

## " RAK ŻOŁĄDKA - CZY MOŻEMY POPRAWIĆ ROKOWANIE PACJENTÓW ?"

*" Idealnej terapii nikt jeszcze nie wymyślił. Większość z nas uważa, że nie będzie ona wymagać toksycznej chemii, toteż popieramy badania podstawowe służące poznaniu podstaw biologii nowotworów. Na razie jednak [.....] musimy jak najlepiej wykorzystać to co mamy."*

Artykuł dotyczy wczesnego wykrycia i leczenia raka żołądka. Autorem jest dr. Marek Gelej, który pracuje w Opolskim Centrum Onkologii na Oddziale Onkologii Klinicznej i zajmuje się leczeniem nowotworów przewodu pokarmowego. Artykuł stanowi uproszczony przewodnik i wskazuje podstawowe zasady postępowania w przypadku diagnostyki i leczenia tego nowotworu

Bruce A. Chabner

Director of Clinical Research, Massachusetts General Hospital Cancer Center

Szanowni koleżanki i koledzy zachęcam do przeczytania kolejnego artykułu dotyczącego wczesnego wykrycia i leczenia raka żołądka. Autorem jest dr. Marek Gelej, który pracuje w Opolskim Centrum Onkologii na Oddziale Onkologii Klinicznej i zajmuje się leczeniem nowotworów przewodu pokarmowego. Artykuł stanowi uproszczony przewodnik i wskazuje podstawowe zasady postępowania w przypadku diagnostyki i leczenia tego nowotworu. Kładzie nacisk na konieczność wiodyscyplinarnej decyzji na każdym etapie procesu terapeutycznego, a szczególnie przed jego rozpoczęciem.

W województwie opolskim w 2013 roku rozpoznano raka żołądka u 152 osób. Dominowały zachorowania powyżej 60 roku życia, ale u 6 osób chorobę rozpoznano do 49 roku życia a u 25 pomiędzy 50 a 59 rokiem życia. W Opolskim Centrum Onkologii konsultowanych było 90 osób. W ich przypadku było możliwe dokładne określenie zaawansowania choroby. Radykalne leczenie operacyjne było zastosowane u 37 pacjentów. W grupie pacjentów radykalnie operowanych u 10 nie stwierdzono przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych (zaawansowanie miejscowe), ale u 27 rozpoznano przerzuty w jednym lub większej ilości węzłów chłonnych (zaawansowanie regionalne) co znacznie pogarsza rokowanie. Niestety u 53 pacjentów rozpoznano chorobę miejscowo zaawansowaną bez możliwości radykalnego leczenia chirurgicznego lub w IV stopniu zaawansowania z obecnością przerzutów odległych (59%). W tej grupie paliatywną chemioterapię zastosowano jedynie u 9 pacjentów, ponieważ u pozostałych stan ogólny i choroby towarzyszące nie pozwalały na bezpieczne leczenie paliatywne.

Powyższe liczby wskazują na znaczne zaawansowanie raka żołądka w chwili diagnozy co wiąże się ze złym rokowaniem. W leczeniu odgrywają rolę wszystkie główne metody postępowania onkologicznego: chirurgiczne, systemowe, radioterapia, leczenie celowane biologicznie. Niektóre z nich mogą być stosowane tylko w określonej linii. Coraz więcej danych wskazuje, że u znacznej części pacjentów leczenie należy rozpocząć od chemioterapii a dopiero w kolejnym etapie przeprowadzić leczenie operacyjne. W przypadku paliatywnego leczenia celowanego w oparciu o transtuzumab / Herceptyna/ leczenie to jest możliwe tylko w pierwszej linii. Jeżeli pacjent otrzyma chemioterapię poza wyspecjalizowanym ośrodkiem onkologicznym,

który nie posiada dostępu do leczenia w ramach programów lekowych to w kolejnym rzucie leczenia nie ma możliwości zastosowania tego leku.

Nasuwa się pytanie: czy jesteśmy w stanie zmienić rokowanie w tym nowotworze ?

Cyfry są nieubłagane i pokazują, że nadal jest to nowotwór źle rokujący, jednak w atrykule przeczytacie państwo o możliwej poprawie przeżyć nawet do 15% w wybranej podgrupie pacjentów w przypadku odpowiedniego leczenia skojarzonego. W przypadku pytań odnośnie postępowania u pacjentów z rozpoznany rakiem żołądka lub innymi nowotworami zachęcam Państwa do kontaktu telefonicznego albo drogą elektroniczną. Postaramy się odpowiedzieć na pytania i pomóc w leczeniu pacjentów.

