

Ocena skuteczności pooperacyjnej radiochemioterapii u chorych na raka żołądka

Anna Skowrońska-Gardas¹, Marzanna Chojnacka¹, Katarzyna Pędziwiatr¹,
Anna Słoniewska¹, Marzena Morawska-Kaczyńska², Anna Buszko²,
Alicja Asendrych-Woźniak⁴, Tomasz Lewandowski³, Wojciech Michalski⁵

Cel pracy. Celem pracy jest ocena tolerancji i skuteczności uzupełniającej chemioradioterapii po zabiegu operacyjnym u chorych na raka żołądka, na podstawie własnego materiału. Szczegółowym celem pracy jest weryfikacja przydatności indeksu RSR w kwalifikacji chorych na raka żołądka do leczenia adiuwantowego.

Materiał i metody. W okresie od sierpnia 2003 r. do maja 2008 r. w Zakładzie Radioterapii Kliniki Onkologicznej Centrum Onkologii – Instytutu w Warszawie leczono pooperacyjnie 69 pacjentów z rozpoznaniem raka żołądka lub połączenia przełykowo-żołądkowego. U wszystkich pacjentów zastosowano indywidualne trójwymiarowe planowanie radioterapii, 90% otrzymało wstępnie zaplanowaną dawkę 45 Gy w 25 frakcjach. Radioterapię stosowano na ogół z drugim kursem chemioterapii, zawierającej 5-fluorouracyl i leukoworynę. Przeprowadzono analizę czynników prognostycznych oraz zweryfikowano indeks prognostyczny rangowej skali ryzyka. Oszacowania podano z 95% przedziałem ufności. Testy przeprowadzono na poziomie istotności statystycznej 0,05.

Wyniki. Uzyskano 1, 2 i 3-letnie przeżycie całkowite i przeżycie bez progresji odpowiednio 63% (51%, 75%), 52% (40%, 64%), 39% (25%, 53%) oraz 57% (45%, 69%), 40% (28%, 52%), 31% (17%, 45%). U 36 chorych potwierdzono niepowodzenie leczenia, tylko w 4 przypadkach był to izolowany nawrót miejscowy. Istotny wpływ na przeżycie całkowite miał radykalizm operacji oraz zakres gastrektomii; na przeżycie bez progresji: stan zaawansowania nowotworu według AJCC I, II vs III, IV, radykalizm operacji oraz zakres gastrektomii.

Wnioski. 1. Skojarzone leczenie chorych na raka żołądka wydaje się być leczeniem skutecznym, jednak odsetek niepowodzeń nadal pozostaje wysoki. 2. Dzięki zastosowaniu precyzyjnej trójwymiarowej radioterapii konformalnej można ograniczyć potencjalną toksyczność leczenia. 3. Rangowa Skala Ryzyka stanowi niezależny czynnik prognostyczny i może być zastosowana w kwalifikacji pacjentów do badań nad bardziej intensywnymi taktykami skojarzonego leczenia raka żołądka.

Evaluation of the efficacy of postoperative chemoradiotherapy in patients with gastric cancer

Purpose. The aim of the study was to assess the tolerance and effectiveness of postoperative chemoradiotherapy in patients with gastric cancer. The specific aim was an attempt to verify the Range Scale Risk (RSR) scale and its usefulness for referring these patients for adjuvant treatment.

Materials and methods. Between August 2003 and May 2008, 69 patients with gastric and gastroesophageal junction cancer were treated postoperatively at the Radiotherapy Department of the MSC Memorial Cancer Centre in Warsaw. Three-dimensional conformal radiotherapy technique was applied in case of all patients, 90% of them received the initially planned dose of 45 Gy in 25 fractions. Irradiation was usually commences with the second course of chemotherapy, which consisted of 5-fluorouracil and leucovorin. We performed an analysis of prognostic factors and verified the prognostic RSR index.

¹ Zakład Teleradioterapii

² Zakład Fizyki Medycznej

³ Oddział Chemioterapii

Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie

⁴ Klinika Onkologii i Hematologii

Centralny Szpital Kliniczny MSWiA w Warszawie

⁵ Biuro Badań Klinicznych i Biostatystyki

Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie

Results. 1, 2 and 3-year overall survival and recurrence free survival rates were 63%, 52%, 39% and 54, 38%, 31%, respectively. Failure was found in 36 patients, only in 4 cases as an isolated local recurrence. The microscopic radicality of the resection and the type of gastrectomy performed had significant influence on overall and progression free survival. Additionally, progression free survival rates were significantly longer in the group at stage I and II versus III and IV acc. to AJCC.

Conclusions. 1. Adjuvant chemoradiotherapy of gastric cancer patients appears to be effective, but the failure ratio remains high. 2. Potential toxicity of this treatment can be reduced with 3D conformal radiotherapy. 3. RSR is the independent prognostic factor that could be used in referring patients for studies with more aggressive therapy.

Słowa kluczowe: rak żołądka, chemioradioterapia, czynniki prognostyczne, RSR

Key words: gastric cancer, chemoradiotherapy, prognostic factors, RSR

Wstęp

Rak żołądka pod względem częstości zachorowań na nowotwory plasuje się na piątym miejscu w świecie i stanowi drugą przyczynę zgonu z powodu choroby nowotworowej. Najwięcej zachorowań odnotowuje się w Japonii, środkowej i południowej Ameryce oraz wschodniej Azji. Wyniki 5-letnich przeżyć w większości krajów poza Japonią, gdzie sięgają 52%, nie przekraczają 22-25% [1]. W Polsce w 2007 r. rak żołądka stanowił 5,3% zachorowań i 6,8% zgonów u mężczyzn oraz odpowiednio 2,8% i 5% u kobiet. Liczba zachorowań wyniosła 5 246 przypadków (3 410 u mężczyzn i 1 836 u kobiet) [2].

