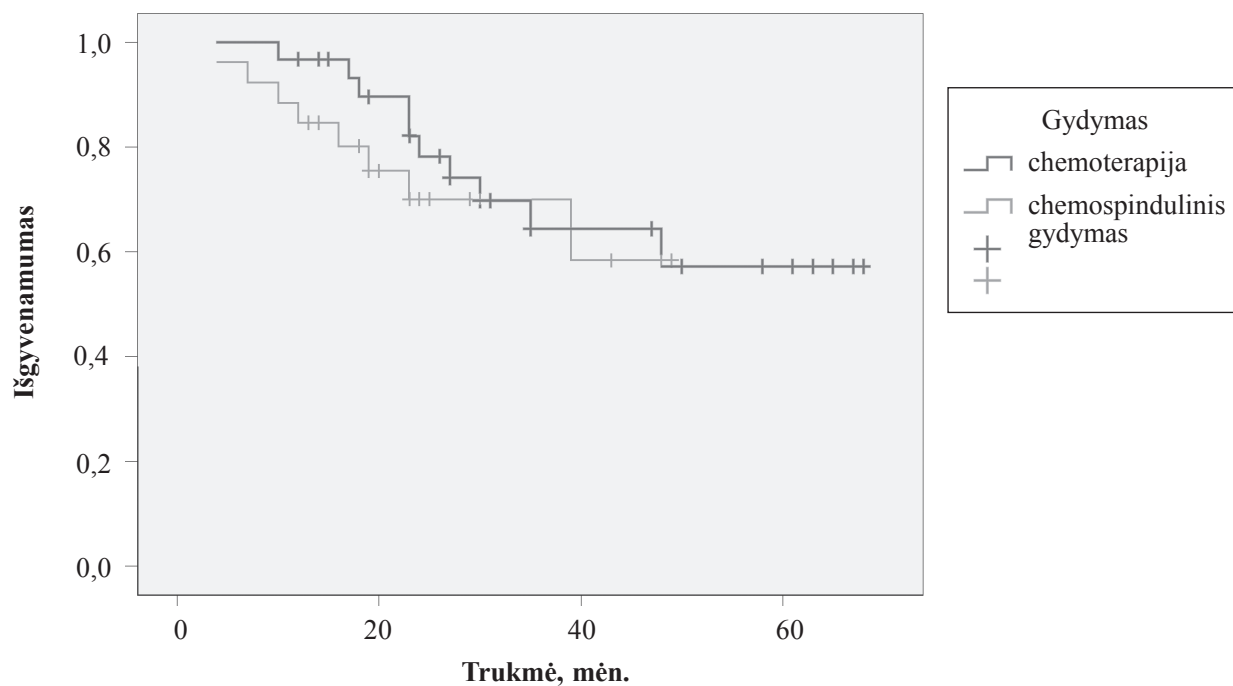
Charakteristika	CHT (n=70)	CHSP (n=63)	p
Amžiaus vidurkis, metai (SN)	62,2 (11,1)	57,9 (9,3)	0,0175
Amžius, metai, min.-maks.	35–78	40–79	
Lytis: vyras moteris	42 (60%) 28 (40%)	39 (62%) 24 (38%)	0,9627
T1 ir T2 T3 ir T4	23 (33%) 47 (67%)	19 (30%) 44 (70%)	0,8828
N0 N1 N2	19 (27%) 31 (44%) 20 (29%)	18 (29%) 26 (41%) 19 (30%)	0,6853
G1 ir G2 G3 ir G4	26 (37%) 44 (63%)	14 (22%) 49 (78%)	0,0921
Stadija I ir II Stadija III ir IV	31 (44%) 39 (56%)	26 (41%) 37 (59%)	0,8607
Gastrektomija Rezekcija	22 (31%) 48 (69%)	30 (48%) 33 (52%)	0,0832

