

Gdyńskie Centrum Onkologii
Szpitale Wojewódzkie w Gdyni
Oddział Onkologii i Radioterapii

Wyniki radiochemioterapii uzupełniającej po radykalnym
leczeniu operacyjnym raka żołądka

Lek. Dorota Filarska

Rozprawa na stopień doktora nauk medycznych

Promotor: dr hab. n. med. Rafał Dziadziuszko, prof. nadzw. GUMed

Gdańsk 2017

Spis treści

WYKAZ STOSOWANYCH SKRÓTÓW	4
WSTĘP	7
1. Epidemiologia, etiologia i klasyfikacja raka żołądka	7
2. Leczenie operacyjne raka żołądka	9
3. Rola radioterapii w leczeniu raka żołądka	11
4. Rola chemioterapii w leczeniu raka żołądka	13
5. Leczenie skojarzone w raku żołądka.....	14
CELE PRACY.....	19
MATERIAŁ I METODY.....	20
1. Opis badanej grupy	20
2. Opis leczenia pooperacyjnego	24
3. Analiza statystyczna	26
WYNIKI	28
1. Analiza różnic parametrów radioterapii między ośrodkami	28
2. Działania niepożądane leczenia	36
3. Analiza odległych wyników leczenia	37
OMÓWIENIE WYNIKÓW.....	46

1. Omówienie różnic parametrów radioterapii między ośrodkami	46
2. Omówienie działań niepożądanych leczenia	50
3. Omówienie odległych wyników leczenia	51
WNIOSKI	56
STRESZCZENIE	57
ABSTRACT	59
PIŚMIENNICTWO.....	61
SPIS TABEL	68
SPIS RYCIN	69

WYKAZ STOSOWANYCH SKRÓTÓW

ASCO – Amerykańskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (ang. *American Society of Clinical Oncology*)

ARTIST - badanie oceniające uzupełniającą chemioradioterapię w raku żołądka (ang. *adjuvant chemoradiation therapy in stomach cancer*)

BRCA – ludzki gen supresorowy raka piersi

CDH1 – gen E-kadheryny

CLASSIC – badanie kliniczne oceniające uzupełniającą chemioterapię z udziałem kapecytabiny i oksaliplatyny po operacji D2 raka żołądka (ang. *adjuvant capecitabine plus oxaliplatin for gastric cancer after D2 gastrectomy*)

CRITICS - badanie kliniczne oceniające uzupełniającą radiochemioterapię lub chemioterapię po zabiegu operacyjnym i neoadjuwantowej chemioterapii w resekcyjnym raku żołądka

CRT – radioterapia konformalna (ang. *conformal radiotherapy*)

CTV - objętość tkanek zawierająca guz i mikroskopowe zmiany subkliniczne (ang. *Clinical Target Volume*)

DRFS - czas przeżycia wolny od nawrotu odległego (ang. *distant relaps free survival*)

ECC – chemioterapia złożona z epirubicyny, cisplatyna i kapecytabiny

ECF – chemioterapia złożona z cisplatin, epirubicyny i 5-fluorouracylu

ECX – chemioterapia złożona z epirubicyny, cisplatin i kapecytabiny

EOF – chemioterapia złożona z oksaliplatyny, epirubicyny i 5-fluorouracylu

EOX – chemioterapia złożona z epirubicyny, oksaliplatyny i kapecytabiny

5-FU – 5-fluorouracyl

G – stopień zróżnicowania komórkowego

GIST - nowotwory podścieliskowe przewodu pokarmowego (ang. *Gastrointestinal Stromal Tumors*)

HER2 - receptor dla ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu (ang. *Human Epidermal Growth Factor Receptor 2*)

HR - współczynnik ryzyka (iloraz szans - ang. *hazard ratio*)

IMRT - modulacja intensywności dawki radioterapii (ang. *Intensity - Modulated Radiation Therapy*)

K – kobiety

LRFS - czas przeżycia wolny od nawrotu miejscowego (ang. *local relaps free survival*)

LV - leukoworyna

M - mężczyźni

MAGIC – badanie kliniczne oceniające okołooperacyjną chemioterapię w porównaniu z samodzielną chirurgią w operacyjnym raku żołądka (ang. *perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer*)

MET – receptor dla czynnika wzrostu hepatocytów

MLC – kolimator wielolistkowy (ang. *multileaf collimator*)

MSWiA – Ministerstwo Spraw Wewnętrznych i Administracji

OS – czas przeżycia całkowitego (ang. *overall survival*)

P – współczynnik istotności statystycznej

PTV – objętość tarczowa (ang. *Planning Target Volume*)

Quantec – analiza ilościowa klinicznej odpowiedzi tkanek zdrowych (ang. *Quantitative Analysis of Normal Tissue Effects in the Clinic*)

R0 – zabieg doszczętny mikroskopowo

R1 – zabieg niedoszczętny mikroskopowo

R2 – zabieg niedoszczętny makroskopowo

S-1 - lek złożony, mający w składzie tagafur, gimeracyl i oteracyl

SEER – amerykański rejestr nowotworów (ang. *Surveillance Epidemiology and End Results*)

SOX – chemioterapia złożona z leku S-1 i oksaliplatyny

TNM – klasyfikacja zaawansowania nowotworu uwzględniająca status guza pierwotnego, regionalnych węzłów chłonnych oraz przerzutów odległych (ang. *Tumor, Nodes, Metastases*)

TOP GEAR – badanie kliniczne oceniające skuteczność przedoperacyjnej radiochemioterapii w porównaniu do chemioterapii okołooperacyjnej w raku żołądka