Rak żołądka na ogół jest rozpoznawany w stadium zaawansowanym, mniej niż połowa chorych kwalifikuje się do leczenia radykalnego. Leczeniem z wyboru jest całkowita bądź częściowa resekcja żołądka z usunięciem regionalnych węzłów chłonnych, obejmującym węzły okołożołądkowe (D₁) lub bardziej rozległe węzły okolicy lewej tętnicy żołądkowej, tętnicy wątrobowej wspólnej, pnia trzewnego i wnęki śledziony (D₂). Znaczenie pooperacyjnej chemio-radioterapii zostało potwierdzone w randomizowanym badaniu klinicznym fazy III INT-0116, a następnie w metaanalizie przedstawionej przez autorów włoskich [3, 4].

W piśmiennictwie polskim największą grupę 85 pacjentów z rozpoznaniem raka żołądka, napromieniowanych pooperacyjnie, bez zastosowania chemioterapii, przedstawiła Guzel-Szczepiórkowska [5]. W ostatnich latach pojawiły się również prace omawiające chorych leczonych pooperacyjnie w sposób skojarzony, wśród nich porównanie radiochemioterapii neoadjuwantowej i pooperacyjnej, które przedstawił Wydmański [6-8].

Podstawą do podjęcia decyzji o zastosowaniu leczenia pooperacyjnego u pacjentów z rakiem żołądka jest oszacowanie jego skuteczności. W tym celu oceniane są następujące czynniki prognostyczne: stan sprawności chorych z uwzględnieniem utraty masy ciała i poziomu hemoglobiny przed rozpoczęciem terapii, stopień zaawansowania nowotworu według AJCC, radykalność operacji oznaczająca poza radykalizmem mikroskopowym również zakres lymphadenektomii, stopień zróżnicowania guza oraz wskaźnik węzłowy. Ocena rokowania pacjenta na podstawie poszczególnych czynników jest trudna w codziennej praktyce, dlatego w ośrodku gliwickim została opracowana autorska Rangowa Skala Ryzyka

(RSR), obejmująca 7 czynników rokowniczych i bazująca na ich zbiorczej punktowej ocenie [6].

Cel pracy

Celem pracy jest ocena tolerancji i skuteczności uzupełniającej chemioradioterapii po zabiegu operacyjnym u chorych na raka żołądka, na podstawie własnego materiału. Szczegółowym celem pracy jest próba weryfikacji skali RSR i jej przydatności w kwalifikacji chorych na raka żołądka do leczenia adiuwantowego.

Materiał i metody

W okresie od sierpnia 2003 r. do maja 2008 r. w Zakładzie Radioterapii Kliniki Onkologicznej Centrum Onkologii w Warszawie leczono 69 pacjentów w wieku od 27 do 74 lat (mediana 61 lat) z rozpoznaniem raka żołądka lub połączenia przełykowo-żołądkowego. Charakterystykę kliniczną pacjentów przedstawiono w Tabeli I.

Tab. I. Charakterystyka kliniczna pacjentów z rozpoznaniem raka żołądka

		Liczba pacjentów
Płeć	M	47
	K	22
Wiek	27-74 lat	
	mediana 61	
Ubytek wagi	≤10 %	13
	>10 %	34
	brak danych	22
Lokalizacja	wpust	10
	trzon	31
	wpust + trzon	3
	odźwiernik	11
	trzon + odźwiernik	5
	cały żołądek	9
Stan kliniczny wg WHO	0	23
	1	42
	2	4

Leczenie operacyjne u 14 chorych przeprowadzono w Oddziale Chirurgicznym Kliniki Onkologicznej Centrum

Tab. II. Ocena histopatologiczna materiału

		Liczba pacjentów
Guz	pT1	1
	pT2	23
	pT3	38
	pT4	7
Węzły chłonne	pN0	7
	pN1	33
	pN2	13
	pN3	13
	pNx	3
Liczba węzłów chłonnych usuniętych	<15	27
	≥15	39
	0	3
Liczba węzłów chłonnych zajętych	<15	45
	≥15	14
	0	10
Współczynnik węzłowy	0	10
	≤0,3	19
	0,31 – 0,7	23
	>0,7	17
Stopień zaawansowania AJCC	I B	5
	II	12
	III A	22
	III B	11
	IV	16
	brak danych	3
Typ histologiczny	<i>adenoca</i>	31
	<i>ca mucinosum</i>	3
	<i>ca mucocellulare</i>	5
	<i>ca nondifferent.</i>	11
	<i>ca solidum</i>	6
	<i>signet ring ca</i>	13
Stopień zróżnicowania	G1	1
	G2	21
	G3	46
	b.d.	1
Wielkość guza	<5 cm	12
	5-10 cm	40
	>10 cm	15
	brak danych	2

Onkologii, pozostałe osoby były operowane poza Centrum, najczęściej w Warszawskim Uniwersytecie Medycznym (26).

U 52 pacjentów wykonano gastrektomię całkowitą, u 17 subtotalną. Radykalizm mikroskopowy operacji (R_0) uzyskano u 62 pacjentów, R_1 u pozostałych 7. Wykonano taką samą liczbę lymphadenektomii D1 i D2 (33). Należy jednak zauważyć, że aż u 27 pacjentów lymphadenektomia D1 była zabiegiem nieadekwatnym z powodu usunięcia poniżej 15 węzłów chłonnych. U 3 pacjentów zabieg oceniono jako D0 – bez usuwania węzłów chłonnych. Prawie połowa chorych (30) miała wykonaną splenektomię. Powikłania pooperacyjne wystąpiły u 16 pacjen-

tów, najczęściej pod postacią opóźnionego gojenia się rany (5 chorych) oraz zwężenia połączenia przełykowo-żołądkowego (4 chorych).