2 lentelė. Toksiškumo charakteristikos

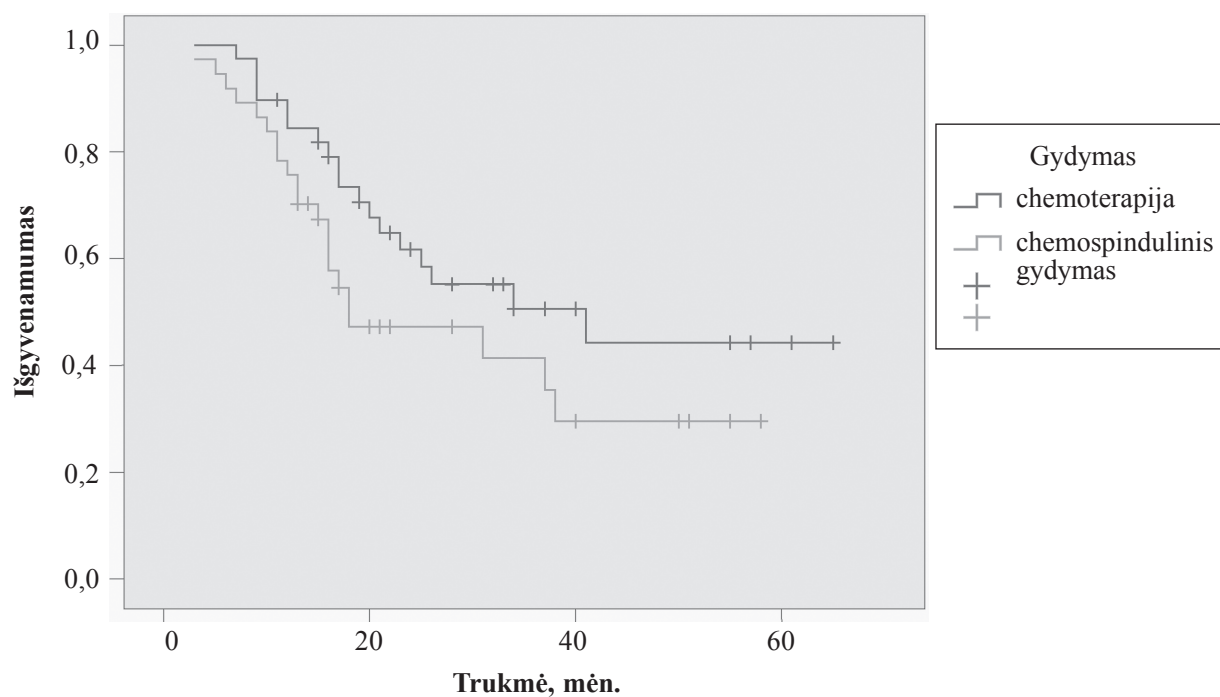
Charakteristika	CHT (n=70)	CHSP (n=63)	p
I ir II laipsnio toksiškumas	65 (92,9%)	35 (55,6%)	<0,0001
III ir IV laipsnio toksiškumas	5 (7,1%)	28 (44,4%)	
Nebaigė gydymo	8 (11,4%)	17 (27,0%)	



