

ONKOLOGIA

W Polsce mamy ograniczone możliwości leczenia zaawansowanego raka żołądka

Rak żołądka jest jednym z najbardziej śmiertelnych nowotworów. Najczęściej wykrywany jest w stadium zaawansowanym, a możliwości leczenia najciężej chorych są w Polsce ograniczone, przede wszystkim brakuje trzeciej linii leczenia – przekonują eksperci.

Rak żołądka to pierwotny nowotwór złośliwy powstający w tkankach wyściełających żołądek. W większości przypadków wywodzi się on z komórek wewnętrznej warstwy wyściełającej żołądek (błony śluzowej). Najczęściej występującym nowotworem złośliwym żołądka jest gruczolakorak, który stanowi ok. 90–95 proc. przypadków tego nowotworu. Rządziej mamy do czynienia z nowotworami neuroendokrynnymi, podścieliskowymi czy chłoniakami.

W większości przypadków guzy przewodu pokarmowego są nowotworami źle rokującymi, co znajduje odzwierciedlenie w niewielkiej różnicy między liczbą zachorowań i zgonów w poszczególnych latach obserwacji.

Rak żołądka jest piątym pod względem częstości występowania nowotworem złośliwym i trzecią główną przyczyną zgonów z powodu raka na świecie. Najczęściej występuje w Azji Wschodniej, Ameryce Południowej i Europie Wschodniej. W 2020 r. Polska znajdowała się na trzecim miejscu wśród krajów Europy Środkowej i Wschodniej pod względem częstości występowania raka żołądka, tuż za Ukrainą i Rosją. Dane z Krajowego Rejestru Nowotworów z 2019 r. wskazują, że na nowotwory złośliwe żołądka w Polsce choruje 5,1 tys. osób. Pod względem zachorowalności, nowotwory żołądka znajdują się na 7. miejscu u mężczyzn i poza pierwszą dziesiątką u kobiet wśród wszystkich diagnozowanych nowotworów złośliwych. Pod względem umieralności zajmują 4. miejsce u mężczyzn oraz 7. u kobiet.

Mimo że obecnie obserwuje się systematyczne zmniejszanie się liczby nowych przypadków i zgonów z powodu tego nowotworu, wartość zapadalności i umieralności na raka żołądka w Polsce należy do najwyższych w Europie.

Przyczyny powstawania raka żołądka nie są znane. Zidentyfikowano natomiast czynniki ryzyka, które zwiększają prawdopodobieństwo rozwoju tego nowotworu, nie są one jednak warunkiem koniecznym. Jednym z głównych jest zakażenie bakterią



Fot. Piryk Byzyk

”

prof. Grażyna Rydzewska: *W USA, gdzie powszechnie diagnozuje się i leczy zakażenie Helicobacter pylori, spada zachorowalność na raka żołądka*

Helicobacter pylori (80 proc. zachorowań na raka żołądka).

– *Mamy w Polsce wiele do zrobienia, jeśli chodzi o profilaktykę i diagnostykę zakażeń Helicobacter pylori. Zbyt często ta choroba jest lekceważona. Słyszę: „po co diagnozować i leczyć zakażenie Helicobacter pylori, skoro i tak wszyscy to mamy”. Otóż nie wszyscy się zakażają i nie wszyscy zakażeni muszą zachorować na raka żołądka, ponieważ istnieją skuteczne metody leczenia. W USA, gdzie powszechnie diagnozuje się i leczy to zakażenie, spada zachorowalność na raka żołądka – mówi prof. dr hab. n. med. Grażyna Rydzewska, kierowniczka Kliniki Chorób Wewnętrznych i Gastroenterologii z Pododdziałem Leczenia Nieswoistych Chorób Zapalnych Jelit Państwowego Instytutu Medycznego MSWiA w Warszawie.*

Inne czynniki etiologiczne są zależne od stylu życia. Na rozwój tego nowotworu wpływają między innymi dieta bogata w sól (zwiększa ryzyko zakażenia *H. pylori* i uszkadza błonę śluzową żołądka), azotany



Fot. EuropaColon Polska

”

Iga Rawicka podkreśla rolę edukacji, ponieważ pacjenci długo lekceważą objawy, nie kojarząc ich z ryzykiem raka żołądka

i azotyny (obecne między innymi w wędlinach i innych wyrobach mięsnych), palenie tytoniu (częstość występowania raka żołądka u palaczy jest niemal dwukrotnie większa), środowisko pracy (wśród robotników pracujących w przemyśle węglowym, metalurgicznym czy gumowym ryzyko wystąpienia raka żołądka jest wyższe). Nie bez znaczenia są też czynniki genetyczne, czyli dziedziczna mutacja w genie kodującym białko o nazwie E-kadheryna oraz mutacje w genie *BRCA1/BRCA2*, a także niedokrwistość złośliwa i polipy żołądka.