Ocenę histopatologiczną materiału przedstawiono w Tabeli II.

Na podstawie Rangowej Skali Ryzyka (RSR) (Tabeli III) dokonano podziału pacjentów na grupy rokownicze, co przedstawiono w Tabeli IV.

Tab. III. Rangowa Skala Ryzyka (RSR) zgonu u chorych na raka żołądka po pooperacyjnej radiochemioterapii

Czynnik prognostyczny		Skala rangowa
Utrata wagi przed operacją	<10%	0
	≥10%	1
Współczynnik węzłowy	<0,6	0
	≥0,6	1
Stopień zróżnicowania guza	G_{1-2}	0
	G_3	1
Radykalność operacji	R_0	0
	R_1	1
Zubrod	0-1	0
	2	2
AJCC	IB°-II°	0
	III°-IV°	2
Lokalizacja guza	1 lub 2 okolice	0
	cały żołądek	2

Tab. IV. Grupy rokownicze wg Rangowej Skali Ryzyka (RSR)

Grupy rokownicze	Liczba pacjentów
Grupa 1 (0-2)	13
Grupa 2 (3)	14
Grupa 3 (4-5)	22
Grupa 4 (6-10)	9
Brak możliwości oceny	11

Do skojarzonego leczenia pooperacyjnego kwalifikowano chorych z rakiem gruczołowym żołądka lub połączenia przełykowo-żołądkowego po zabiegu operacyjnym, u których stwierdzano w badaniu histopatologicznym: nacieki całej grubości ściany żołądka (pT3, pT4), obecność przerzutów w regionalnych węzłach chłonnych lub/i brak radykalizmu mikroskopowego w linii cięcia chirurgicznego. U 68% pacjentów stwierdzono zaawansowane stadium choroby, stopień III i IV według AJCC.

Przeciwwskazaniem do leczenia były: zły stan ogólny WHO >1, wiek >75 lat, znacznego stopnia obciążenia internistyczne (niewydolność nerek, wątroby, układu krążenia) oraz czas od operacji powyżej 3 miesięcy.

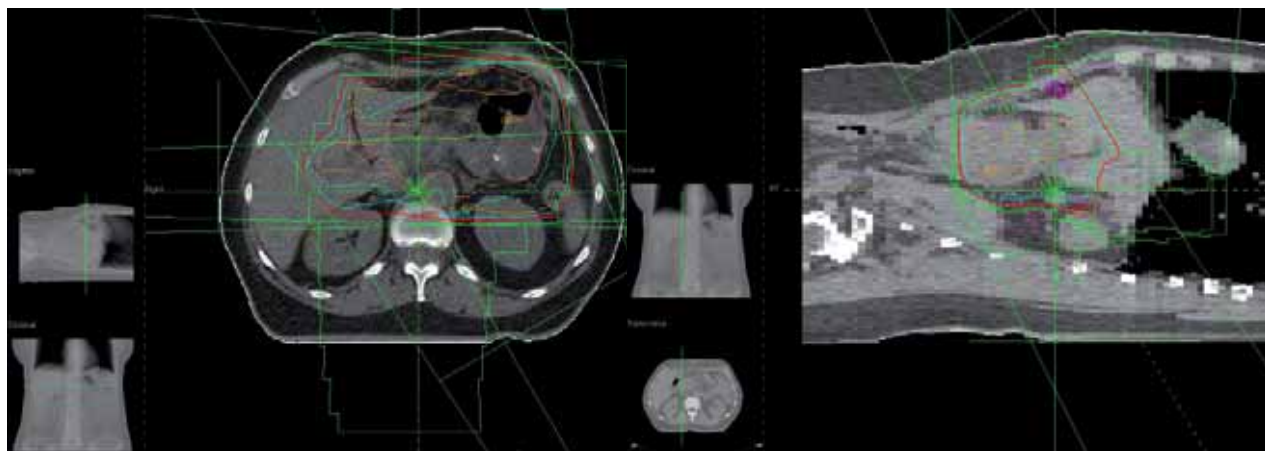
Średnio, w okresie 43 dni od operacji pacjenci rozpoczęli leczenie adiuwantowe. U większości pacjentów (57) radioterapię rozpoczęto z II kursem chemioterapii, u 6 z III kursem, u pozostałych 6 – w innej sekwencji. W 59 przypadkach zastosowano schemat LF (5-fluorouracyl 400-425 mg/m² i leukoworyna

20 mg/m²), u 9 chorych dodatkowo podano cisplatynę, o jednym pacjencie nie posiadamy danych odnośnie leczenia chemicznego. 5-fluorouracyl stosowany był w postaci 24-godzinnej wlewu dożylnego. Podczas radioterapii chemioterapia była kontynuowana w czasie pierwszych 4 i ostatnich 3 dni leczenia.