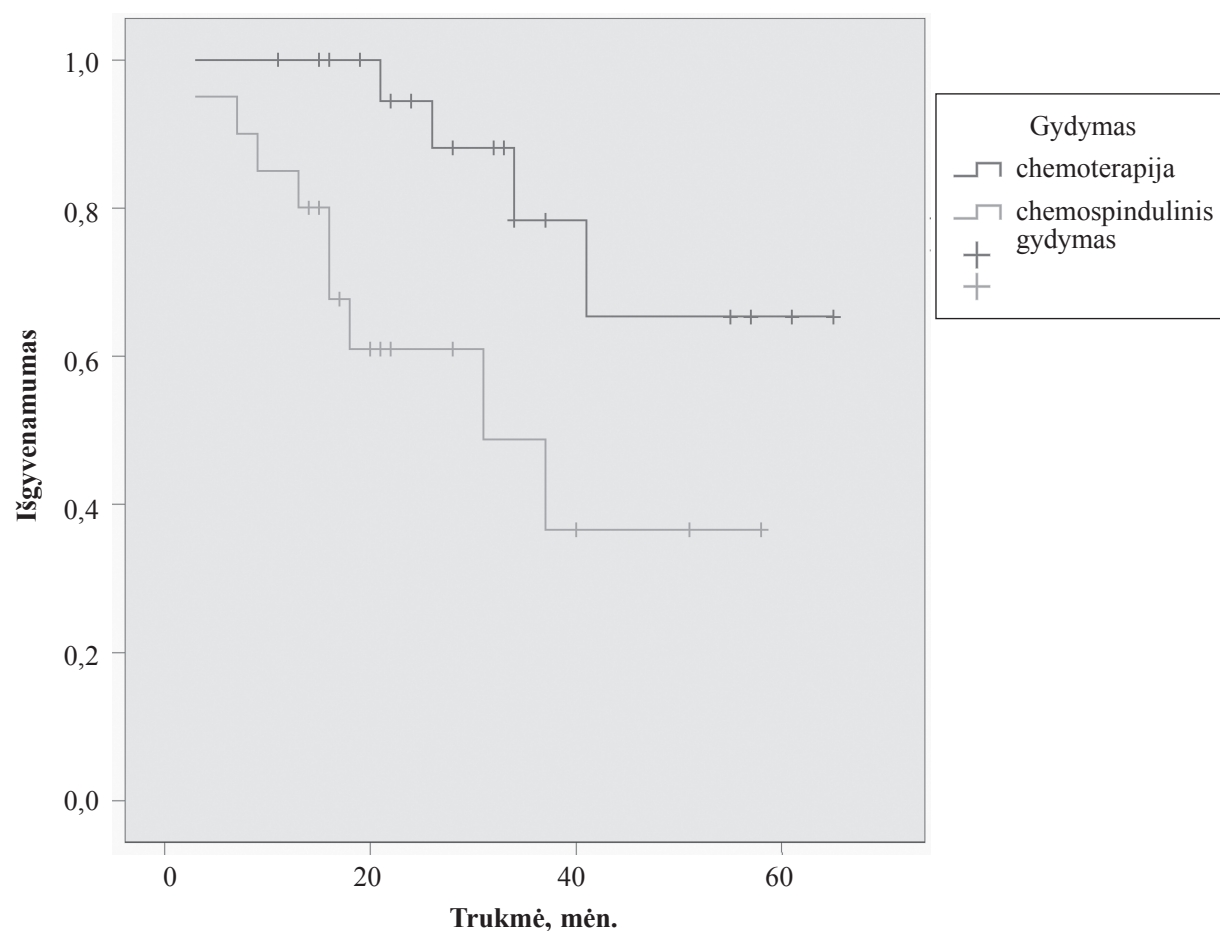
1 pav. Chemoterapija ir chemospinduliniu būdu gydytų ligonių išgyvenamumas



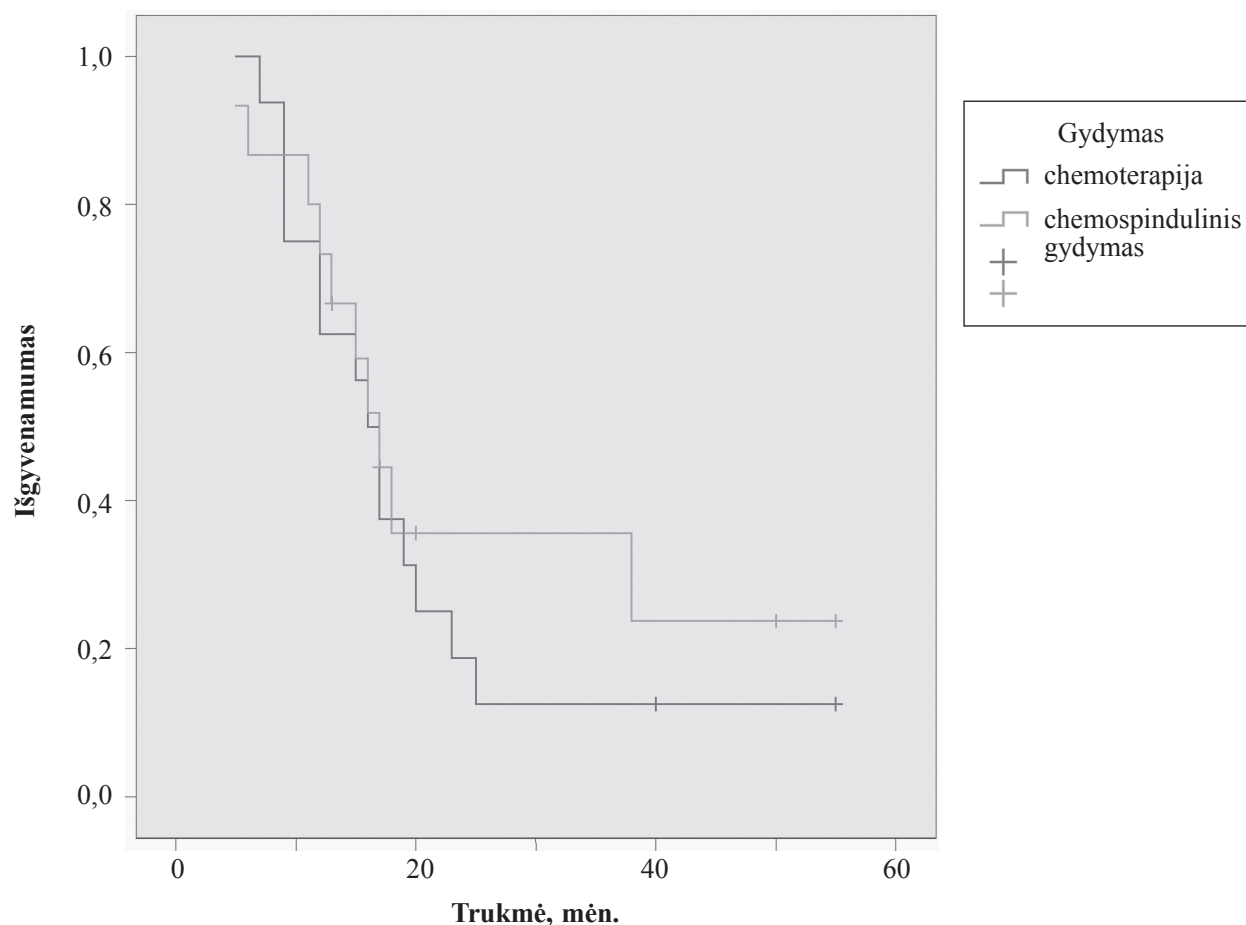
2 pav. Sergančiųjų I ir II stadijų vėžiu išgyvenamumas taikant chemoterapiją ir chemospindulinį gydymą