Dr n. med. Marek Szwiec  
Oddział Onkologii Klinicznej Opolskiego Centrum Onkologii  
Przewodniczący Opolskiego Oddziału PTO w Opolu  
t - 774416090 ; e.mail: szwiec72@gmail.com

Rak żołądka pozostaje znaczącym problemem medycznym w Polsce i na świecie. W krajach europejskich co roku odnotowujemy ok. 140 tysięcy zachorowań i ok. 107 tysięcy zgonów. Stawia go to na szóstym miejscu pod względem zachorowalności i na 4 miejscu pod względem umieralności na nowotwory. W Polsce w 2011r. odnotowano 5350 zachorowań - liczba zgonów niestety dorównała tej liczbie. Obserwujemy obecnie trend spadkowy zachorowalności na raka żołądka, przy jednoczesnym wzroście występowania raków połączenia przełykowo-żołądkowego i raków wpustu. Epidemiologia nowotworów żołądka różni się znacząco w zależności od położenia geograficznego, największą liczbę przypadków obserwuje się w na obszarze Wschodniej Azji, Południowej Ameryki i krajów Europy Wschodniej.

Rokowanie w tej chorobie jest złe, co wynika z biologii nowotworu, opóźnionego rozpoznawania i w konsekwencji podejmowania leczenia w momencie znacznego zaawansowania. **Podjęcie terapii na etapie wczesnego raka żołądka, definiowanego jako ograniczony do błony śluzowej i podśluzowej, wiąże się z 90% szansą wyleczenia.** Niestety, w Polsce na tym etapie udaje się zdiagnozować tylko ok. 5-8% przypadków. Większe zaawansowanie procesu nowotworowego, np. stwierdzenie nacieczenia tkanki tłuszczowej okołożołądkowej lub przerzutu do choćby jednego węzła chłonnego, obniża szansę wyleczenia metodami chirurgicznymi do ok. 35%. W większości przypadków, chorobę wykrywa się na zaawansowanym etapie – u około 50% chorych w chwili rozpoznania nie można przeprowadzić już radykalnej resekcji. Odsetek przeżyć 5-letnich we wszystkich stopniach zaawansowania wynosi średnio 10-25%.

Powstanie raka żołądka jest wynikiem łącznego działania czynników genetycznych i środowiskowych, przy czym czynniki zewnętrzne są dużo istotniejsze od wrodzonych. Tylko 8-10% raków występuje rodzinnie. W około 1–3% przypadków stwierdza się dziedziczną postać nowotworu – rodzinny rak żołądka o charakterze rozlanym, dziedziczony jest autosomalnie dominująco i związany z mutacją genu kodującego białko E–kadherynę. Częstsze występowanie raka żołądka można zaobserwować w innych zespołach genetycznych tj: mutacji w obrębie genu TP53 (zespół Li–Fraumeni) i genu BRCA2, zespole

Lyncha (HNPCC - hereditary nonpolyposis colon cancer), zespole polipowatości przewodu pokarmowego (polipowatość rodzinna, zespół Peutza–Jeghersa), jak również u osób z grupą krwi A.