U wszystkich pacjentów zastosowano indywidualne trójwymiarowe planowanie radioterapii. Pacjenci napromieniowani byli w pozycji terapeutycznej na plecach w ułożeniu na podstawie z unieruchomieniem rąk poza głowę. Planowanie leczenia opierało się na tomografii komputerowej, wykonanej w pozycji terapeutycznej, w zakresie od poziomu kopyły przepony (najczęściej poziom Th₈₋₉) do poziomu L₃₋₄ w warstwach co 5-8 mm. Obszar CTV obejmował łożę żołądka wraz z regionalnym splotem chłonny. Napromienianie poszczególnych pięter węzłów chłonnych uzależnione było od lokalizacji guza w żołądku. U ponad połowy chorych (47) nowotwór zlokalizowany był w części dalszej żołądka (trzon i/lub odźwiernik),

u 13 we wpuscie i/lub trzonie. PTV tworzono poprzez dodanie marginesu tkanek prawidłowych w zakresie od 7 mm do 10 mm. Łożę żołądka określano na podstawie zdjęć diagnostycznych CT jamy brzusznej, wykonanych przed operacją (37 pacjentów) oraz klipsów założonych podczas operacji. U wszystkich pacjentów zaplanowano podanie dawki 45 Gy w 25 dawkach frakcyjnych 5x w tygodniu. Średnie dawki w narządach krytycznych nie przekraczały dawek tolerancji dla tych narządów; wynosiły: dla wątroby w zakresie od 17,2 Gy do 30,7 Gy (mediana: 24,6 Gy), dla prawej nerki od 4,2 Gy do 18,8 Gy (mediana: 14,3 Gy), dla lewej nerki od 6,8 Gy do 22,9 Gy (mediana 15,8 Gy). W żadnym przypadku nie przekroczono maksymalnej dawki w rdzeniu kręgowym 45 Gy.

Przykładowy plan leczenia – rozkład izodoz w przekroju poprzecznym i strzałkowym, cyfrową rekonstrukcją struktur anatomicznych i obszarów zainteresowania z punktu widzenia wiązki przedniej oraz histogram przedstawiono na Rycinie 1.

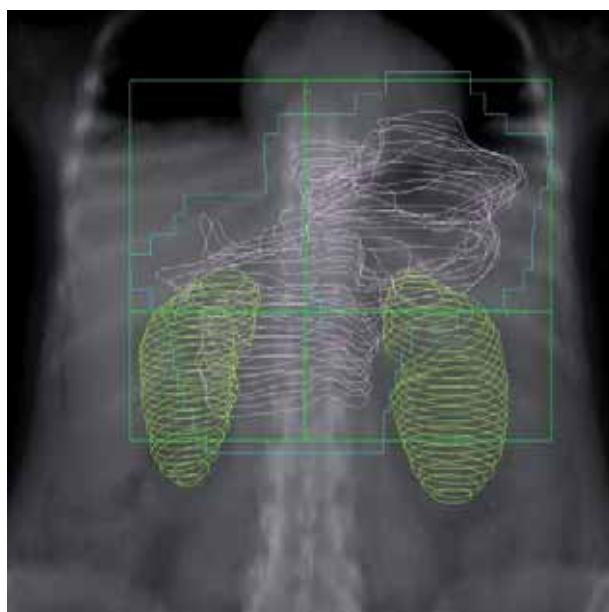


a)

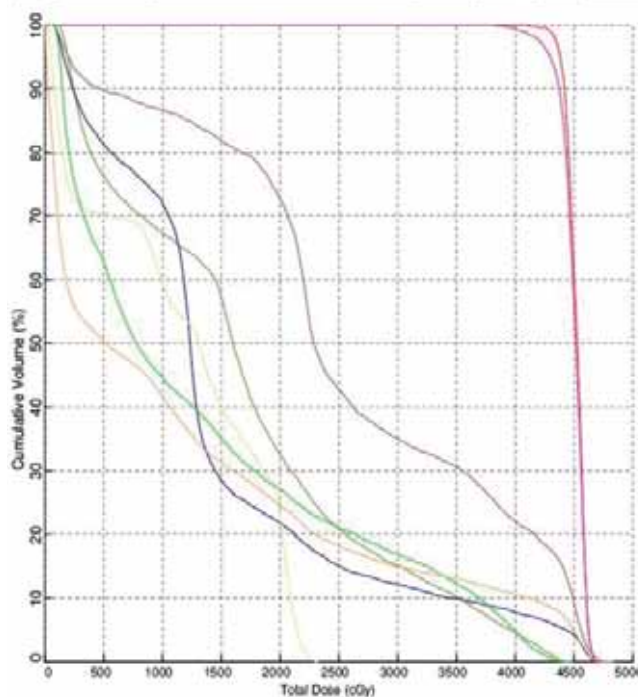
b)

c)

d)



Struktura	Plan	Min	Max	Mean	Total
Struktura	Plan	Mean (cGy)	Max (cGy)	Min (cGy)	Total (cGy)
PTV		4072	4572	4530	40320
CTV		3000	4111	3470	31200
Wątroba		172	311	242	21720
Prava Nerka		42	188	143	12720
Lewa Nerka		68	229	158	14040
Rdzeń		22	230	115	10320
Skóra		81	110	114	10320
Intest.		8	400	124	10320



Ryc. 1. Przykładowy plan leczenia

- rozkład izodoz w przekroju poprzecznym
- rozkład izodoz w przekroju strzałkowym
- cyfrowa rekonstrukcja struktur anatomicznych i obszarów zainteresowania (CTV, nerki) z punktu widzenia wiązki przedniej
- przykładowy histogram dawka – objętość

Leczenie realizowano w warunkach terapii megawoltowej fotonami o energii 6 i 15 MV. Kontrola jakości prowadzonej radioterapii opierała się początkowo na ocenie zdjęć portalo- wych, a następnie od 2006 r. na analizie obrazu CBCT, wykonywanym zgodnie z wewnętrznym protokołem. Siedmiu (10%) chorych nie skończyło leczenia w zaplanowanej dawce.

W trakcie radioterapii monitorowano parametry morfologii krwi oraz nasilenie nudności i wymiotów, biegunki, odczynów skórnych i utraty wagi. Objawy uboczne oceniano według skali NCI CTCAE (The National Cancer Institute – Common Terminology Criteria for Adverse Events).

Po zakończeniu napromieniania pacjenci kontynuowali chemioterapię łącznie średnio do 5 kursów (w zakresie od 2 do 6).

