Współczesna Onkologia (2003) vol. 7; 10 (772–776)

Retrospektywna ocena leczenia uzupełniającego raka żołądka

Retrospective analysis of adjuvant treatment of gastric cancer

Tomasz Zemełka, Marek Pawlicki, Janusz Rolski, Krzysztof Krzemieniecki, Marek Ziobro

Centrum Onkologii – Instytut im. M. Skłodowskiej-Curie w Krakowie

Analizie poddano grupę 62 chorych na pierwotnie operacyjnego raka żołądka, pozostających w obserwacji lub leczeniu w Klinice Chemioterapii Centrum Onkologii Oddział w Krakowie od stycznia 1990 do grudnia 1997 r. Do badania kwalifikowano chorych po radykalnym zabiegu chirurgicznym (u 52 chorych, tj. 83,9 proc. wykonano subtotalną resekcję, a u 10, tj. 16,1 proc. totalną resekcję żołądka), u których stwierdzono przynajmniej jeden czynnik ryzyka: naciek warstwy surowiczej lub tkanki otaczającej, obecność przerzutów w regionalnych węzłach chłonnych lub brak radykalności mikroskopowej w linii cięcia. 17 chorych, tj. 27,4 proc. przydzielonych zostało do grupy A (poddanej obserwacji); 30, tj. 48,4 proc. do grupy B (poddanej chemioterapii: wg schematu FAM lub FAMtx) oraz 15, tj. 24,2 proc. do grupy C (poddanej chemioradioterapii wg schematu: 1 seria chemioterapii FAM, następnie napromienianie w warunkach terapii Co60 w dawce 45 Gy na okolicę loży po usuniętym guzie i regionalny układ chłonny, a po jej zakończeniu dodatkowo 5 cykli chemioterapii wg schematu FAM). Okres obserwacji wynosił minimum 5 lat. 5-letnie przeżycie całkowite wynosiło w grupie A 35,3 proc., w grupie B 26,7 proc., w grupie C 26,7 proc. Średni czas przeżycia całkowitego w grupie A wynosił 33,2 mies., w grupie B 28,8 mies., a w grupie C 31,1 mies. Nie stwierdzono różnic statystycznie znamiennych (p=0,7213).

5-letnie przeżycie bezobjawowe wynosiło w grupie A 35,3 proc., w grupie B 23,3 proc., a w grupie C 26,7 proc. Średni czas przeżycia bezobjawowego wynosił w grupie A 31,1 mies., w grupie B 24,9 mies., w grupie C 30,6 mies. Nie stwierdzono różnic statystycznie znamiennych (p=0,2955). Odsetek niepowodzeń wynosił w grupie A 52,9 proc., w grupie B 66,7 proc., w grupie C 46,7 proc. Rodzaje niepowodzeń (lokalne, odległe lub lokalne + odległe) nie różniły się w sposób istotny między grupami chorych.

Statystyczny wpływ na czas przeżycia całkowitego i bezobjawowego miały głębokość naciekania (p=0,0162) i stopień zaawansowania (p=0,0071).

Słowa kluczowe: rak żołądka, leczenie uzupełniające.

WSTĘP

W Polsce rocznie stwierdza się ok. 6 500 nowych zachorowań na raka żołądka. Wśród mężczyzn jest na 2., a wśród kobiet na 8. miejscu w kolejności zachorowań z powodów nowotworowych [1]. Leczenie operacyjne jest podstawową metodą postępowania, do którego kwalifikuje się ok. 50–70 proc. chorych. Podczas 5-letniej obserwacji pooperacyjnej u prawie połowy chorych obserwuje się nawrót procesu nowotworowego. Czynnikami ryzyka dla chorych jest obecność przerzutów w regionalnych węzłach chłonnych (pN1–3), nieradykalność mikroskopowa operacji (operacja R1) oraz naciekanie warstwy surowiczej lub tkanek otaczających żołądek (pT3–4). Niepowodzenie leczenia operacyjnego dotyczy zarówno wznów lokoregionalnych (27–69 proc.), jak i odległych (22–59 proc.) [2]. Standardem postępowania pooperacyjnego była i pozostaje w tych przypadkach jedynie obserwacja. Niemniej ze względu na wysokie ryzyko nawrotu po potencjalnie radykalnej operacji, od wielu lat prowadzone są badania kliniczne nad leczeniem uzupełniającym. Wykorzystuje się w tej terapii chemioterapię, chemioradioterapię czy w mniejszym stopniu radioterapię.