Nowotwór późno diagnozowany

W Polsce rak żołądka diagnozowany jest najczęściej w stopniu zaawansowanym i nieresekcyjnym, a zaledwie 8 proc. pacjentów ma rozpoznanie w wczesnym stadium choroby. Zwykle pierwsze objawy są łagodne i występują dość powszechnie, mogą też być spowodowane innymi schorzeniami, dlatego łatwo je zlekceważyć. Jak zauważa prof. Grażyna Rydzewska, ten nowotwór

długo nie powoduje objawów, co jest jedną z przyczyn późnej diagnozy.

– *W Polsce nie prowadzi się badań przesiewowych w kierunku raka żołądka, jak to się dzieje np. w Japonii, gdzie stosuje się gastrokopię przerosową, czyli szybkie i bezbolesne badania. W uzasadnionych przypadkach kieruje się pacjentów na dalszą diagnostykę – mówi ekspertka.*

Diagnostykę w kierunku raka żołądka należy rozpocząć w przypadku wystąpienia następujących objawów, zwłaszcza jeśli się utrzymują: dyskomfort lub ból brzucha, uczucie pełności w żołądku nawet po lekkim posiłku, zgaga, kwaśny smak w ustach, odbijanie się, mdłości i/lub wymioty, zwłaszcza zawierające krew, obrzęk lub gromadzenie się płynu w jamie brzusznej, utrata apetytu, duża utrata masy ciała (niezamierzona).

Iga Rawicka, prezeska Fundacji EuropaColon Polska, podkreśla rolę edukacji, ponieważ pacjenci długo lekceważą objawy, nie kojarząc ich z ryzykiem raka żołądka. Do fundacji trafiają zwykle z zaawansowaną chorobą.

Rozpoznanie raka żołądka ustala się na podstawie badań endoskopowych przewodu pokarmowego, przede wszystkim gastrokopii (ewentualnie z możliwością badania USG w trakcie gastrokopii). Jak podkreśla prof. Grażyna Rydzewska, jest to złoty standard postępowania w tym przypadku. Tomografia komputerowa może wykazać, jak daleko rozprzestrzenił się nowotwór zarówno lokalnie, jak i na inne narządy. W niektórych przypadkach dodatkowo wykonuje się badanie RTG klatki piersiowej i obrazowanie PET w celu wykluczenia odległego rozsiewu choroby, czyli przerzutów. Ważnym elementem są badania histopatologiczne, które można przeprowadzić na próbkach pobranych w trakcie endoskopii, próbkach guza usuniętego podczas operacji lub próbkach płynu użytego do płukania jamy otrzewnowej.

Późna diagnoza a skuteczność terapii i rokowanie

– *W przeciwnieństwie choćby do raka trzustki, nowotwory żołądka można skutecznie*

leczyć, szczególnie nowotwory wczesne – podkreśla prof. Grażyna Rydzewska. Pierwszym krokiem jest określenie stadium choroby i ocena, czy guz jest operacyjny czy nieoperacyjny. Endoskopowa resekcja śluzówki (EMR) może być przeprowadzona w przypadku guzów ograniczonych do wewnętrznej ściany żołądka, zwykle małych (< 2 cm) i bez owrzodzenia. – *Najskuteczniejszą metodą leczenia raka żołądka jest zabieg chirurgiczny, który powinien być wykonany w każdym przypadku, jeśli jest to możliwe – podkreśla dr n. med. Joanna Streb z Kliniki Onkologii Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie. Podczas operacji chirurg usuwa guz razem z częścią żołądka lub całym narządem. Ilość wyciętej tkanki zależy od stopnia zaawansowania choroby.*

Opisując standardy leczenia raka żołądka, dr Joanna Streb podkreśla znaczenie terapii systemowej. Może to być chemioterapia stosowana samodzielnie przed zabiegiem chirurgicznym lub skojarzona z radioterapią. Terapia systemowa może być rozpoczęta przed operacją (neoadjuwantowa) lub po operacji (adjuwantowa).