Metody statystyczne

Analizie retrospektywnej poddano dane kliniczne dotyczące grupy 69 chorych na raka żołądka. Przeprowadzono analizę czynników prognostycznych oraz zweryfikowano indeks prognostyczny RSR.

Do opisu materiału zastosowano standardowe metody statystyki opisowej: tabele częstości dla zmiennych kategorycznych oraz średnią i odchylenie standardowe lub medianę i kwartyle dla zmiennych ciągłych.

Jako kryterium skuteczności leczenia przyjęto czas przeżycia, mierzony od daty rozpoczęcia leczenia do daty zgonu, bądź ostatniej informacji o tym, że pacjent żyje oraz czas przeżycia bez progresji choroby, mierzony od daty rozpoczęcia leczenia do daty stwierdzenia progresji choroby, tj. nawrotu miejscowego, przerzutu odległego, zgonu lub ostatniego badania klinicznego, podczas którego nie stwierdzono żadnych objawów progresji. Do analizy czasu przeżycia zastosowano krzywe przeżycia, obliczone metodą Kaplana-Maiera. W celu weryfikacji indeksu RSR zastosowano test logrank, po jego wcześniejszym skategoryzowaniu na trzy kategorie dla wartości indeksu: <3 , 3 , >3 .

Analizę czynników prognostycznych przeprowadzono metodą krokowej eliminacji zmiennych. W analizie wykorzystano model proporcjonalnego ryzyka Cox'a. Modelowano funkcję ryzyka zgonu oraz funkcję ryzyka progresji choroby. Założenia modelu zweryfikowano metodami graficznymi. W pierwszym etapie analizowano klasyczne czynniki prognostyczne, takie jak: ubytek wagi, lokalizacja guza, WHO, stopień zaawansowania klinicznego AJCC, wielkość guza, indeks węzłowy, a następnie do modelu włączono zmienne związane z zabiegiem operacyjnym: radykalność operacji, resekcja węzłów chłonnych D_1/D_2 , zakres gastrektomii (totalna vs subtotalna).

Dla wszystkich testów przyjęto poziom istotności statystycznej $\alpha=0,05$.

Wyniki

W grupie 69 chorych na raka żołądka po leczeniu uzupełniającym 1, 2 i 3-letnie aktualizowane przeżycie całkowite z 95% przedziałem ufności wyniosło odpowiednio 63% (51%, 75%), 52% (40%, 64%), 39% (25%, 53%) (Ryc. 2).

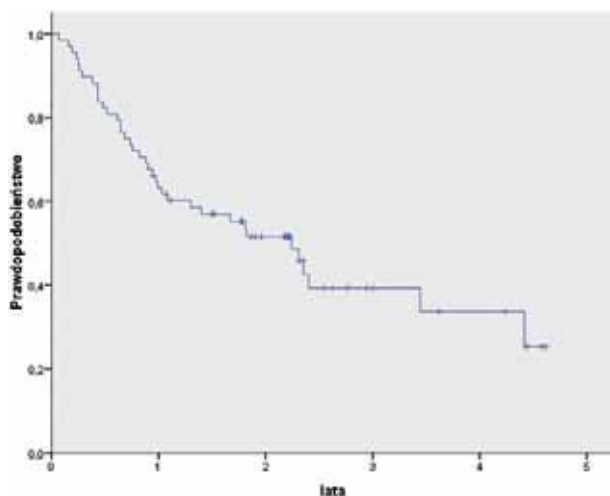
1, 2 i 3-letnie aktualizowane przeżycie bez progresji wyniosło odpowiednio 57% (45%, 69%), 40% (28%, 52%), 31% (17%, 45%) (Ryc. 3).

U 36 chorych stwierdzono niepowodzenie leczenia. Tylko w 4 przypadkach stwierdzono izolowany nawrót miejscowy. U 16 chorych doszło do niepowodzeń odległych, którym w 6 przypadkach towarzyszyła wznowa miejscowa. Przerzuty odległe najczęściej dotyczyły jamy otrzewnej (12), płuc (4), wątroby (3), jajników (3). Rodzaje i częstość niepowodzeń przedstawiono w Tabeli V.

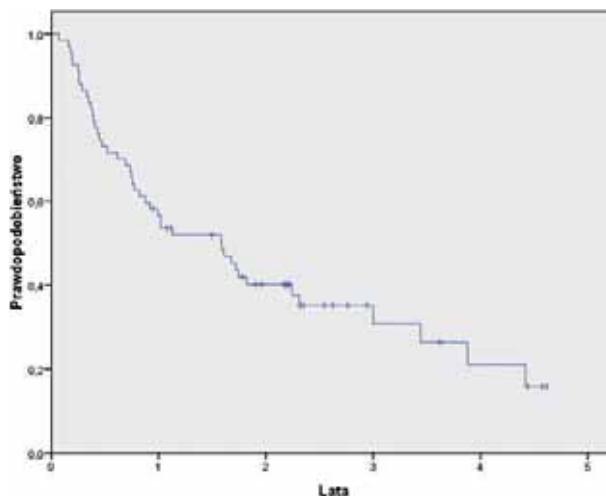
Tab. V. Niepowodzenie leczenia

Przyczyna niepowodzenia leczenia	Liczba pacjentów	%
Wznowa miejscowa wyłącznie	4	11
Przerzuty wyłącznie	10	28
Wznowa + przerzuty	6	17
Brak danych	16	44
Razem	36	100

