
Czynniki prognostyczne i predykcyjne w leczeniu chorych z miejscowo zaawansowanym rakiem żołądka i połączenia przełykowo-żołądkowego

Słowa kluczowe: rak żołądka, rak połączenia żołądkowo-przełykowego, czynniki predykcyjne, czynniki prognostyczne, HIPEC, lavage, FLOT, biomarkery, interleukina-6 (IL-6), krążące komórki nowotworowe (CTC)

Wstęp:

Rak żołądka należy do nowotworów o agresywnym przebiegu i powiązany z tym złym rokowaniem, które przede wszystkim zależy od stopnia zaawansowania w momencie rozpoznania choroby. Leczenie chirurgiczne pozostaje najlepszą metodą leczenia potencjalnie radykalnego, którego skuteczność jest jednak ograniczona przez ryzyko rozsiewu nowotworu. Ponadto około 2/3 pacjentów w populacji zachodniej w momencie diagnozy ma chorobę miejscowo zaawansowaną. Badanie brytyjskie MAGIC i francuskie FNCLCC/FCD 970333 wykazały znaczną korzyść w zakresie całkowitego czasu przeżycia wynikającą z zastosowania chemioterapii okołoperacyjnej, która jest obecnie złotym standardem postępowania w populacji zachodniej w chorobie miejscowo zaawansowanej. Według analizy Al.-Batrana S. i wsp., opublikowanej w czasopiśmie Lancet w 2019 roku, schemat FLOT jest skuteczniejszym typem chemioterapii okołoperacyjnej niż ECF/ECX. Niestety, odsetek odpowiedzi po chemioterapii neoadjuwantowej pozostaje ograniczony, a ponadto leczenie neoadjuwantowe i/lub adjuwantowe nie zmniejszyło znacząco częstości nawrotów w otrzewnej. Dyskusyjną kwestią pozostaje, czy należy skracać czas trwania leczenia przedoperacyjnego u chorych, którzy nie odpowiadają na to leczenie oraz jakie jest najwłaściwsze postępowanie u chorych z dodatnim wynikiem popłuczyn z otrzewnej. Co więcej, w praktyce klinicznej obecnie nie dysponujemy łatwo dostępnymi biomarkerami surowiczymi umożliwiającymi ocenę dynamiki rozwoju nowotworu, przewidywanie skuteczności terapeutycznej chemioterapii przedoperacyjnej, a tym samym identyfikację pacjentów o dużym ryzyku złej odpowiedzi na to leczenie.

Cel:

Celem pracy była ocena przydatności obecności komórek nowotworowych w popłuczynach z otrzewnej jako czynnika prognostycznego w długoterminowej obserwacji, identyfikacja surowiczych biomarkerów wczesnej odpowiedzi na chemioterapię neoadjuwantową oraz ocena bezpieczeństwa i skuteczności schematu FLOT w populacji polskiej.

Materiał i metody:

W pierwszym artykule przedstawiono wyniki prospektywnej, długoterminowej analizy 157 pacjentów, u których przed resekcją żołądka wykonano płukanie otrzewnej z oceną immunocytochemiczną obec-

ności wolnych komórek nowotworowych. Wszystkich pacjentów obserwowano pod kątem punktów końcowych, czyli progresji choroby i śmiertelności. Pozytywny wynik popłuczyn z otrzewnej powiązano z klinicznym stopniem zaawansowania raka żołądka, przeżyciem całkowitym (OS – *Overall Survival*) i przeżyciem wolnym od progresji (PFS – *Progression-Free Survival*).