3 pav. Sergančiųjų III ir IV stadijų vėžiu išgyvenamumas taikant chemoterapiją ir chemospindulinį gydymą



4 pav. Sergančiųjų IIIa stadijos vėžiu išgyvenamumas taikant chemoterapiją ir chemospindulinį gydymą



5 pav. Sergančiųjų IIIb stadijos skrandžio vėžiu išgyvenamumas taikant chemoterapiją ir chemospindulinį gydymą

dikali operacija (RO) galima 40–60 proc. atvejų, net 70–90 proc. liga atsinaujina. Penkerių metų išgyvenamumas siekia 10–50 proc. priklausomai nuo naviko išplitimo ir metastazių limfmazgiuose. Net po radikalių operacijų dažnos tiek tolimos metastazės, tiek lokoregioninis naviko ataugimas (15).

Chemoterapijos skyrimas po radikalių skrandžio vėžio operacijų tirtas per pastaruosius tris dešimtmečius. Vakarų mokslininkų tyrimuose adjuvantinė chemoterapija po radikalių skrandžio vėžio operacijų iš esmės nepagerino išgyvenamumo, tačiau kelių studijų duomenys buvo pozityvūs. Šių duomenų nepakako rekomenduoti adjuvantinę chemoterapiją kaip standartą. Remiantis keleto atliktų metaanalizių duomenimis, galima tikėtis geresnių išgyvenamumo rezultatų skiriant adjuvantinę chemoterapiją. Esant didelei atkryčio rizikai, adjuvantinė chemoterapija skiriama, nors jos skyrimas nėra vienareikšmis (16).

Lokoregioninio recidyvo naviko ataugimo tikimybei sumažinti pradėtas taikyti spindulinis gydymas. Britų skrandžio vėžio grupės atsitiktinių imčių studijos metu ligoniams buvo skiriama tik operacija, operacija ir spindulinis gydymas, arba operacija ir chemoterapija

(mitomicinu, adriamicinu ir 5-fluorouracilu). Pooperacinis spindulinis gydymas neprailgino išgyvenamumo, tačiau sumažino lokoregioninių navikų ataugimo skaičių iki 10 proc. palyginus su 27 proc. vien chirurginio gydymo grupėje (17).