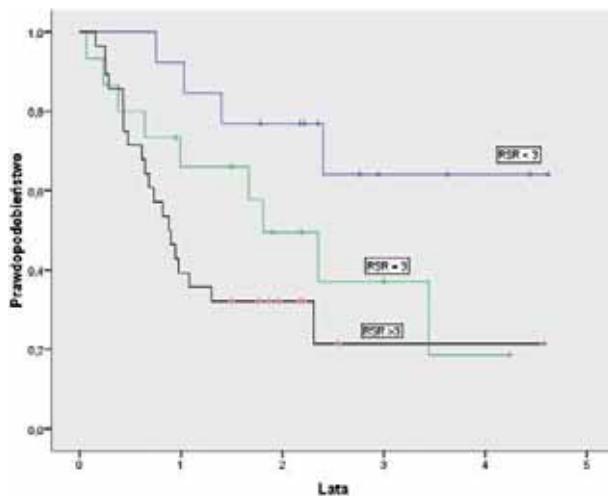
Potwierdzono istotny wpływ na całkowite przeżycie: radykalizmu operacji R_0 vs R_1 ($p<0,001$); RR=17,3 (5,4; 55,1) oraz zakresu gastrektomii: subtotalna vs całkowita ($p<0,027$); RR=0,339 (0,130; 0,882), zaś na przeżycie bez progresji: stanu zaawansowania nowotworu według



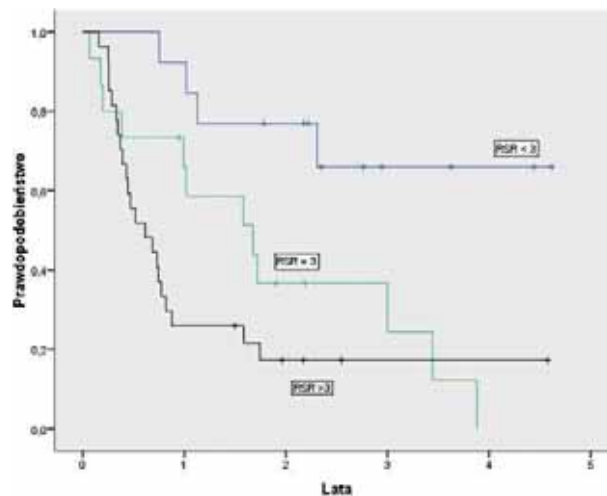
Ryc. 2. Aktualizowane przeżycie całkowite w grupie chorych na raka żołądka po uzupełniającej radiochemioterapii



Ryc. 3. Aktualizowane przeżycie bez nawrotu w grupie chorych na raka żołądka po uzupełniającej radiochemioterapii



Ryc. 4. Aktualizowane przeżycie całkowite w grupie chorych na raka żołądka po uzupełniającej radiochemioterapii według Rangowej Skali Ryzyka zgonu



Ryc. 5. Aktualizowane przeżycie bez nawrotu w grupie chorych na raka żołądka po uzupełniającej radiochemioterapii według Rangowej Skali Ryzyka zgonu

AJCC: I, II vs III, IV ($p=0,023$); RR=2,76 (1,15; 6,64), radykalizmu operacji ($p<0,001$); RR=11,1 (3,6; 34,1) oraz zakresu gastrektomii ($p<0,019$); RR=0,333 (0,132; 0,837).

Nie stwierdzono statystycznie istotnego wpływu na przeżycie ($p>0,1$) pozostałych czynników.

Potwierdzono wartość prognostyczną dla indeksu RSR (Rangowej Skali Ryzyka), zarówno dla przeżycia całkowitego ($p=0,012$), jak i przeżycia bez progresji choroby ($p=0,001$) (Ryc. 4 i 5).

Większość chorych dobrze tolerowała leczenie. Objawy uboczne u żadnego pacjenta nie osiągnęły czwartego stopnia nasilenia. Do najczęściej występujących działań niepożądanych należały nudności i wymioty (29), brak apetytu (26), utrata wagi i osłabienie (20) oraz objawy hematologiczne, jak anemia (62), leukopenia (35), trombocytopenia (21).

Stopień nasilenia objawów przedstawiono w Tabeli VI.

Tab. VI. Stopień nasilenia objawów ubocznych wg NCI CTCAE

	Stopień nasilenia			
	1	2	3	4
Ostre objawy uboczne				
	Liczba pacjentów			
Nudności	21	5	3	0
Biegunka	5	2	1	0
Leukopenia	18	15	2	0
Trombocytopenia	17	4	0	0
Odczyn skórny	6	0	0	0
Utrata wagi	15	5	0	0
Brak apetytu	6	4	16	0
Anemia	52	10	0	0
Oslabienie	10	5	5	0

Dyskusja

Pooperacyjna radioterapia w raku żołądka w ostatnim 10-leciu w większości ośrodków onkologicznych została uznana jako leczenie standardowe [9-13].

Uzyskane wyniki są podobne do przedstawianych przez innych autorów, szczególnie w piśmiennictwie polskim [6-8]. Część autorów przedstawia jednak korzystniejsze wyniki, co może się wiązać z doborem pacjentów, np. tylko po przeprowadzeniu lymphadenektomii D2 [9, 10].

W przeprowadzonej wieloczynnikowej analizie statystycznej stwierdzono wpływ radykalności mikroskopowej zabiegu operacyjnego (R_0 vs R_1) na przeżycie całkowite oraz przeżycie bez nawrotu. Po wykonaniu nieradykalnej mikroskopowo gastrektomii tylko 1 pacjent przeżył 13 miesięcy od operacji, w pozostałych 6 przypadkach przeżycie wyniosło poniżej roku. Resekcja R_1 jest przez niektórych autorów traktowana jako leczenie paliatywne [9]. Być może ci chorzy wymagają bardziej intensywnego leczenia systemowego.