Celem leczenia, jeśli jest stosowane przed operacją, jest zmniejszenie rozmiarów guza i ułatwienie jego usunięcia. Terapia stosowana po operacji ma natomiast na celu eliminację komórek nowotworowych pozostałych po operacji w żołądku lub węzłach chłonnych. – *Dzisiaj to już standard leczenia nowotworów przewodu pokarmowego – zaznacza dr Joanna Streb.*

Leczenie skojarzone, nastawione na wyleczenie chorego, wskazane jest u każdego pacjenta z miejscowo zaawansowanym nowotworem żołądka. Opiera się na zabiegu chirurgicznym, chemioterapii okołoperacyjnej lub radiochemioterapii. Jak zaznacza dr Joanna Streb, leczenie przed- i pooperacyjne ma wpływ na czas przeżycia całkowitego i czas do progresji choroby, co pokazują badania. Odpowiadając na pytanie, jak można poprawić czas przeżycia całkowitego, ekspertka podkreślała wczesne rozpoznanie i całkowite wycięcie raka żołądka we wczesnym stadium.

– *Jeśli mamy już zaawansowany nowotwór, to żeby poprawić skuteczność, należy wykonać odpowiednią resekcję węzłów chłonnych oraz zastosować leczenie okołoperacyjne. Badania pokazują, że zarówno terapia przedoperacyjna, jak i pooperacyjna powinna być zastosowana u większości pacjentów. Problem polega na tym, że lekarze nie zawsze mają przekonanie do skuteczności terapii przedoperacyjnej, co na szczęście się zmienia na lepsze. Badania naukowe nie pozostawiają wątpliwości co*

do jej skuteczności – przekonuje dr Joanna Streb. Onkolożka podkreśla postęp, jaki dokonał się w ostatnich latach, jeśli chodzi o leki. – *Na przestrzeni ostatnich 10 lat przeszliśmy od monoterapii do terapii wielolekowej, w tym z zastosowaniem nowoczesnych leków, takich jak przeciwciała monoklonalne – zaznacza dr Joanna Streb. Podobnie jak w przypadku innych nowotworów postęp zmierza dziś w kierunku terapii spersonalizowanej. W przypadku raka żołądka dochodzi do niestabilności mikrosatelitarnej (microsatellite instability – MSI) lub nadekspresji receptora HER2.*

Jeśli operacja i wycięcie guza nie są możliwe z powodu rozsiewu choroby nowotworowej, stosuje się kolejne metody leczenia, które mają na celu złagodzenie objawów i wydłużenie okresu przeżycia pacjenta.

Brak ustalonej terapii trzeciej linii w zaawansowanym raku żołądka – zdaniem ekspertów mamy szanse zmienić statystyki

W momencie rozpoznania u większości pacjentów choroba jest już zaawansowana lub występują przerzuty. W Polsce rak żołądka diagnozowany jest najczęściej w stopniu zaawansowanym i nieresekcyjnym – zaledwie 8 proc. to nowotwory wczesne. Pogarsza to znacząco rokowanie i sprawia, że 5-letnie przeżycie całkowite osiąga mniej niż 30 proc. chorych.

Zdarza się również, że już po zakończeniu leczenia radykalnego, w okresie obserwacji, dochodzi do nawrotu miejscowego lub przerzutów.

W Polsce chorzy na raka żołądka w postaci zaawansowanej stanowią grupę o niedostatecznych możliwościach terapeutycznych. Po niepowodzeniu zalecanego leczenia podstawowego liczba kolejnych terapii dla chorych na przerzutowego raka żołądka jest ograniczona, a często postępowanie sprowadza się do leczenia paliatywnego.