Adjuvantinis spindulinis gydymas be chemoterapijos pagerina naviko gydymo lokoregioninę kontrolę, bet neprailgina išgyvenamumo (18, 19). Siekiant prailginti išgyvenamumą, pradėtas taikyti chemospindulinis gydymas spindulinį gydymą papildant fluoropirimidinais. Atlikti bent du atsitiktinės atrankos tyrimai. Mayo klinikos studijoje 1984 m. tirti 62 ligoniai po radikalių skrandžio vėžio su nepalankia eiga operacijų. Po operacijos ligoniai atsitiktinės atrankos būdu gaudavo spindulinį gydymą su 5-fluorouracilu arba jokio tolesnio gydymo. Spindulinio gydymo grupėje nustatyta geresnė lokoregioninio naviko ataugimo kontrolė ($p=0,024$), tačiau statistškai reikšmingo išgyvenamumo pagerėjimo nepastebėta (20).

Plačiausiai žinoma Intergroup 0116 studija (Southwest Oncology Group 9008), kurios duomenys paskelbti 2001 m., papildyti 2005 m. Tirti 556 ligoniai, sergantys Ib-IVM0 stadijos skrandžio vėžiu, kuriems

po operacijos atsitiktinės atrankos būdu buvo skiriamas chemospindulinis gydymas su 5-fluorouracilu arba palikta be adjuvantinio gydymo. 281 ligoniui skirtas chemospindulinis gydymas, 275 – tik chirurginis. Dauguma ligonių sirgo vėlyvųjų stadijų vėžiu: 85 proc. – T3 ir T4, 85 proc. atvejų buvo metastazės limfmazgiuose.

Vidutiniškai po penkerių metų stebėjimo statistinė analizė parodė, kad išgyvenamumas ir laikotarpis be ligos atkryčio buvo statistiškai reikšmingai ilgesnis chemospindulinio gydymo grupėje. Laikotarpis iki ligos atkryčio kombinuoto gydymo grupėje buvo 30 mėn., vien chirurginio gydymo grupėje – 19 mėn. Vidutinis išgyvenamumas chemospindulinio gydymo grupėje – 36 mėn., kontrolinėje grupėje 27 mėn. ($p=0,005$). Trejų metų išgyvenamumas chemospindulinio gydymo grupėje – 50 proc., vien chirurginio gydymo grupėje – 41 proc. Adjuvantinio gydymo grupėje trečiojo laipsnio toksiškumas konstatuotas 41 proc., ketvirtojo – 32 proc. Chemospindulinio gydymo grupėje mirė 3 ligoniai (1 proc.). Statistiškai reikšmingi tyrimo duomenys paskatino JAV taikyti chemospindulinį gydymą, kaip standartinį adjuvantinį gydymą po rezekcinių skrandžio operacijų. Tačiau buvo iškeltas klausimas, kad chemospindulinio gydymo geresni rezultatai Intergroup 0116 studijoje gauti dėl nepakankamos limfadenektomijos apimties. Šio tyrimo metu tik 10 proc. atvejų atlikta D2 limfadenektomija, D1 – 36 proc. 54 proc. atlikta nepakankamai radikali limfadenektomija D0. Dauguma navikų abiejose grupėse buvo T3 ir T4, 85 proc. visų tiriamųjų rasta metastazių limfmazgiuose. Šie duomenys rodo, kad tiriamųjų grupės buvo didesnės rizikos nei kitų studijų tiriamieji. Pogrupių analizė parodė, kad adjuvantinis chemospindulinis gydymas buvo veiksmingas po D0 ir D1 rezekcijų, tačiau ne po D2 operacijų (21).

Palyginus Intergroup 0116 studiją ir Europoje atliktas studijas, nustatyta, kad nepakankamai radikalus chirurginis gydymas mažina išgyvenamumą. Europos studijų duomenimis, daugumai ligonių atlikta D1 ar D2 limfadenektomija lyginant tik chirurginį gydymą ir chirurginį gydymą su chemoterapija. JAV operuotiems ligoniams, neatlikus pilnos limfadenektomijos, laikotarpis be ligos atkryčio buvo trumpesnis ir blogesnis išgyvenamumas palyginus su Europos ligoniais, kuriems atlikta tinkama limfadenektomija. Ligonų išgyvenamumas JAV po chemospindulinio gydymo panašus kaip Europoje operuojantų ligonių be adjuvantinio gydymo (22, 23).