Wykazano korzystny wpływ na przeżycie przeprowadzenia gastrektomii subtotalnej. Wynika to z faktu, iż zabieg ten przeprowadzany jest najczęściej u pacjentów z niższym stopniem zaawansowania choroby. W tym wypadku niektórzy autorzy proponują nawet wyłączenie obszaru pozostawionej części żołądka z terenu napromieniania [14].

Na przeżycie bez progresji istotny wpływ miał stan zaawansowania nowotworu według AJCC (I, II vs III, IV). Uzyskane wyniki są zgodne z wynikami przedstawionymi przez innych autorów [6, 9].

Czynniki prognostyczne związane z pacjentem nie osiągnęły poziomu istotności statystycznej. Również bez wpływu na przeżycie pozostały stopień zróżnicowania guza, czy jego typ histologiczny, odmiennie niż w innych publikacjach [11-13].

Część autorów azjatyckich, a także autorzy włoscy postulują wykonywanie lymphadenektomii D_2 (lub zmo-

dyfikowanej D_{1+}) jako czynnika zwiększającego szanse wyleczenia, nawet z możliwością uniknięcia pooperacyjnej radioterapii [9, 10, 15]. W naszym materiale zakres lymphadenektomii i liczba usuniętych węzłów chłonnych oraz indeks węzłowy pozostały bez istotnego wpływu prognostycznego.

Potwierdzono wartość zaproponowanej przez Wydmańskiego Rangowej Skali Ryzyka zgonu [6]. Wydaje się, iż system rangowy bardziej precyzyjnie niż skala AJCC selekcjonuje grupę pacjentów wymagających intensywniejszej taktyki leczenia.

Część autorów zwraca uwagę na dość znaczną toksyczność pooperacyjnej radioterapii [7]. Autorzy koreańscy obserwowali objawy toksyczne znacznego stopnia u blisko połowy pacjentów [16]. W materiale własnym ostre objawy uboczne miały na ogół łagodny przebieg (I-II stopień), żaden nie osiągnął czwartego stopnia nasilenia. Najczęściej obserwowano brak apetytu, nudności i wymioty oraz objawy hematologiczne.

90% chorych ukończyło zaplanowaną pooperacyjną radioterapię w pełnych dawkach. Podobne wyniki przedstawili również inni autorzy [6, 8].

Tolerancja leczenia adiuwantowego może być również uwarunkowana sposobem planowania i realizacji radioterapii. W naszym materiale zastosowano technikę trójwymiarowej radioterapii konformalnej, z rygorystycznym ograniczeniem dawek w narządach krytycznych. Technika konformalna została oceniona przez różnych autorów jako znacznie korzystniejsza niż stosowane początkowo napromienianie AP/PA, szczególnie pod kątem ochrony tkanek prawidłowych [16-18]. Postępujący rozwój metod planowania i realizacji radioterapii z zastosowaniem IMRT niesie możliwości dalszej poprawy tolerancji leczenia, z ograniczeniem ryzyka powikłań, chociaż niektórzy autorzy wskazują na ograniczone korzyści tej metody [18-23].

Obecnie w naszym Zakładzie dla większości pacjentów objętość tarczowa ITV (Internal Target Volume) oraz struktury krytyczne są wyznaczane w badaniu referencyjnym tomografii komputerowej na podstawie trzech badań CT, wykonywanych w jednym ułożeniu pacjenta, kolejno w trzech fazach oddechowych. Obszar tarczowy PTV jest powiększany o jednorodny margines 7 mm wokół ITV. Napromienianie jest przeprowadzane techniką konformalną, z zastosowaniem czterech niekoplanarnych segmentowych wiązek fotonów X 15 MV, pod kontrolą obrazową kV-CBCT. Część pacjentów, których kondycja na to pozwala, jest napromienianych w fazie wdechu z zastosowaniem systemu aktywnej kontroli oddechu (Active Breathing Coordinator).

U większości naszych pacjentów zastosowano chemioterapię wg Macdonalda [3], u 9 pacjentów dodatkowo włączono cisplatinę. Obecnie pojawiają się nowe możliwości leczenia systemowego, z zastosowaniem takich leków, jak: Oxaliplatin, Irinotecan, Docetaxel, czy terapii celowanej, szczególnie w grupach pacjentów o gorszym rokowaniu [24, 25].

Ostatnio postuluje się również zastosowanie radiochemioterapii neoadiuwantowej [26, 27]. Interesujące

porównania pacjentów z grup leczonych przedoperacyjnie i pooperacyjnie przedstawił Wydmański, ale wyniki te wymagają potwierdzenia w badaniu randomizowanym [6].

Wnioski

1. Skojarzone leczenie chorych na raka żołądka wydaje się być leczeniem skutecznym, jednak odsetek niepowodzeń nadal pozostaje wysoki.
2. Dzięki zastosowaniu precyzyjnej trójwymiarowej radioterapii konformalnej można ograniczyć potencjalną toksyczność leczenia.
3. Rangowa Skala Ryzyka stanowi niezależny czynnik prognostyczny i może być zastosowana w kwalifikacji pacjentów do badań nad bardziej intensywnymi taktykami skojarzonego leczenia raka żołądka.