Na początku lat 90. badania II i III fazy nad uzupełniającą chemioterapią dawały wyniki niejednoznaczne, niemniej część z nich wskazywała na nieznamiennie statystyczną poprawę przeżyć w grupie leczonej [2, 3]. Podobne wnioski wynikały z nielicznych badań nad zastosowaniem chemioradioterapii [4, 5].

Brak jednoznacznych wyników tych prac był powodem zaprojektowania i przeprowadzenia prospektywnego badania klinicznego.

CEL PRACY

Celem pracy była ocena czasu przeżycia całkowitego, przeżycia bezobjawowego oraz ocena niepowodzeń w zależności od sposobu postępowania pooperacyjnego, w okresie minimum 5-letniej obserwacji.

MATERIAŁ I METODA

W styczniu 1990 r. rozpoczęto z założenia prospektywne badanie kliniczne, które miało na celu ocenę postępowania pooperacyjnego u chorych na raka żołądka. Od stycznia 1990 r. do grudnia 1997 r. do badania zakwalifikowano 62 chorych. Dobór chorych do badania miał charakter losowy, grupy były jednak niezrównoważone z powodu okresowych trudności w dostępie do radioterapii.

Chorzy przydzielani byli do grupy pozostającej w obserwacji (grupa A), leczonej uzupełniająco chemioterapią (grupa B) lub leczonej uzupełniająco chemioradioterapią (grupa C).

The analysis concerned a group of 62 patients with primarily operating stomach who stayed for observation or treatment in the Clinic of Chemotherapy, Centre of Oncology Cracow Branch in the period from January 1990 to December 1997. The investigation involved patients after radical surgical procedure (in 52 patients, that is 83.9% subtotal gastrectomy and in 10 patients, that is 16.1% total gastrectomy were performed) in which at least one risk factor was confirmed: flow of serosa or surrounding tissues, presence of metastasis in regional lymph nodes or lack of microscopic radicality in the line of cut. 17 patients (27.4%) made up group A (subject to observation), 30 (48.4%) – group B (subject to chemotherapy: according to FAM or FAMtx) whereas 15 (24.2%) – group C (subject to chemoradiotherapy according to the following regime: 1 cycle of FAM chemotherapy then irradiation in conditions of therapy Co60 in dose 45 Gy onto tumor bed and regional lymphatic site and after its end additional 5 cycles of chemotherapy according to FAM). The period of observation carried out was a minimum of 5 years. 5-year overall survival in group A was 35.3%, in group B – 26.7% and in group C – 26.7%. The average time of overall survival in group A was 33.2 months, in group B – 28.8 months and in group C – 31.1 months. Statistical differences were not significant (p=0.7213).

5-year asymptomatic survival in group A was 35.3%, in group B – 23.3% and in group C – 26.7%. The average time of asymptomatic survival in group A was 31.1 months, in group B – 24.9 months and in group C – 30.6 months. Statistical differences were not significant (p=0.2955). The percentage of failures in group A was 52.9%, in group B – 66.7% and in group C – 46.7%. The type of failures (local, distant or local + distant) did not essentially differ between groups.

The depth of invasion (p=0.0162) and stage (p=0.0071) had a statistical impact on the time of overall and asymptomatic survival.

Key words: gastric cancer, adjuvant treatment.