Ważnym elementem, zwiększającym ryzyko zachorowania na raka żołądka jest dieta. Jego rozwojowi sprzyja wysokie spożycie soli i pokarmów konserwowanych solą np. wędzonych ryb, peklowanych warzyw i mięsa. Ich spożywanie powoduje uszkodzenie błony śluzowej żołądka, ułatwiając działanie kancerogenów oraz infekcję *Helicobacter pylori* (HP). To właśnie w zmianie sposobu przechowywania żywności – czyli zastąpieniu solenia i wędzenia chłodzeniem i zamrażaniem upatruje się jednej z przyczyn spadku zachorowalności na raka żołądka. Ryzyko zachorowania znacząco zwiększa spożywanie przetworzonego mięsa. Odpowiedzialne są za to stosowane jako środki konserwujące azotany, które reagując z florą bakteryjną ulegają przekształceniu w rakotwórcze nitrozoaminy. Również przy termicznej obróbce mięsa dochodzi do powstawania kancerogennych węglowodorów aromatycznych. **Dowody płynące z badań epidemiologicznych spowodowały, że w 2015r. Światowa Organizacja Zdrowia (WHO) i Międzynarodowa Agencja Do Badań Nad Rakiem (IARC), potwierdziły że spożywanie powyżej 30g. przetworzonych produktów mięsnych dziennie zwiększa ryzyko rozwoju nowotworu żołądka.** Przetworzone pokarmy tj. parówki, wędliny, bekon, peklowana wołowina, smażone, peklowane lub fermentowane potrawy zostały zaklasyfikowane do grupy I kancerogenów obok azbestu, papierosów i alkoholu. Około 20% raków żołądka związana jest z paleniem tytoniu i alkoholem. Znanym czynnikiem ryzyka jest również nadwaga (BMI>25) –wzrasta ono proporcjonalnie do stopnia otyłości. Kolejnym, dobrze udowodnionym kancerogenem, zaliczanym go I grupy wg WHO jest infekcja *Helicobacter pylori*. Zakażenie może prowadzić do zanikowego zapalenia błony śluzowej, a następnie metaplastji jelitowej i w konsekwencji do rozwoju raka żołądka o typie jelitowym. Infekcja HP zwiększa aż 6 krotnie ryzyko rozwoju tego nowotworu. W Polsce zakażenie HP dotyczy ok 80% dorosłych i 30% dzieci. Rozwój raka żołądka zależy od typu bakterii, genotypu gospodarza i czynników środowiskowych. W Europie nie zaleca się powszechnego testowania populacji i leczenia osób z infekcją. Nie ma dowodów, by wykrywanie i leczenie osób zakażonych zmniejszyło zachorowanie na raka żołądka, aczkolwiek trwają badania które w przyszłości wyjaśnią to zagadnienie. Wskazania do leczenia infekcji HP obejmują pacjentów z zanikowym zapaleniem, metaplastją jelitową bądź dysplastją błony śluzowej żołądka, krewnych I° chorych na raka i osoby po usunięciu wrzodu żołądka. Stan po resekcji żołądka z przyczyn nienowotworowych zwiększa 2-6 ryzyko zachorowania, szczególnie wiele lat (powyżej 15) po operacji. Co ciekawe, ryzyko to zależy od przeprowadzonego zabiegu i jest wyższe w przypadku wykonania gastrojejunostomii (Bilroth II) niż gastroduodenostomii (Bilroth I). U około 25% chorych na raka żołądka występuje choroba wrzodowa. Owrzodzenie żołądka nie jest jednak stanem przedrakowym, a zwiększone ryzyko związane jest z infekcją HP. Wygojony wrzód żołądka nie wymaga nadzwyczajnego nadzoru. Obok infekcji HP, około 5-10% raków może być związana z zakażeniem wirusem Epsteina-Barr (EBV). Ten typ raka żołądka ma swoją odrębną biologię, cechuje się dobrym rokowaniem i rzadziej przerzutuje do węzłów chłonnych. Do innych czynników ryzyka zaliczamy choroba Menetriera (ryzyko 10%), przełyk Barretta i refluks żółciowy.

Badania porównawcze pokazują że dieta bogata w warzywa i owoce ma działanie protekcyjne, może obniżyć od 30 do 40% ryzyko rozwoju raka żołądka. Największe znaczenie wydają się mieć owoce cytrusowe i witamina C, które mogą zmniejszać tworzenie się kancerogennych nitrozoamin w żołądku. Istnieją dane wskazujące, iż ryzyko zachorowania może ograniczyć również dieta bogatoresztkowa.