W drugiej i trzeciej publikacji przedstawiono wyniki prospektywnego badania przeprowadzonego w celu identyfikacji surowiczych biomarkerów wczesnej odpowiedzi na chemioterapię neoadjuwantową oraz oceny bezpieczeństwa i skuteczności schematu FLOT w populacji polskiej. Grupę badaną stanowiło 71 pacjentów i 15 zdrowych ochotników. Na początku badania i przed każdym cyklem w krwi obwodowej oceniono morfologię, parametry biochemiczne, antygen rakowo-embrionalny (CEA), antygen raka 125 (CA125), antygen raka 19.9 (CA19.9) i fibrynogen (F). Krążące komórki nowotworowe (CTCs – *circulating tumour cells*), interleukinę-1 β (IL-1 β), interleukinę-6 (IL-6), interleukinę-8 (IL-8) i interleukinę-10 (IL 10) mierzono w pilotażowej grupie 40 pacjentów na początku leczenia oraz przed cyklem drugim (C2) i cyklem trzecim (C3). Przed każdym podaniem chemioterapii raportowano zdarzenia niepożądane (AEs – *Adverse Events*) zgodnie z CTCAE 5.0 (Common Terminology Criteria for Adverse Events, wersja 5.0, 27 listopada 2017). Wszyscy chorzy w profilaktyce pierwotnej gorączki neutropenicznej i neutropenii G3/4 otrzymali czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów (G-CSF – *Granulocyte Colony-Stimulating Factor*). Po resekcji w materiale pooperacyjnym oceniano stopień regresji guza według klasyfikacji Beckera. Wszystkich pacjentów obserwowano pod kątem punktów końcowych, czyli nawrotu choroby i śmiertelności.

Wyniki:

Analiza statystyczna ujawniła związek pomiędzy obecnością wolnych komórek nowotworowych (FCCs – *free cancer cells*) w popłuczynach z otrzewnej a charakterystyką kliniczną badanych chorych. 5-letni OS i 10-letni OS oraz 5-letni PFS i 10-letni PFS u pacjentów z ujemnym wynikiem popłuczyn z otrzewnej był dłuższy niż u pacjentów z dodatnim wynikiem.

W sumie 93,4 % (57) pacjentów ukończyło cztery cykle chemioterapii przedoperacyjnej, a 78,7 % (48) otrzymało chemioterapię pooperacyjną. U wszystkich wystąpiła toksyczność G1/2. Jedynie u 24,6 % (15) pacjentów odnotowano działania niepożądane G3/4 podczas chemioterapii przedoperacyjnej oraz u 20,8 % (10) podczas chemioterapii pooperacyjnej. Neutropenia G1/2 wystąpiła odpowiednio u 3 % w porównaniu z 6 % pacjentów, a G3/4 u 5 % w porównaniu z 2 % pacjentów w leczeniu odpowiednio przed- i pooperacyjnym. Nie odnotowano przypadków gorączki neutropenicznej ani infekcji.

Szacowany odsetek 3-letniego czasu wolnego od nawrotu choroby wyniósł 53 % (95 % CI: 40,5; 66,1), podczas gdy szacowany odsetek 3-letniego czasu całkowitego przeżycia wyniósł 60,2 % (95 % CI: 45,1; 72,3).

Pośród wszystkich zmierzonych parametrów jedynie poziom IL-6 w surowicy krwi okazał się potencjalnym biomarkerem odpowiedzi patologicznej na chemioterapię neoadjuwantową. Poziom IL-6 przed C2

chemioterapii był istotnie niższy w grupie całkowitej odpowiedzi patologicznej (pCR – *pathological complete response*) w porównaniu z grupą, w której nie stwierdzono pCR (3,71 pg/ml vs. 7,63 pg/ml, $p=0,004$). Podobna zależność wystąpiła w przypadku podgrupy z niezajętymi węzłami chłonnymi w ocenie patomorfologicznej po zastosowanym leczeniu neoadjuwantowym (ypN0) w porównaniu z podgrupą z dodatnimi węzłami (ypN+). Poziom IL-6 przed C1 chemioterapii był istotnie wyższy w grupie ypN+ w porównaniu z ypN0 (7,69 pg/ml vs. 2,89 pg/ml, $p=0,022$).

Podsumowanie:

Wyniki niniejszej pracy doktorskiej wykazały dobrą skuteczność oraz akceptowalny profil toksyczności chemioterapii okołooperacyjnej według FLOT w populacji polskiej oraz zasadność stosowania w tym schemacie chemioterapii GCS-F jako profilaktyki pierwotnej gorączki neutropenicznej i neutropenii G3/4. Dzięki przeprowadzonym badaniom można potencjalnie uznać IL-6 za czynnik predykcyjny odpowiedzi histopatologicznej na chemioterapię neoadjuwantową, natomiast obecność wolnych komórek nowotworowych w popłuczynach z otrzewnej jako czynnik prognostyczny.