Chemioterapię uzupełniającą stosowano wg dwóch schematów – typu FAM i FAMTX. Chemioterapię typu FAM podawano w dawkach: fluorouracyl 500 mg/m^2 dzień 1.–3., mitomycyna C 8 mg/m^2 dzień 1., doksorubicyna 30 mg/m^2 dzień 1.; odstęp między seriami 4 tyg.

Chemioterapia typu FAMTX podawano w dawkach: fluorouracyl 1 500 mg/m^2 dzień 1., metotreksat 1 000 mg dzień 1., doksorubicyna 30 mg/m^2 dzień 15.; odstęp między seriami – 4 tyg.

Chemioradioterapia stosowana wg schematu – 1 cykl chemioterapii FAM wg schematu jw., następnie przeprowadzono napromienianie w warunkach terapii Co60 w dawce 45 cGy w 25 frakcjach na okolice loży po usuniętym guzie wraz z otaczającym układem chłonnym, techniką dwóch pól przeciwstawnych, z indywidualnie dobranymi osłonami, typowe pole od Th10 do L3, a po jej zakończeniu dodatkowo 5 cykli chemioterapii wg schematu FAM w dawkach jw.

Przed przystąpieniem do badania wszyscy chorzy mieli wykonany zabieg operacyjny. U wszystkich chorych rozpoznanie raka żołądka zostało potwierdzone badaniami histologicznymi. U 52, tj. 83,9 proc. wykonano subtotalne usunięcie żołądka, a u 10, tj. 16,1 proc. totalną resekcję żołądka. Na podstawie oceny badania histologicznego u 41, tj. 66,1 proc. wykonano resekcję R0, a u 21, tj. 33,9 proc. resekcję R1. W 16, tj. 25,8 proc. przypadków stwierdzono resekcję D1, a u 46, tj. 74,2 proc. D0. Wszyscy chorzy kwalifikowani do badania operowani byli w rejonowych oddziałach chirurgicznych. Do badania kwalifikowani byli chorzy, u których wystąpił przynajmniej jeden z czynników ryzyka, którym były:

- naciek warstwy surowiczej lub naciek tkanek otaczających (pT3, pT4),
- obecność przerzutów w regionalnych węzłach chłonnych,
- nieradykalność mikroskopowa w linii cięcia chirurgicznego.

Przed przystąpieniem do badania każdy chory miał wykonane badania przedmiotowe, badania obrazowe (RTG klatki piersiowej, USG i/lub KT jamy brzusznej) celem wykluczenia rozsiewu. Do badania kwalifikowani byli chorzy z wydolnym układem krwiotwórczym (WBC >4 000, granulocyty >1 500, płytki krwi >100 000) oraz narządami miąższowymi (próby nerkowe <1,5 raza GGN*, ASPAT/ALAT <2,5 raza GGN, bilirubina <1,5 raza GGN) (* – górna granica normy).

Po zakończeniu leczenia chory przechodził badania kontrolne co 3 mies. przez pierwsze 2 lata, następnie co 6 mies., celem określenia czasu przeżycia bezobjawowego i całkowitego oraz rodzaju niepowodzenia.

W analizowanej grupie 62 chorych było 18, tj. 29,1 proc. kobiet i 44, tj. 70,9 proc. mężczyzn. Wiek chorych wahał się od 38 do 79 lat i wynosił średnio 57,6 lat. Wg skali WHO 12 chorych, tj. 19,4 proc. było w stopniu 0,44, tj. 70,9 proc. chorych w stopniu 1., 6 chorych, tj. 9,7 proc. w stopniu 2., 17, tj. 27,4 proc. chorych zakwalifikowano do grupy A. Do grupy B zakwalifikowano 30 chorych, tj. 48,3 proc. (w tym 16 chorych poddanych zostało chemioterapii wg schematu FAM, a 14 chemioterapii FAMTX). 15, tj. 24,2 proc. chorych zostało zakwalifikowanych do grupy C leczonej chemioradioterapią.