Skryning raka żołądka jest rutynowy w krajach o dużej częstości zachorowania, takich jak Japonia czy Korea. Badanie przesiewowe w kierunku tego nowotworu w Japonii zalecane są u osób powyżej 40 roku życia. Stosuje się: badanie dwukontrastowe z solami baru, z fluorografią, lub nowe badanie dwukontrastowe z solami baru z radiografią cyfrową oraz endoskopię górnego odcinka przewodu pokarmowego (w celu wykrycia nieprawidłowości). **Badania przesiewowe według modelu japońskiego nie mają zastosowania w warunkach polskich ze względu na niekorzystny stosunek korzyści i kosztów.** Na obszarach o niższej zachorowalności, takich jak Polska, należy objąć kontrolą endoskopową chorych z grupy tzw. wysokiego ryzyka. Dotyczy to osób z obecnością zmian przednowotworowych (metaplasja jelitowa, zanikowe zapalenie żołądka, dysplazja) i z dziedzicznymi zespołami (zespół Lyncha, Peutza-Jeghersa, FAP, Juvenile polyposis syndrome). Trwają badania nad wykorzystaniem w skryningu metod serologicznych. Użytecznym markerem, do zidentyfikowania grupy ryzyka może być niskie stężenie pepsynogenu, towarzyszące zapaleniu zanikowemu błony śluzowej żołądka. Z drugiej jednak strony nie wykazuje on wystarczającej czułości dla odróżnienia zwykłego zapalenia od zanikowego. Badana jest możliwość wykrycia tego nowotworu na podstawie pomiarów z krwi obwodowej specyficznych dla raka żołądka microRNA.

Objawy kliniczne raka żołądka są niecharakterystyczne i mogą przypominać objawy innych pospolitych schorzeń żołądka takich jak nieżyt czy choroba wrzodowa. Objawy te bywają bagatelizowane przez chorych i lekarzy, co wpływa na ciągle zbyt późne rozpoznawanie raka żołądka w Polsce. Zdiagnozowanie tej choroby może stanowić duży problem dla lekarza rodzinnego. Według danych brytyjskich praktykujący na pełnym etacie lekarz rodzinny jest w stanie rozpoznać jeden przypadek raz na 3 do 5 lat. Co prawda rzadko zdarzają się przypadki chorych bezobjawowych ale symptomatologia jest bardzo różnorodna. Najczęstszymi objawami raka żołądka, które towarzyszą jego diagnozie, są spadek masy ciała i utrzymujący się ból brzucha. Ból zwykle zlokalizowany jest w nadbrzuszu, początkowo bywa łagodny, silniejsze bóle brzucha związane są z większym zaawansowaniem choroby. Najbardziej niepokojącym pojedynczym objawem, który powinien skłaniać do szybkiej diagnostyki jest dysfagia. Najczęstszym objawem stwierdzanym w badaniu fizykalnym lekarskim jest obecność wyczuwalnego guza w jamie brzusznej, co niestety związane jest z zaawansowaną chorobą. Do innych późnych objawów choroby należą: badalne przerzutowe węzły chłonne w nadobojczu (węzeł Virchowa), wodobrzusze związane z rozsiewem do otrzewnej, żółtaczką czy niewydolność wątroby.

Poza wspomnianym już wcześniej wyczuwalnym guzem w nadbrzuszu i dysfagią brak jest innych pojedynczych objawów, mogących wskazywać na występowanie tej choroby. Krwiste wymioty lub smoliste stolce występują w mniej niż w 20% przypadków. Dodatnia wartość predykcyjna krwistych wymiotów wynosi nieco ponad 2%, niedokrwistości 1% zaś bólu brzucha mniej niż 0,5%. Pewne konfiguracje

symptomów mogą jednak znacząco zwiększać ryzyko wystąpienia raka żołądka i tak np. krwiste wymioty, utrata masy ciała i ból brzucha zwiększa to ryzyko do 20%.

W Polsce od niedawna mamy możliwość szybkiej nielimitowanej diagnostyki onkologicznej. Jednakże lekarz rodzinny wystawiający tzw. zieloną kartę musi wykazać się odpowiednią skutecznością. Minimalny wskaźnik wykrycia nowotworów wyznaczony przez ustawodawcę wynosi 1/15 wystawionych kart, a np. gastroscopia u osób po 40 roku życia zgłaszających nieustępujące objawy dyspeptyczne ujawnia nowotwór złośliwy u co 50 chorego. Upraszczając, lekarz rodzinny musi wykazać się ok. 6% skutecznością. Jest to bardzo wysoko postawiony próg, porównując go np. z wytycznymi Brytyjskiego Instytutu Zdrowia (NICE), które ustaliły kosztowo-efektywny próg dla konkretnych objawów skłaniających do szybkiej diagnostyki na wysokości 3%. Jednocześnie wraz z wprowadzeniem zielonej karty nie zostały ustalone konkretne wytyczne do jej wystawienia. Może to powodować, że będą one wystawiane dopiero przy obecności jednoznacznych i co się z tym wiąże, późnych objawów zaawansowanej choroby. Niestety, w przypadku zaawansowanej choroby szybka diagnostyka i rozpoczęcie terapii dają małą szansę na poprawę wyników leczenia. Na szczęście według ostatnich doniesień prasowych NFZ planuje wycofać się z wymagań stawianych lekarzom POZ.