– *W takim przypadku naszym podstawowym celem jest złagodzenie objawów, utrzymanie kontroli choroby, wydłużenie przeżycia całkowitego (overall survival – OS) i poprawa jakości życia – mówi prof. dr hab. n. med. Marzena Welnicka-Jaskiewicz z Kliniki Onkologii i Radioterapii Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego.*

Jak zaznacza ekspertka, w tej grupie chorych często dochodzi do lekooporności. Gdy terapia pierwszego rzutu nie przynosi spodziewanych efektów, wykorzystuje się tzw. leczenie sekwencyjne, nazywane też leczeniem kolejnego rzutu.



Fot. Piryk Byzyk

”

dr Joanna Streb: *Zarówno terapia przedoperacyjna, jak i pooperacyjna powinna być zastosowana u większości pacjentów. Badania naukowe nie pozostawiają wątpliwości co do jej skuteczności*

dolegliwości oraz poprawa jakości życia. W Polsce możliwości leczenia są jednak ograniczone z powodu braku w trzeciej linii terapii o udowodnionym wpływie na rokowanie – przyznaje prof. Marzena Welnicka-Jaskiewicz.

Spośród wszystkich pacjentów rozpoczynających leczenie pierwszego rzutu do rzutu drugiego kwalifikuje się tylko 42 proc. chorych, a do trzeciego zaledwie 18 proc. Czwarta linia leczenia możliwa jest jedynie u 8 proc. pacjentów, czyli u stosunkowo niewielkiej grupy. Ekspertki podkreślają jednak, że dla pacjentów onkologicznych walka o każdy miesiąc życia jest bezcenna, a każda nowa opcja terapeutyczna jest szansą i nadzieją na dłuższe życie. Z tego względu konieczne jest opracowanie i wdrażanie nowych, skutecznych leków o akceptowalnym profilu bezpieczeństwa.

Możliwości leczenia tych najciężej chorych są obecnie w Polsce ograniczone do stosowanych poza wskazaniami rejestracyjnymi schematów chemioterapii off-label, co wiąże się ze znaczną toksycznością i nie ma udowodnionej skuteczności w trzeciej linii leczenia.

U pacjentów z chorobą rozsianą lub nieoperacyjną w zależności od sytuacji klinicznej stosuje się trzy linie terapii, z czego obecnie brakuje ustalonej terapii trzeciej linii w zaawansowanym raku żołądka.

Dowody kliniczne wskazują, że przyjmowanie preparatu opartego na triflu-



Fot. Grabiński Uniwersytet Medyczny

”

prof. Marzena Welnicka-Jaskiewicz: *W Polsce możliwości leczenia są ograniczone z powodu braku w trzeciej linii terapii o udowodnionym wpływie na rokowanie*

rydynie/typiracylu przez grupę badaną w trzeciej linii leczenia wiązało się z istotnym statystycznie zmniejszeniem ryzyka zgonu o 32 proc. oraz zgonu lub progresji choroby o 46 proc. w porównaniu z placebo. Dwukrotnie wydłużyła się średnia przeżycia całkowitego (mediana OS wyniosła 6,8 miesiąca), wzrosła też mediana przeżycia wolnego od progresji choroby (wyniosła 3,1 miesiąca) i mediana czasu do pogorszenia stanu sprawności wg ECOG. Terapia znalazła swoje miejsce również w wytycznych, między innymi ESMO (European Society for Medical Oncology), NCCN (National Comprehensive Cancer Network), AHS (kanadyjskie: Alberta Health Services). Dodatkowo w listopadzie 2022 r. lek uzyskał pozytywną rekomendację dotyczącą finansowania ze środków publicznych ze strony NICE. Preparat aktualnie jest refundowany w swoim wskazaniu już w 18 krajach. Są to: Austria, Belgia, Bułgaria, Chorwacja, Finlandia, Francja, Grecja, Holandia, Litwa, Luksemburg, Łotwa, Niemcy, Portugalia, Słowenia, Szwajcaria, Szwecja, Węgry i Włochy, a w kilku kolejnych krajach lek jest w trakcie oceny.

Ekspertki są zdania, że dziś każda nowa opcja terapeutyczna w raku żołądka ma szczególne znaczenie. Warto ją doceniać, bowiem daje ona cenny czas chorym. – *Niekiedy są to tylko miesiące, jednak dla chorego oznacza to bardzo wiele – mówi prof. Marzena Welnicka-Jaskiewicz.*