Na podstawie wyników badań mikroskopowych u 5, tj. 8,0 proc. stwierdzono 1. stopień zaawansowania klinicznego, 12, tj. 19,4 proc. 2. stopień, 25, tj. 40,3 proc. 3. stopień, a u 20, tj. 32,3 proc. 4. stopień zaawansowania wg klasyfikacji TNM AMERICAN JOIN COMMITTEE ON CANCER z 1997 r. [6].

Charakterystykę kliniczną chorych przedstawia tab. 1.

Charakterystykę kliniczną podgrup chorych przedstawia tab. 2.

WYNIKI

Analizie poddano grupę 62 chorych z minimalnym okresem obser-

Tab. 1. Charakterystyka kliniczna chorych

Charakterystyka kliniczna chorych		
liczba chorych	62	
wiek	od 38 do 79 lat	
	średnio 57,6	
płeć	mężczyźni 44	
	kobiety 18	
stan ogólny	0–12 chorych	
	1–44 chorych	
	2–6 chorych	
zabieg operacyjny	totalna gastrectomia	10 chorych
	subtotalna gastrectomia	52 chorych
resekcja	R0 – 41 chorych	
	R1 – 21 chorych	
resekcja	D0 – 46 chorych	
	D1 – 16 chorych	

wacji 60 mies. Średni czas przeżycia całkowitego wynosi w grupie A (obserwacja) 33,2 mies., w grupie B (leczonej chemicznie) 28,8 mies. (w grupie leczonej wg schematu FAM 29,9 mies., a w grupie leczonej wg schematu FAMTX 27,5 mies.), a w grupie C (leczonej chemioradioterapią) 31,1 mies.

5-letnie przeżycie całkowite wyniosło odpowiednio w grupie A – 35,3 proc., w grupie B – 26,7 proc. (grupa leczona wg schematu FAM – 25 proc., a w grupie leczonej wg schematu FAMTX – 28,6 proc.) i w grupie C – 26,7 proc.

Nie stwierdzono statystycznych różnic w przeżyciach (p=0,723).

Tab. 3. przedstawia przeżycia całkowite w grupach chorych w zależności od czynników ryzyka. Statystycznie znamienny wpływ na przeżycia całkowite ma głębokość naciekania (p=0,0162) oraz stopień zaawansowania (p=0,0071). Średni czas przeżycia bezobjawowego wynosił w grupie A (obserwacja) 31,1 mies., w grupie B (poddanej chemioterapii) 24,9 mies. (w grupie leczonej wg schematu FAM – 24,2 mies., a w grupie poddanej chemioterapii wg schematu FAMTX – 25,6 mies.), a w grupie C (leczonej chemioradioterapią) 30,6 mies.

5-letnie przeżycia bezobjawowe wynosiły w grupie A – 35,3 proc., w grupie B – 23,3 proc. (grupa leczona wg schematu FAM – 18,8 proc., a w grupie leczonej wg schematu FAMTX – 28,6 proc.) i w grupie C – 26,7 proc. Nie stwierdzono znamiennie statystycznych różnic (p=0,2955).

Tab. 4. przedstawia przeżycia bezobjawowe w grupie chorych w zależności od czynników ryzyka.

Statystycznie znamienny wpływ na przeżycia bezobjawowe ma stopień zaawansowania (p=0,0094) oraz na granicy znamienności statystycznej głębokość naciekania (p=0,0502).

Do nawrotu procesu nowotworowego doszło w grupie A (obserwacja) w 9 przypadkach, tj. 52,9 proc.; w grupie B (leczonej chemioterapią) u 20, tj. 66,7 proc. chorych (w grupie leczonej wg schematu FAM w 11 przypadkach, tj. 68,8 proc., a w grupie leczonej chemioterapią wg schematu FAMTX w 9 przypadkach, tj. 64,3 proc.), a w grupie C