Mūsų tyrimo duomenimis, adjuvantinis chemospindulinis gydymas po radikalių skrandžio adenokarcinomos operacijų nepagerino išgyvenamumo, o ser-

gančiųjų IIIA stadija buvo netgi statistiškai reikšmingai trumpesnis palyginus su įprastine adjuvantine chemoterapija po radikalių skrandžio vėžio operacijų. Chemospindulinio gydymo grupės išgyvenamumas atitinka INT 0116 studijos chemospindulinio gydymo grupės rezultatus. Amerikiečių studijoje chemospindulinį gydymą gavusių ligonių išgyvenamumo mediana yra 35 mėn., mūsų tyrimo duomenimis – 37 mėn.

Mūsų tyrimo duomenimis, geresnį išgyvenamumą chemoterapijos grupėje galėjo lemti didesnis chemospindulinio gydymo toksiškumas palyginus su chemoterapijos grupe. III ir IV laipsnio toksiškumas šiose grupėse buvo atitinkamai – 44,4 ir 7,1 proc. Be to, chemospindulinis gydymas dažniau yra nebaigiamas. Chemospindulinio gydymo grupėje gydymas (paskutiniai chemoterapijos kursai) nebaigtas 27 proc. palyginus su chemoterapijos grupe – 11,4 proc. Šis skirtumas yra statistiškai reikšmingas ($p<0,05$). Mūsų tyrimo duomenimis, III ir IV laipsnio toksiškumas nustatytas 44,4 proc., palyginus su Intergroup 0116 studijos III ir IV grupių toksiškumu – 73 proc. Palyginus Intergroup 0116 studijoje chemospindulinio gydymo nebaigė 36 proc. ligonių. Šie duomenys rodo, kad, esant D2 limfadenektomijai ir taikant vien adjuvantinį chemospindulinį gydymą su 5-fluorouracilu, šis gydymas neturi esminės reikšmės išgyvenamumui. Tai atitinka Hundohl SA pateiktą Intergroup 0116 studijos duomenų interpretaciją (21).

Nepaisant adjuvantinio chemospindulinio gydymo ribotumo, jis turi akivaizdžią naudą vėlesnių stadijų navikams arba kai atlikta nepakankamai radikali operacija. Adjuvantinis chemospindulinis gydymas neturėtų būti absoliučiu standartu, tačiau rekomendacija tikslinga tam tikroms ligonių grupėms (24).

Norint pagrįsti adjuvantinio chemospindulinio gydymo skyrimą ir siekiant nustatyti jo įtaką išgyvenamumui, atliekami tyrimai taikant konformalų spindulinį gydymą ir įtraukiant naujus chemoterapinius preparatus. Atliekami II fazės tyrimai taikant pooperacinį chemospindulinį gydymą su naujais preparatais ir jų skyrimo būdais: cisplatina, epirubicinu, ilgalaikė 5-FU infuzija, paklitakseliu, Kapecitabinu rodo pakankamai gerą toleranciją ir panašų toksiškumą kaip ir INT 0116 studijoje (25–27).

Chemospindulinio gydymo reikšmė numatoma patikslinti vykdomoje CALGB 80101 studijoje, kurioje po radikalių operacijų ligoniams skiriamas chemospindulinis gydymas su 5-FU infuzija (kontrolinė grupė) arba pooperacinis chemospindulinis gydymas su 5-FU derinamas su chemoterapija ECF (eksperimentinė grupė) (28).

Akivaizdu, kad chemospindulinis gydymas ligo-

niams po radikalių skrandžio vėžio operacijų šiuo metu negali būti rekomenduojamas kaip standartas. Jo tikslingumas gydant skrandžio vėžį dar turi būti patikslintas.

Išvados

1. Atlikus radikalias skrandžio vėžio operacijas su

D2 limfadenektomija, pooperacinis chemospindulinis gydymas buvo toksiškesnis nei vien chemoterapija.

2. Chemospindulinis gydymas nepagerino radikaliai operuotų ligonių išgyvenamumo lyginant su įprastine chemoterapija, todėl galėtų būti rekomenduojamas tik lokaliai išplitusių navikų (neradikalių) operacijų atvejais.

Adjuvant therapy after curative resection with D2 lymphadenectomy for gastric cancer: results of a prospective clinical trial

Rytis Markelis, Žilvinas Endzinas, Mindaugas Kiudelis, Saulius Grižas, Juozas Pundzius, Žilvinas Saladžinskas, Elona Juozaitytė¹, Arturas Inčiūra¹, Darius Pranys², Almantas Maleckas

Department of Surgery, ¹Department of Oncology, ²Department of Pathological Anatomy, Kaunas University of Medicine, Lithuania

Key words: stomach cancer; curative resection; D2 lymphadenectomy; concomitant chemoradiation; chemotherapy.

