



AGENCJA
BADAŃ
MEDYCZNYCH

Konkurs na działalność badawczo - rozwojową
w zakresie niekomercyjnych badań klinicznych nr ABM/2019/1

Projekt:

**„Przedoperacyjna chemioterapia dootrzewnowa w hipertermii
uzupełniająca leczenie skojarzone w zaawansowanym raku
żołądka z wysokim ryzykiem nawrotu otrzewnowego
- badanie wielośrodkowe z randomizacją”**

Projekt finansowany przez Agencję Badań Medycznych, Polska, numer Projektu 2019/ABM/01/00020

Beneficjent: Uniwersytet Jagielloński (dotyczy Collegium Medicum)

Wartość projektu: 10 683 195,52 PLN

Wartość dofinansowania: 10 683 195,52 PLN

Okres realizacji: 01.07.2020-30.06.2026



AGENCJA
BADAŃ
MEDYCZNYCH

Tytuł badania: **Przedoperacyjna chemioterapia dootrzewnowa w hipertermii uzupełniająca leczenie skojarzone w zaawansowanym raku żołądka z wysokim ryzykiem nawrotu otrzewnowego - badanie wieloośrodkowe z randomizacją**

Rak żołądka jest nowotworem, w którym pomimo stosowanego leczenia obserwuje się wysoki odsetek nawrotów choroby. Możliwe jest wystąpienie wznowy raka w miejscu zespolenia, wystąpienie wszczepów nowotworowych otrzewnej, przerzutów do innych narządów (wątroby, płuc). Spośród chorych, u których rozpoznano raka żołądka w Polsce w latach 2010-2014, pięć lat przeżyło 21%, podczas gdy w Niemczech odsetek ten wyniósł 34%, w Austrii 35%, w Wielkiej Brytanii również 21% (dane z badania CONCORD-3). Rak żołądka stanowi 4% nowotworów u mężczyzn i 2,4% nowotworów u kobiet. W roku 2017 na raka żołądka w Polsce zachorowało 3261 mężczyzn oraz 1953 kobiety.

Przerzuty do jamy otrzewnej są często stwierdzane u chorych leczonych z powodu raka żołądka i są uznawane za jeden z najistotniejszych negatywnych czynników wpływających na rokowanie. Wykazano, że przerzuty występują nawet u 40% chorych z nowo zdiagnozowanym rakiem żołądka, przy czym przerzuty do otrzewnej stwierdza się u 35% chorych.

Ponadto po wycięciu żołądka przerzuty do otrzewnej stwierdza się u 10-46% chorych. Przerzuty do otrzewnej oraz ich następstwa (wodobrzusze, niedrożność jelit, niedożywienie) prowadzą do pogorszenia jakości życia jak również do gorszego rokowania. Bariera osocze-

otrzewna powoduje, że chemioterapia podawana drogą dożylną nie jest wystarczająco skuteczna, lub ma jedynie niewielki wpływ na wystąpienie nawrotu choroby otrzewnej.

Jedną z metod stosowanych w leczeniu przerzutów do otrzewnej jest chemioterapia podawana bezpośrednio do jamy otrzewnej po zwiększeniu temperatury leku do 41 stopni – ten sposób leczenia określany jest akronimem HIPEC (chemioterapia dootrzewnowa w hipertermii). Stosuje się go u chorych z przerzutami do otrzewnej, które można chirurgicznie usunąć a następnie podać chemioterapię bezpośrednio do otrzewnej przez 45-60 minut podczas zabiegu operacyjnego.

Istnieją również doniesienia o profilaktycznym zastosowaniu procedury HIPEC u chorych z zaawansowanym rakiem żołądka bez ewidentnych przerzutów do otrzewnej lub innych narządów. W podsumowaniu takich badań wykazano, że profilaktyczne zastosowanie HIPEC jest metodą bezpieczną i powoduje wydłużenie przeżycia chorych oraz zmniejszenie częstości przerzutów do otrzewnej.

Uzasadnione jest zatem przypuszczenie, że profilaktyczne zastosowanie HIPEC u chorych z wysokim ryzykiem nawrotu raka żołądka pozwoli na poprawę wyników leczenia w aspekcie mniejszej częstości wznów otrzewnowych. Ponadto chemioterapia dootrzewnowa zastosowana przed wycięciem żołądka może zmniejszyć potencjalne ryzyko rozsiewu raka związane z techniką chirurgiczną.