Tab. 2. Charakterystyka kliniczna chorych w podgrupach

Cecha	Obserwacja	Chemioterapia FAM	Chemioterapia FAMTX	Chemioradioterapia
liczba chorych	17	16	14	15
wiek	62,8	60,8	55,1	52,4
zaawansowanie				
I	3–17,7 proc.	0	0	2–13,3 proc.
II	4–23,5	2–12,5 proc.	0	6-40 proc.
III	6–35,3	9–56,3 proc.	6–42,9 proc.	4–26,7 proc.
IV	4–23,5	5–31,2 proc.	8–57,1 proc.	3–20 proc.
N-	8–47,1 proc.	2–12,5 proc.	0	7–46,7 proc.
N+	9–52,9 proc.	14–87,5	14–100 proc.	8–53,3 proc.
R0	13–76,5 proc.	9–56,3 proc.	7–50 proc.	12–80 proc.
R1	4–23,5 proc.	7–43,7	7–50 proc.	3–20 proc.

N- – węzły chłonne bez przerzutów, N+ – węzły chłonne z przerzutami, R0 – operacja mikroskopowo radykalna, R1 – operacja mikroskopowo nieradykalna

(leczonej chemioradioterapią) w 7, tj. 46,7 proc. przypadków.

Tab. 5. przedstawia częstość i rodzaj niepowodzeń w zależności od postępowania.

OMÓWIENIE

Wyniki leczenia raka żołądka w Polsce, a także na świecie pozostają złe. Mimo iż operacyjność raka żołądka oceniana jest w Polsce na 50–70 proc., to 5-letnie przeżycie dotyczy tylko 25 proc. chorych [7]. Wiąże się to z dużym ryzykiem nawrotu zarówno miejscowego, jak i odległego, dotyczącego ok. 50 proc. chorych poddanych potencjalnie radykalnej operacji. Próby poprawy wyników poprzez zastosowanie m.in. uzupełniającej chemioterapii czy chemioradioterapii są prowadzone od wielu lat. Na początku lat 90. szereg badań fazy II i III, dotyczących uzupełniającej chemioterapii wskazywał na nieznamiennie statystyczną poprawę przeżyć chorych leczonych. Średni czas przeżycia oceniano od 16 do 60 mies., a 5-letnie przeżycie od 10 do 76 proc. [2, 3]. Wyniki leczenia naszych chorych uzupełniającą chemioterapią nie różnią się od podanych w literaturze. Metaanalizy, które dotyczyły tego problemu nie dały jednoznacznych odpowiedzi.

Panzini J w 2002 r. stwierdził statystycznie znamienną poprawę przeżyć w grupie chorych leczonych [8], natomiast Hermans J w 1993 r. nie stwierdził wpływu chemioterapii adjuwantowej na przeżycia [3], a Earle CC w 1999 r. stwierdził nieznamienny statystycznie wzrost przeżyć w grupie leczonej chemicznie [9].

W naszej grupie chorych nie stwierdzono poprawy wyników przy zastosowaniu zarówno uzupełniającej chemioterapii typu FAM, jak i FAMTX.

Chemioradioterapia od wielu lat stanowi przedmiot badań klinicznych, a w przypadku niektórych nowotworów wykazuje wpływ na redukcję niepowodzeń i wydłużenie przeżycia (rak trzustki, rak odbytnicy). Podobnie jak w przypadku chemioterapii wyniki badań wskazywały na poprawę wyników leczenia pooperacyjnego. Moertel C w badaniu ocenił 5-letnie przeżycie w grupie leczonej chemioradioterapią na 20 proc. [4], Slot A – 26 proc. [10], Caudry M – 23 proc. [11], Regine WF – 16 proc. [12], Gunderson LL 10–20 proc. [13]. Wyniki leczenia naszych chorych są porównywalne.