Cały wysiłek diagnostyczny powinien być skierowany przede wszystkim na wykrycie stanów przedrakowych bądź nowotworu na wczesnym etapie. Dlatego też niezwykle istotna jest wiedza jakie objawy powinny nas skłonić do szybkiej diagnostyki endoskopowej górnego odcinka przewodu pokarmowego (GOPP). W 2015r. uaktualnione zostały wytyczne NICE dla lekarzy rodzinnych dotyczące wczesnego wykrywania raka. Według tych zaleceń **wskazaniem do szybkiej diagnostyki w kierunku nowotworu żołądka jest zawsze: wyczuwalny guz w nadbrzuszu oraz dysfagia (predykcja wartość objawów wynosi 5,5%)**. Szybkiej diagnostyce endoskopowej powinny być także poddane osoby **po 55 rż z utratą masy ciała i jednym dodatkowym objawem (ból brzucha, refluks, dyspepsja)**. Wskazania do planowej diagnostyki endoskopowej przedstawione są w tabeli nr 1. Kolejnym istotnym elementem, mogącym poprawić wczesne wykrycie raka żołądka, jest odpowiednie leczenie i nadzór nad osobami, u których wykonano z różnych przyczyn badanie gastroscopowe z pobraniem wycinków do badania histopatologicznego (h-p) i postawiono rozpoznanie metaplastji jelitowej, zanikowego zapalenia błony śluzowej żołądka lub też dysplazji. **W 2012r. ustalone zostały wspólne europejskie wytyczne gastroenterologów i patologów dotyczące postępowania ze zmianami przednowotworowymi**. Niezwykle istotne jest określenie zasięgu zmian poprzez odpowiednie pobranie wycinków do badania h-p i ocena przez doświadczonego patologa w celu dokładnego sprecyzowania rozpoznania. Umożliwia to przyjęcie właściwej strategii postępowania i ustalenie odpowiedniego schematu badań kontrolnych.

Metodą z wyboru w rozpoznawaniu raka żołądka jest badanie endoskopowe. Pozwala na wykrycie wczesnego raka, różnicowanie ze zmianami przedrakowymi i innymi nienowotworowymi schorzeniami żołądka. Daje możliwość pobrania wycinków do badania histopatologicznego oraz wymazu cytologicznego. Z uwagi na trudności w rozróżnieniu raka od owrzodzenia, przy weryfikowaniu występującego wrzodu, zaleca się pobranie 6-8 wycinków z krawędzi i dna owrzodzenia. Taka liczba próbek zapewnia 98% czułość wykrycia zmian nowotworowych. Po rozpoznaniu raka, wymagane jest przeprowadzenie odpowiedniej

diagnostyki pozwalającej na ocenę zaawansowania choroby. Podstawowymi badaniami wykorzystywanymi do tego jest gastroskopia, badanie tomografii komputerowej (TK), endoskopowa ultrasonografia (EUS), a czasami również laparoscopia zwiadowcza. Badania te mają za zadanie odpowiedzieć na pytanie czy mamy do czynienia z rakiem wczesnym i czy możliwe jest podjęcie leczenia operacyjnego.

**Podstawą leczenia raka żołądka jest chirurgia, a powodzenia i rokowanie chorego może zależeć od doświadczenia ośrodka przeprowadzającego to leczenie.** Ustalono, iż ośrodek zajmujący się terapią tego nowotworu, powinien przeprowadzać powyżej 20 zabiegów rocznie. Operacje przeprowadzane w ośrodkach referencyjnych wiążą się z mniejszym ryzykiem powikłań, w tym wczesnych zgonów pooperacyjnych. Niektóre dane literaturowe wskazują także na poprawę przeżycia tych pacjentów. Przykładem są tutaj ośrodki japońskie, wykonujące kilkaset zabiegów rocznie, w których wyniki leczenia są o 20-30% lepsze niż w ośrodkach europejskich. Aby leczenie raka żołądka było optymalne, potrzebny jest doświadczony multidyscyplinarny zespół, który na wstępie zaplanuje pełną strategię postępowania.