Prof. dr hab. n. med. Anna Skowrońska-Gardas

Zakład Teleradioterapii

Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie

ul. Wawelska 15, 00-973 Warszawa

e-mail: agardas@coi.waw.pl

Piśmiennictwo

1. Orditura M, Martinelli E, Galizia G i wsp. Chemoradiotherapy as adjuvant treatment of gastric cancer. *Ann Oncol* 2007; 18, Suppl 6: 133-35.
2. Didkowska J, Wojciechowska U, Zatoński W. *Nowotwory złośliwe w Polsce w 2007 roku*. Warszawa: Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie. 2009.
3. Macdonald JS, Smalley SR, Benedetti J i wsp. Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. *Free Nejm e-toc* 2001; 345: 725-30.
4. Fiorica F, Cartei F, Enea M i wsp. The impact of radiotherapy on survival in resectable gastric carcinoma: a meta-analysis of literature data. *Cancer Treat Rev* 2007; 33: 729-40.
5. Guzel-Szczepiórkowska Z. Ocena wartości pooperacyjnej radioterapii u chorych na zaawansowanego raka żołądka ze zlymi czynnikami rokowniczymi. *Nowotwory* 2000; 50: 149-58.
6. Wydmański J. Zbadanie skuteczności i tolerancji przedoperacyjnej i pooperacyjnej radiochemioterapii u chorych na raka żołądka. *NOWOTWORY J Oncol* 2008; 58, Suppl 5: 1-47.
7. Ochendusko S, Chłosta M, Pawługa J. Tolerancja oraz skuteczność uzupełniającej chemioradioterapii w raku żołądka – doniesienie wstępne. *NOWOTWORY J Oncol* 2008; 58: 413-17.
8. Ciepła I, Kędzierawski P, Florek A i wsp. Ocena skuteczności i tolerancji pooperacyjnej radiochemioterapii u chorych na raka żołądka w materiale Świętokrzyskiego Centrum Onkologii w Kielcach. *Współczesna Onkologia* 2010; 14: 217-22.
9. Kim S, Lim DH, Lee J i wsp. An observational study suggesting clinical benefit for adjuvant postoperative chemoradiation in a population of over 500 cases after gastric resection with D2 nodal dissection for adenocarcinoma of the stomach. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 63: 1279-85.
10. Leong CN, Chung HT, Lee KM i wsp. Outcomes of adjuvant chemoradiotherapy after a radical gastrectomy and D2 node dissection for gastric adenocarcinoma. *Cancer J* 2008; 14: 269-75.
11. Coburn NG, Guller U, Baxter NN i wsp. Adjuvant therapy for resected gastric cancer – rapid, yet incomplete adoption following results of intergroup 0116 trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 70: 1073-80.
12. Moody JS, Sawrie SM, Kozak KR i wsp. Stage-specific survival differences associated with postoperative radiotherapy for gastrointestinal cancers. *J Gastrointest Cancer* 2008; 39: 86-99.

13. Coburn NG, Govindarajan A, Law CH i wsp. Stage-specific effect of adjuvant therapy following gastric cancer resection: a population-based analysis of 4,041 patients. *Ann Surg Oncol* 2008; 15: 500-7.
14. Nam H, Lim do H, Kim S i wsp. A new suggestion for the radiation target volume after a subtotal gastrectomy in patients with stomach cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 71: 448-455.
15. Muratore A, Zimmiti G, Lo Tesoriere R i wsp. Low rates of loco-regional recurrence following extended lymph node dissection for gastric cancer. *Eur J Surg Oncol* 2009; 35: 588-92.
16. Kassam Z, Lockwood G, O'Brien C i wsp. Conformal radiotherapy in the adjuvant treatment of gastric cancer: Review of 82 cases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 65: 713-19.
17. Leong T, Willis D, Joon DL i wsp. 3D conformal radiotherapy for gastric cancer – results of a comparative planning study. *Radiother Oncol* 2005; 74: 301-6.
18. Soyfer V, Corn BW, Melamud A i wsp. Three-dimensional non-coplanar conformal radiotherapy yields better results than traditional beam arrangements for adjuvant treatment of gastric cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 69: 364-69.
19. Milano MT, Garofalo MC, Chmura SJ i wsp. Intensity-modulated radiation therapy in the treatment of gastric cancer: early clinical outcome and dosimetric comparison with conventional techniques. *Br J Radiol* 2006; 79: 497-503.
20. Wysocka B, Kassam Z, Lockwood G i wsp. Interfraction and respiratory organ motion during conformal radiotherapy in gastric cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010; 77: 53-9.
21. Alani S, Soyfer V, Strauss N i wsp. Limited advantages of intensity-modulated radiotherapy over 3D conformal radiation therapy in the adjuvant management of gastric cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009; 74: 562-66.
22. Minn AY, Hsu A, La T i wsp. Comparison of intensity-modulated radiotherapy and 3-dimensional conformal radiotherapy as adjuvant therapy for gastric cancer. *Cancer* 2010; 116: 3943-52.
23. Chung HT, Lee B, Park E i wsp. Can all centers plan intensity-modulated radiotherapy (IMRT) effectively? An external audit of dosimetric comparisons between three-dimensional conformal radiotherapy and IMRT for adjuvant chemoradiation for gastric cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 71: 1167-74.
24. Van Cutsem E, Van de Velde C, Roth A i wsp. Expert opinion on management of gastric and gastro-oesophageal junction adenocarcinoma on behalf of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC)-gastrointestinal cancer group. *Eur J Cancer* 2008; 44: 182-94.
25. Jansen EP, Boot H, Dubbelman R i wsp. Postoperative chemoradiotherapy in gastric cancer – a phase I-II study of radiotherapy with dose escalation of weekly cisplatin and daily capecitabine chemotherapy. *Ann Oncol* 2010; 21: 530-34.
26. Dvorak J, Melichar B, Petera J i wsp. Preoperative neoadjuvant chemoradiation for locally advanced gastric adenocarcinoma. *Rep Pract Oncol Radiother* 2009; 14: 169-75.
27. Matzinger O, Gerber E, Bernstein Z i wsp. EORTC-ROG expert opinion: radiotherapy volume and treatment guidelines for neoadjuvant radiation of adenocarcinomas of the gastroesophageal junction and the stomach. *Radiother Oncol* 2009; 92: 164-75.

Otrzymano: 16 grudnia 2010 r.
Przyjęto do druku: 3 lutego 2011 r.