Opublikowane wyniki badania Macdonalda [14] w 2001 r. (mimo krytycznych uwag do tego badania), który na grupie 556 chorych wykazał wyższość leczenia skoja-

Tab. 3. Czas przeżycia całkowitego (miesiące) w zależności od stopnia zaawansowania (wg TNM), cechy T (wg TNM), N oraz R

Cecha	Postępowanie		
	obserwacja	chemioterapia	chemioradioterapia
stopień I	51,3	–	60
stopień II	32,0	46,0	31,2
stopień III	32,5	38,6	23,5
stopień IV	22	14,8	17,5
T1	60	–	–
T2	51,3	31,5	39,3
T3	20,4	39,1	33,3
T4	34,7	18,1	15,3
N-	41,7	52,5	36,8
N+	21,1	27,1	26,9
R0	34,9	31,8	28,8
R1	27,8	25,4	45,0

N- – węzły chłonne bez przerzutów, N+ – węzły chłonne z przerzutami, R0 – operacja mikroskopowo radykalna R1 – operacja mikroskopowo nieradykalna

Tab. 4. Czas przeżycia bezobjawowego (miesiące) w zależności od stopnia zaawansowania (wg TNM), cechy T (wg TNM), N oraz R

Cecha	Postępowanie		
	obserwacja	chemioterapia	chemioradioterapia
stopień I	45,7	–	60,0
stopień II	31,3	41,0	30,3
stopień III	30,8	33,3	23,3
stopień IV	20,5	12,7	16,5
T1	60,0	–	–
T2	45,6	23,5-	38,0
T3	18,6	33,9	33,3
T4	33,7	16,1	14,3
N-	39,5	51,0	36,7
N+	19,1	23,0	26,0
R0	33,7	27,9	28,2
R1	22,8	21,4	45,0

N- – węzły chłonne bez przerzutów, N+ – węzły chłonne z przerzutami, R0 – operacja mikroskopowo radykalna, R1 – operacja mikroskopowo nieradykalna

Tab. 5. Częstość i rodzaj niepowodzeń w zależności od postępowania

Rodzaj niepowodzenia	Postępowanie					
	obserwacja		chemioterapia		chemioradioterapia	
	liczba	proc.	liczba	proc.	liczba	proc.
lokalne	2	11,8	8	26,7	3	20,0
lokalne + odległe	1	5,9	4	13,3	1	6,7
odległe	6	35,3	8	26,7	3	20,0
razem	9	52,9	20	66,7	7	46,7

rzonego chemioradioterapii w pooperacyjnym postępowaniu u chorych na operacyjnego raka żołądka wskazują na celowość stosowania bądź przynajmniej rozpatrzenia tej metody postępowania u chorych z wysokim ryzykiem nawrotu, a przede wszystkim przeprowadzenia dalszych wieloośrodkowych międzynarodowych badań.

Chemioterapia pooperacyjna (zarówno typu FAM, jak i FAMTX) nie wykazała wpływu na redukcję ryzyka nawrotu miejscowego, jak i odległego w naszym materiale, co jest zgodne z metaanalizą Hermansa J i Earlea CC. W przypadku grupy chorych leczonych chemioterapią typu FAM, której skuteczność w leczeniu zaawansowanego raka żołądka porównywalna jest z monoterapią fluorouracylem [15], wydaje się to być zrozumiałe. Natomiast w grupie leczonej chemioterapią typu FAMTX, której skuteczność jest większa w leczeniu zaawansowanego raka żołądka [16] zbyt mała liczba chorych leczonych, jak i skład kliniczny tej grupy chorych (100 proc. chorych z N+ i 50 proc. z resekcją R1) mogło wpłynąć na taki wynik.

Redukcję niepowodzeń lokoregionalnych po stosowanym leczeniu napromienianiem odnotowali w pracach Regine WF – 7 proc. niepowodzeń [12], Gunderson LL – 14 proc. niepowodzeń [17], Moertel CG – 39 proc. niepowodzeń [4]. W naszym materiale niepowodzenie miejscowe dotyczyło 20 proc. chorych, niemniej nie stwierdzomo redukcji w porównaniu z grupą leczoną chemicznie lub pozostającą w obserwacji.