W leczeniu radykalnym raka żołądka w ostatnich latach doszło to znaczących zmian. **Poza wczesnym rakiem żołądka sama operacja nie jest wystarczającym postępowaniem, nie ma jednak ustalonego złotego standardu leczenia.** Możliwe jest zastosowanie chemioterapii okołoperacyjnej, chemio lub chemioradioterapii pooperacyjnej. W Japonii powszechnie stosowane jest uzupełniające leczenie systemowe. W Ameryce nadal dominuje radiochemioterapia, natomiast w Europie od niedawna przyjętym nowym standardem jest chemioterapia okołoperacyjna. Stosowanie radiochemioterapii pooperacyjnej, wprowadzone w latach 80, miało na celu przede wszystkim zmniejszenie ryzyka wznowy miejscowej i ewentualne poprawienie „niedoskonałości” chirurgii. Obecnie technika operacyjna uległa znaczącej poprawie, do standardu weszło usuwanie węzłów chłonnych w szerokim zakresie (limfadenektomia D2), co w przypadku prawidłowo wykonanego leczenia chirurgicznego, stawia pod znakiem zapytania konieczność stosowania uzupełniającej radiochemioterapii. Aktualnie trwają badania, mające wykazać miejsce radioterapii w leczeniu tego nowotworu. Chemioterapia zastosowana po operacji wykazała skuteczność u pacjentów rasy azjatyckiej, wyniki u pacjentów rasy kaukaskiej nie są przekonujące. Metaanalizy randomizowanych badań pokazują, że jej zastosowanie wiąże się z 7% poprawą przeżycia chorych. **Niemniej jednak zarówno chemioradioterapia pooperacyjna, jak i sama chemioterapia podana po operacji wiążą się ze znaczną toksycznością - wielu pacjentów nie jest w stanie ukończyć leczenia, a około 50% nie kwalifikuje się do leczenia uzupełniającego z uwagi na stan ogólny, progresję choroby czy powikłania pooperacyjne.** Podczas poszukiwania nowej strategii zwrócono uwagę, że zastosowanie chemioterapii przedoperacyjnej jest o wiele łatwiejsze do przeprowadzenia i lepiej tolerowane przez pacjenta. Dodatkowo wyniki płynące z randomizowanych badań klinicznych wskazały na poprawę przeżycia chorych na raka żołądka prawie o 15%. Często takie postępowanie umożliwia wdrożenie chirurgii w chorobie pierwotnie nieresekcyjnej. Leczenie systemowe przed zabiegiem nie zwiększa ryzyka powikłań pooperacyjnych czy zgonów toksycznych. **Chemioterapia okołoperacyjna jest obecnie preferowaną opcją według zaleceń Europejskiego Towarzystwa Onkologów Klinicznych (ESMO). Stosuje się 2 lub**

**3 cykle leczenia przed zabiegiem i 3 lub 4 cykle po zabiegu.** Wykorzystuje się schematy 2 lub 3 lekowe zawierające cisplatynę, 5 fluorouracyl z ewentualnym dodatkiem antracyklin. Szczególnie obiecujące wydają się być zastosowanie chemioterapii trójlekowej z dodatkiem docetakselu. Wstępne wyniki badania klinicznego z tym schematem terapii w leczeniu okołozabiegowym przedstawiono w 2015r. Okazało się, że po zastosowaniu tej chemioterapii, u 15% chorych po operacji nie stwierdzono w ogóle żywych komórek nowotworowych – osiągnięto całkowitą remisję histopatologiczną. Przedstawienie odległych wyników tego badania spodziewane jest na przełomie 2016/17 r. Radiochemioterapia ma nadal zastosowanie w przypadku, kiedy chory nie otrzymał leczenia przed zabiegiem, a operacja nie została przeprowadzana optymalnie, co wiąże się ze zwiększonym ryzykiem wznowy miejscowej. W przypadku wykonania należytego zabiegu i nie przeprowadzenia leczenia okołoperacyjnego, stosowana jest chemioterapia uzupełniająca, aczkolwiek wyniki takiego postępowania cechują się najmniejszym wpływem na poprawę rokowania