Summary. Objective. Adjuvant chemoradiation for gastric cancer is used more frequently, but there is no general opinion about the effect of this treatment. *The aim of this study* was to compare adjuvant chemoradiation with adjuvant chemotherapy after radical operation for stomach cancer.

Material and methods. A total of 133 patients were included in this prospective study. Sixty-three patients after curative gastrectomy and D2 lymphadenectomy for gastric cancer were assigned to the chemoradiotherapy group and 70 to the chemotherapy group.

The groups were identical by age, sex, and cancer stages. Toxicity was evaluated by the WHO scale, and survival was evaluated by the Kaplan-Meier method.

Results. Grade III and IV toxicity was found more frequently in the chemoradiation group than in the chemotherapy group (44.4% and 7.1%, respectively; $P < 0.0001$). Treatment was not finished in 27% of patients in the chemoradiation group and 11.4% in the chemotherapy group ($P = 0.03$). Overall survival was better in the chemotherapy group as compared with the chemoradiation group ($P = 0.039$). Median survival for patients with stage III and IV cancer was 41 months in the chemotherapy group and 18 months in the chemoradiation group ($P = 0.085$). Survival of patients with stage IIIA cancer in the chemotherapy group was significantly better ($P = 0.005$).

Conclusions. Median survival is shorter in the adjuvant chemoradiation group after curative gastrectomy for gastric cancer as compared with the adjuvant chemotherapy group. Adjuvant chemoradiation is more toxic and should be recommended only for patients with advanced-stage cancer.

Correspondence to R. Markelis, Department of Surgery, Kaunas University of Medicine, Eivenių 2, 50009 Kaunas, Lithuania. E-mail: rytism@medi.lt

Literatūra

1. Terry MB, Gaudet MM, Gammon MD. The epidemiology of gastric cancer. *Semin Radiat Oncol* 2002;12(2):111-27.
2. Kurtinaitis J, Smalytė G. Skrandžio vėžių susirgusių asmenų išgyvenamumas Lietuvoje. 1998–2000 metų sergamumo duomenų įvertinimas (Survival of stomach cancer patients in Lithuania. Evaluation of cases diagnosed in 1998–2000.) *Visuomenės sveikata* 2005;4(31):67-71.
3. Hermans J, Bonenkamp JJ, Boon MC, Bunt AM, Ohyama S, Sasako M, et al. Adjuvant therapy after curative resection for gastric cancer: meta-analysis of randomized trials. *J Clin Oncol* 1993;11(8):1441-7.
4. Janunger KG, Hafstrom L, Nygren P, Glimelius B. A systematic overview of chemotherapy effects in gastric cancer. *Acta Oncol* 2001;40(2-3):309-26.
5. Earle CC, Maroun JA. Adjuvant chemotherapy after curative resection for gastric cancer in non-Asian patients: revisiting a meta-analysis of randomised trials. *Eur J Cancer* 1999;35(7):1059-64.
6. Janunger KG, Hafstrom L, Glimelius B. Chemotherapy in gastric cancer: a review and updated meta-analysis. *Eur J Surg* 2002;168(11):597-608.