WNIOSKI

- Nie stwierdzono statystycznie znamiennych różnic w czasie przeżycia całkowitego i bezobjawowego w zależności od rodzaju postępowania.
- Nie stwierdzono statystycznych różnic w częstości i rodzaju niepowodzeń w zależności od postępowania.
- Statystycznie znamienny wpływ na przeżycia całkowite i bezobjawowe ma głębokość naciekania i stopień zaawansowania.

PIŚMIENNICTWO

1. Zatoński W, Tyczyński J. *Nowotwory złośliwe w Polsce w 1996 roku.* Wyd. Centrum Onkologii – Instytut im. M Skłodowskiej-Curie, Warszawa 1999.
2. DeVita VT. *Cancer principles & practice of oncology.* 5th edition. Lippincott-Raven 1997.
3. Hermans J, et al. *Adjuvant therapy after curative resection for gastric cancer, metaanalysis of randomised trials.* J Clin Oncol 1993; 11: 1441-7.
4. Moertel C, et al. *Combined 5-fluorouracil and radiation therapy as a surgical adjuvant for poor prognosis gastric carcinoma.* J Clin Oncol 1984; 2: 1249-54.
5. Horwath W, et al. *Improved survival in gastric cancer with postoperative chemoradiotherapy.* Proc Annu Meet Am Soc Clin Oncol 1990; 9: A428.
6. Sobin LH, Wittekind C. *TNM classification of malignant tumors.* 5th ed. New York, Wiley-Liss, Inc 1997; 59-62.
7. Szawłowski AW, Jeziorski K. *Nowotwory złośliwe górnego odcinka przewodu pokarmowego. Onkologia kliniczna.* Borgis 1999; 194-236.
8. Panzini I, et al. *Adjuvant chemotherapy in gastric cancer: meta-analysis of randomized trials and a comparison with previous meta-analysis.* Tumori 2002; 88 (1): 21-7.
9. Earle CC, et al. *Adjuvant chemotherapy after curative resectin for gastric cancer in non-Asian patients: revisiting a meta-analysis of randomised trials.* Eur J Cancer 1999; 35: 1059-64.
10. Slot A, et al. *Adjuvant postoperative radiotherapy for gastric carcinoma with poor prognostic signs.* Radiother Oncol 1989; 16: 269-74.
11. Caudry M, et al. *Radiotherapy of gastric cancer with e three field combination: feasibility, tolrance and survival.* Int J Radiat Oncol Biol Phys 1987; 13: 1821-27.
12. Reagine WF, et al. *Impact of adjuvant therapy on locally advanced adenocarcinoma of the stomach.* Int J Radiat Oncol Biol Phys 1992; 24: 921-7.
13. Gunderson LL, et al. *The role of irradiotion as a component of combined modality treatment for gastric cancer.* J Infus Chemother 1995; 5 (3): 117-24.
14. Macdonald JS, et al. *Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach pr gastroesophageal junction.* NEJM 2001; 10: 725-30.
15. Callinan SA, et al. *A comperisof three chemoterapeuticregimens in the treatment of advanced pancreatic and gastric carcinoma.* JAMA 1985; 253: 2061.
16. Wils JA, et al. *Sequential high-dose methotrexate and fluorouracil combined with doxorubicin: a step ahead in the treatment of advanced gastric cancer: a trial of the European Organization for Researcg and Treatment of Cancer Gastrointestinal Tract Cooperative Group.* J Clin Oncol 1991; 9: 827.
17. Gunderson LL, et al. *Combined modality treatment of gastric cancer.* Int J Radiat Oncol Phys 1983; 9: 965-75.
18. Hallisey MT, et al. *The second British Stomach Cancer Group trial of adjuvant radiotherapy or chemotherapy in respectable gastric cancer: five-year follow-up.* Lancet 1994; 343: 1309-12.

ADRES DO KORESPONDENCJI

prof. dr hab. med. Marek Pawlicki
Klinika Chemioterapii
Centrum Okologii – Instytut
im. M. Skłodowskiej-Curie
ul. Garncarska 11
31-115 Kraków