Aktualnie optymalnym sposobem leczenia zaawansowanego raka żołądka jest chemioterapia (4 dawki przed operacją oraz 4 dawki po operacji) oraz resekcja żołądka. Dodatkowa procedura HIPEC pozwoli na poprawę wyników leczenia. Szczególnie istotne jest zastosowanie podczas HIPEC leku przeciwnowotworowego posiadającego udokumentowaną w literaturze skuteczność w leczeniu rozsiewu otrzewnowego nowotworów przewodu pokarmowego oraz nie wpływającego na działanie leków stosowanych w schemacie chemioterapii podawanej dożylnie. Lekiem stosowanym podczas HIPEC będzie irynotekan (organiczny związek chemiczny, lek przeciwnowotworowy z grupy inhibitorów topoizomeryazy I, zapobiega połączeniu nici DNA dzięki czemu blokuje podział komórek nowotworowych), który posiada inny mechanizm działania niż standardowe leki stosowane w przed- i po- operacyjnej chemioterapii systemowej, przez co będzie dodatkowo wykazywał działanie uszkodzające inną grupę (subpopulację) komórek nowotworowych. W dotychczasowych badaniach nad skutecznością dootrzewnowej chemioterapii w hipertermii z irynotekaniem stwierdzono bezpieczeństwo tej terapii z akceptowalnym poziomem działań niepożądanych leczenia.

Wykazano, że u chorych po wycięciu żołądka z powodu raka największe ryzyko wystąpienia przerzutów do otrzewnej wiąże się z:

- rozlanym lub mieszanym typem histologicznym według Lauren (niski stopień zróżnicowania o wyższej agresywności)
- naciekaniem surowicówki narządu (t.j. otrzewnej otaczającej żołądek)

- obecnością przerzutów do węzłów chłonnych

Aktualny standard leczenia zaawansowanego raka żołądka obejmuje stosowanie okołoperacyjnej (w tym przedoperacyjnej) chemioterapii w schemacie określanym skrótem FLOT (podawane są 4 cykle chemioterapii przed leczeniem operacyjnym i 4 cykle po leczeniu operacyjnym).

W niniejszym badaniu wprowadzona będzie jedna modyfikacja standardowego leczenia: po 2 tygodniach od ostatniej dawki przedoperacyjnej chemioterapii FLOT wykonana zostanie laparoscopia, podczas której ocenione zostanie zaawansowanie raka żołądka. Jeżeli nie zostaną stwierdzone przerzuty do otrzewnej lub innych narządów jamy brzusznej pacjenci będą losowo przydzielani do jednej z dwóch metod leczenia:

1. Wycięcie żołądka, a następnie 4 dawki pooperacyjnej chemioterapii FLOT – jest to współczesny standard leczenia
2. Chemioterapia dootrzewnowa w hipertermii (HIPEC), a następnie po 2 tygodniach leczenie operacyjne - wycięcie żołądka oraz 4 dawki pooperacyjnej chemioterapii FLOT – jest to nowy sposób leczenia podlegający ocenie w niniejszym badaniu.

Po zakończeniu pooperacyjnej chemioterapii FLOT (4 dawki) w ramach badania przeprowadzone zostaną dwie wizyty kontrolne, podczas których zostanie wykonane badanie USG jamy brzusznej oraz badanie markerów nowotworowych. Jeżeli zostanie wysunięte podejrzenie wznowy nowotworu zostaną przeprowadzone badanie mające na celu potwierdzenie nawrotu raka żołądka: tomografia komputerowa, biopsja aspiracyjna cienkoigłowa, punkcja płynu z otrzewnej lub zabieg laparoskopowy z pobraniem materiału z otrzewnej do badania histopatologicznego.

Do badania zostanie włączonych 600 chorych leczonych w 7 ośrodkach chirurgicznych w Polsce, które posiadają bogate doświadczenie w zakresie chirurgii onkologicznej i stosowania procedury HIPEC.

Przeprowadzenie badania pozwoli na ustalenie czy profilaktyczne zastosowanie procedury HIPEC jako uzupełnienia obowiązującego standardu leczenia chorych z rakiem żołądka, doprowadzi do zmniejszenia częstości nawrotu raka w postaci przerzutów do otrzewnej. W dalszej perspektywie zostanie oceniony wpływ zastosowanego leczenia na przeżycia odległe chorych.