W przypadku choroby w stadium nieoperacyjnym, ze stwierdzonymi przerzutami, stosujemy paliatywną chemioterapię. Do niedawna takie postępowanie pozwalało wydłużyć przeżycie chorych do 7-9 miesięcy. Wprowadzenie nowych leków i zastosowanie chemioterapii drugiej linii pozwoliło wydłużyć ten czas do około 11 miesięcy. Natomiast zastosowanie leków celowanych daje szansę na przeżycie nawet powyżej roku. Jak dotąd nie udało się ustalić optymalnego schematu leczenia. Stosowana w raku żołądka chemioterapia najczęściej oparta jest na dwóch lekach: cisplatynie i pochodnych 5 fluorouracylu. Podanie cisplatyny wymaga intensywnego nawadniania dożylnego pacjenta z uwagi na jej neurotoksyczność, dużą ostrożność należy zachować również u pacjentów z obciążeniami kardiologicznymi. Podawanie tego leku wiąże się z ponad 90% ryzykiem wystąpienia nudności lub wymiotów. Na szczęście obecnie postępowanie profilaktyczne pozwala na dobrą kontrolę tych objawów nawet w 70-80%. Do profilaktycznie stosowanych leków p/wymiotnych należą kortykosteroidy (Dexametazon stosowany w dniach 1-4 po chemioterapii) i antagoniści 5HT<sub>3</sub> (ondansetron). Od niedawna dysponujemy nową grupą leków p/wymiotnych a mianowicie antagonistami receptora NK1. Ich przedstawiciel Aprepitant jest to lek doustny stosowany przez pierwsze 3 dni po chemioterapii. Cisplatyna może zostać zastąpiona przez Oxaliplatinę, która nie wymaga stosowania dodatkowego nawodnienia, ma mniejsze działanie emetogenne i jest lepiej tolerowana zwłaszcza u osób starszych. Kolejny stosowany cytostatyk, fluorouracyl wymaga podawania we wlewach trwających zazwyczaj 120 godzin, co wiąże się z koniecznością założenia portu naczyniowego bądź wkłucia centralnego i długą hospitalizacją pacjenta. Lek ten może być z powodzeniem zastąpiony swoją doustną pochodną kapecytabiną. U pacjentów bez problemów z połykaniem jest to postępowanie preferowane. Leczenie kapecytabiną może być prowadzone u pacjentów po gastrektomii, ponieważ lek ten wchłania się w jelicie cienkim i usunięcie żołądka nie ma wpływu na jego biodostępność. Najczęstszymi jego działaniami niepożądanymi są biegunki i zmiany skórne o charakterze zespołu dłoniowo-podeszwowego, objawiającego się suchością, pękaniem, zaczerwienieniem lub obrzękiem dłoni i stóp. Jeżeli towarzyszący zmianom ból powoduje upośledzenie wykonywania codziennych czynności, należy czasowo przerwać leczenie. Kolejną opcją jest stosowanie leczenia trójlekowego z dodatkiem antracyklin lub docetakselu. Postępowanie to wiąże się z większym odsetkiem odpowiedzi ale również ze znacznie większą toksycznością. Szczególnie dotyczy to docetakselu, którego dodanie może wiązać się z dużym ryzykiem mielotoksyczności i gorączki

neutropeniczej. Takie schematy mają zastosowanie przede wszystkim w przypadku choroby nieoperacyjnej, ale miejscowo zaawansowanej, kiedy uzyskanie odpowiedzi może pozwolić na wykonanie radykalnej operacji chirurgicznej.

**W 2010r. zarejestrowany został pierwszy lek celowany w leczeniu zaawansowanego raka żołądka - trastuzumab. Jest to przeciwciało monoklonalne, którego celem jest receptor Her2.** Wykazuje on skuteczność u osób z nadekspresją tego receptora. **Obecnie standardem powinno być wykonanie badania immunohistochemicznego, oceniającego status receptora HER2, przed rozpoczęciem chemioterapii.** W populacji polskiej jego nadekspresję wykazuje ok 10% chorych. W ich przypadku dołączenie transtuzumabu do klasycznej chemioterapii wiązało się z wydłużeniem przeżycia do ponad 17 miesięcy. Lek ten jest dostępny w Polsce i refundowany przez Narodowy Fundusz Zdrowia (NFZ) w ramach programu terapeutycznego. Trastuzumab jest lekiem dobrze tolerowanym, ale może powodować upośledzenie frakcji wyrzutowej lewej komory serca i wymaga ścisłego monitorowania wydolności mięśnia sercowego.