7. Wagner AD, Grothe W, Haerting J, Kleber G, Grothey A, Fleig WE. Chemotherapy in advanced gastric cancer: a systematic review and meta-analysis based on aggregate data. *J Clin Oncol* 2006;24(18):2903-9.
8. Hejna M, Wohrer S, Schmidinger M, Raderer M. Postoperative chemotherapy for gastric cancer. *Oncologist* 2006;11(2):136-45.
9. Mc Neer G, Sunderland DA, Mc Innes G, Vandenberg HJ, Jr Lawrence W. A more thorough operation for gastric cancer; anatomical basis and description of technique. *Cancer* 1951;4(5):57-967.
10. Landry J, Tepper JE, Wood WC, Moulton EO, Koerner F, Sullinger J. Patterns of failure following curative resection of gastric carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990;19(6):1357-62.
11. Gunderson LL, Sosin H. Adenocarcinoma of the stomach: areas of failure in a re-operation series (second or symptomatic look) clinicopathologic correlation and implications for adjuvant therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1982;8:1-11.
12. Bleiberg H, Goffin JC, Dalesio O, Buyse M, Pector JC, Gignoux MM, et al. Adjuvant radiotherapy and chemotherapy in resectable gastric cancer. A randomized trial of the gastrointestinal tract cancer cooperative group of the EORTC. *Eur J Surg Oncol* 1989;15(6):535-43.
13. 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.
14. EORTC. Common toxicity criteria (CTC). Available from: URL: <http://www.eortc.be/Services/Doc/ctc/default.htm>
15. Gunderson LL, Sosin H. Gastric cancer – patterns of relapse after surgical resection. *Semin Radiat Oncol* 2002;12:150-61.
16. Sastre J, Garcia-Saenz JA, Diaz-Rubio E. Chemotherapy for gastric cancer. *World J Gastroenterol* 2006;12(2):204-13.
17. Allum WH, Hallissey MT, Ward LC, Hockey MS. A controlled, prospective, randomised trial of adjuvant chemotherapy or radiotherapy in resectable gastric cancer: interim report. *Br J Cancer* 1989;60:739-44.
18. Hallissey MT, Dunn JA, Ward LC, Allum WH. The second British Stomach Cancer Group trial of adjuvant radiotherapy or chemotherapy in resectable gastric cancer: five-year follow-up. *Lancet* 1994;343:1309-12.
19. Zhang ZX, Gu XZ, Yin WB, Huang GJ, Zhang DW, Zhang RG. Randomized clinical trial on the combination of reoperative irradiation and surgery in the treatment of adenocarcinoma of gastric cardia (AGC) – report on 370 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;42:929-34.
20. Moertel CG, Childs DS, O'Fallon JR, Holbrook MA, Schutt AJ, Reitemeier RJ. Combined 5-fluorouracil and radiation therapy as a surgical adjuvant for poor prognosis gastric carcinoma. *J Clin Oncol* 1984;2(11):1249-54.
21. Hundohl SA, McDonald JS, Benedetti J. Surgical treatment variation in a prospective, randomized trial of chemoradiotherapy in gastric cancer: effect of undertreatment. *Ann Surg Oncol* 2002;9:278-86.
22. Bajetta E, Buzzoni R, Mariani L. Adjuvant chemotherapy in gastric cancer: 5-year results of a randomised study by the Italian Trials in Medical Oncology (ITMO) Group. *Ann Oncol* 2002;13:299-307.
23. Bouché O, Ychou M, Burtin P, Bedenne L, Ducreux M, Lebreton G, et al. Adjuvant chemotherapy with 5-fluorouracil and cisplatin compared with surgery alone for gastric cancer: 7-year results of the FFCD randomized phase III trial (8801). *Ann Oncol* 2005;16:1488-97.
24. Van Laethem JL, Demols A. Adjuvant therapy in gastric and cardia cancer: should we irradiate? *Current Opinion in Oncology* 2006;18:381-5.
25. Kwan HC, Kim MC, Oh SY. Postoperative adjuvant 5-fluorouracil, cisplatin (FP) before and after chemoradiation with capecitabine versus FP alone in completely resected, locally advanced gastric cancer (abstract). *J Clin Oncol* 2005;23:4146.
26. Schwartz GK, Winter K, Minsky B. A randomized phase II trial comparing two paclitaxel (P)–cisplatin (C) containing chemoradiation regimens as adjuvant therapy in resected gastric cancer (RTOG Intergroup #0114) (abstract). *J Clin Oncol* 2005;23:4020.
27. Kollmannsberger C, Budach W, Stahl M. Adjuvant chemoradiation using 5-fluorouracil/folinic acid/cisplatin with or without paclitaxel and radiation in patients with completely resected high-risk gastric cancer: two cooperative phase II studies of the AIO/ARO/ACO. *Ann Oncol* 2005;16:1326-33.
28. CALGB-80101. Phase III randomized study of adjuvant chemoradiation after resection in patients with gastric or gastroesophageal adenocarcinoma. National Cancer Institute. NCT00052910. Available from: URL: <http://clinicaltrials.gov/ct/show/NCT00052910?order=1>

Straipsnis gautas 2009 05 05, priimtas 2009 06 05

Received 5 May 2009, accepted 5 June 2009