Innym lekiem biologicznym o działaniu antyangiogennym jest przeciwciało monoklonalne ramucirumab. Zastawiany z paclitakselem w II linii leczenia powoduje podwojenie odsetka odpowiedzi i wydłużenie przeżycia pacjentów do prawie 10 miesięcy. Niestety lek ten obecnie nie jest refundowany przez NFZ. W przypadku niepowodzenia chemioterapii I linii możliwe jest zastosowanie innych cytostatyków jak irinotecan, docetaksel czy paclitaksel. Wiąże się to z wydłużeniem przeżycia chorych o około 2 miesiące.

**Aby poprawić wyniki leczenia tego nowotworu potrzebny jest wysiłek całego środowiska medycznego.** Zadaniem lekarzy rodzinnych jest podstawowy skrining w kierunku alarmowych objawów i wyselekcjonowanie pacjentów wymagających szybkiej bądź planowej diagnostyki endoskopowej. Specjalista-diagnosta musi zachować ciągłą czujność endoskopową pozwalającą wychwycić wszystkie nieprawidłowości. Jego zadaniem jest także objęcie odpowiednim nadzorem pacjentów z czynnikami ryzyka i osób u których zostały wykryte stany przedrakowe. Ważnym elementem jest należyta diagnostyka histopatologiczna, która wymaga szczególnej współpracy między gastroenterologiem i patomorfologiem, zwłaszcza w ocenie zmian wczesnych. Po rozpoznaniu raka żołądka pacjent powinien zaś trafić do ośrodka, który ma doświadczenie w leczeniu takich chorych i gdzie postępowanie zostanie ustalone przez zespół wielodyscyplinarny. Tylko takie podejście daje szansę na najlepsze wyniki w tym całym czasie źle rokującym nowotworze.

Lek. med. Marek Gelej

Oddział Onkologii Klinicznej Opolskiego Centrum Onkologii

V-ce Przewodniczący Opolskiego Oddziału PTO w Opolu

t - 774416090 ; e.mail: mgelej@gmail.com

**Piśmiennictwo:**



Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych. Tom 1. Red.

Krzakowski M., Gdańsk 2013. Wyd. Viamedica

Waddell, T., Verheij, M., Allum, W. i wsp. Gastric cancer: ESMO-ESSO-ESTRO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2013; 24 Suppl 6: 57-63

Lutz, M., Zalberg J., Ducreux, M. i wsp. 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. *European journal of cancer*. 2012; 48: 2941–2953

Dinis-Ribeiro, M., Areia, M., de Vries, A. C. i wsp. Management of precancerous conditions and lesions in the stomach (MAPS): guideline from the European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE), European Helicobacter Study Group (EHSO), European Society of Pathology (ESP), and the Sociedade Portuguesa de Endoscopia Digestiva (SPED). *Endoscopy*. 2012; 44(01): 74-94

Polkowski W., Łacko A., Guzel Z. i wsp. Diagnostyka i leczenie raka żołądka. W: Piotr Rutkowski, Piotr J. Wysocki. Postępowanie wielospecjalistyczne w wybranych nowotworach w świetle polskich zaleceń diagnostyczno-terapeutycznych. *Via Medica*. 2015: 15-22

NICE guidelines. Referral guidelines for suspected cancer. (NG12) Published date: June 2015 (<https://www.nice.org.uk/guidance/ng12>)

Jaworski, R., Bollschweiler, E., Holscher, A. i wsp. Prognostic relevance of demographics and surgical practice for patients with gastric cancer in two centers: in Poland versus Germany. *Gastric Cancer*. 2011; 14(3), 234–241

#### Tabela nr

11111

#### **Wskazania do wykonania badania endoskopowego górnego odcinka przewodu pokarmowego:**

Zaplanuj gastroscopię u pacjenta u którego wystąpiły krwiste wymioty, niezależnie od jego wieku.

Zaplanuj gastroscopię u pacjenta powyżej 55rż w przypadku wystąpienia jednego z wymienionych objawów:

oporna na leczenie dyspepsja

ból nadbrzusza i niedokrwistość

podwyższony poziom płytek i dodatkowo jeden z objawów

nudności

wymioty

utrata masy ciała

refluks

dyspepsja

ból nadbrzusza

nudności lub wymioty i dodatkowo jeden z objawów

utrata masy ciała

refluks

dyspepsja

ból nadbrzusza