UICC/AJCC – Międzynarodowa Unia Walki z Rakiem/ Amerykański Komitet do Walki z Rakiem (ang. *International Union against Cancer/American Joint Committee on Cancer*)

UCK – Uniwersyteckie Centrum Kliniczne

WHO – Światowa Organizacja Zdrowia (ang. *World Health Organization*)

V20Gy – objętość narządu otrzymująca dawkę 20Gy lub wyższą

V30Gy - objętość narządu otrzymująca dawkę 30Gy lub wyższą

XELOX – chemioterapia złożona z kapecytabiny i oksaliplatyny

XP – chemioterapia złożona z kapecytabiny i cisplatyny

ZU – zakres ufności

WSTĘP

1. Epidemiologia, etiologia i klasyfikacja raka żołądka

Rak żołądka należy do najczęściej występujących nowotworów na świecie. Zajmuje czwarte miejsce pod względem zachorowalności na nowotwory złośliwe wśród mężczyzn (standaryzowany współczynnik zachorowalności wynosi 17,4/100 000) i piąte wśród kobiet (standaryzowany współczynnik zachorowalności wynosi 7,5/100 000) [1]. Co roku na świecie rozpoznawanych jest prawie milion nowych przypadków zachorowania na raka żołądka, a 738 000 osób umiera z powodu tego nowotworu [2]. Od 60 lat obserwuje się spadek zachorowania na raka żołądka w krajach Europy Zachodniej i w Stanach Zjednoczonych. Podczas gdy częstość zachorowania na raka dystalnej części żołądka i dna (zwykle związana z infekcją *Helicobacter pylori*) maleje, częstość zachorowania na gruczolakoraka wpustu i połączenia przełykowo-żołądkowego rośnie. Rejony na świecie charakteryzujące się najwyższymi współczynnikami zachorowalności to: Wschodnia Azja, Japonia, Europa Wschodnia i Ameryka Południowa [3,4].

W Polsce, podobnie jak na całym świecie, systematycznie zmniejsza się zachorowalność i umieralność z powodu nowotworów żołądka. Współczynniki te należą jednak w naszym kraju do najwyższych w Europie i są podobne do innych państw w regionie Europy Środkowej (np. Słowenii i Węgier). Standaryzowany współczynnik zachorowalności na raka żołądka wśród kobiet i mężczyzn w Polsce wynosi odpowiednio: 4,3 i 11,1/100 000 [5], a standaryzowany współczynnik umieralności wynosi odpowiednio: 3,6 i 10,7/100 000. Rak żołądka stanowi 4,9% wszystkich zachorowań na nowotwory złośliwe wśród mężczyzn i 2,6% wśród kobiet.

Na raka żołądka bardzo rzadko chorują osoby poniżej 30 roku życia. Zachorowalność rośnie po 30 roku życia zarówno wśród kobiet, jak i mężczyzn, osiągając szczyt w siódmej dekadzie życia. Zachorowalność na raka typu jelitowego rośnie szybciej z wiekiem niż na raka typu rozlanego, występuje on częściej u mężczyzn niż u kobiet. Natomiast na raka żołądka typu rozlanego chorują osoby młodsze, w

większości kobiety. Jego tło częściej też jest związane z podatnością uwarunkowaną genetycznie [6].

Czynniki ryzyka zachorowania na raka żołądka można podzielić na środowiskowe i uwarunkowanie genetyczne, te ostatnie rzadko są przyczyną raka żołądka. Do czynników środowiskowych zaliczyć można przede wszystkim dietę zawierającą dużo soli, związków azotowych, produktów wędzonych, źle przechowywanych i ubogą w świeże owoce i warzywa. W niektórych publikacjach wśród czynników ryzyka wymienia się też palenie tytoniu i picie alkoholu [4]. Badania epidemiologiczne wskazują na istotny związek między infekcją *Helicobacter pylori* a występowaniem raka żołądka typu jelitowego, którego rozwój prowadzi od zapalenia błony śluzowej żołądka, przez fazę zapalenia zanikowego, do metaplazji, a następnie dysplazji. Trzeba jednak podkreślić, że niewielka liczba osób zainfekowanych *Helicobacter pylori* rozwinie raka żołądka (ok. 3 przypadki rocznie na 10 000 zarażonych). Nie zaobserwowano natomiast związku między infekcją *Helicobacter pylori* a nowotworami wpustu czy połączenia żołądkowo-przełykowego. Czynnikiem ryzyka występowania raka w tej lokalizacji jest refluks przełykowy, który może prowadzić do metaplazji jelitowej, zwanej przełykiem Barretta [6], a następnie do dysplazji. Predyspozycje genetyczne wiążą się z występowaniem dziedzicznie uwarunkowanego raka typu rozlanego, który jest spowodowany mutacją genu E-kadheryny – *CDH1*. Występowanie mutacji tego genu wiąże się z 70% ryzykiem rozwoju raka żołądka i jest podstawą do profilaktycznej gastrektomii u bezobjawowych nosicieli. Rak żołądka występuje również częściej u osób z mutacjami genów *BRCA* i zespołem Lyncha [4,7].

Najczęściej spotykanym typem histologicznym jest rak gruczołowy, stanowiący około 90-95% wszystkich nowotworów żołądka. Znacznie rzadziej występują chłoniaki, nowotwory podścieliskowe przewodu pokarmowego (GIST), mięsaki, nowotwory neuroendokrynne oraz raki płaskonabłonkowe. W praktyce klinicznej wykorzystywane są dwa systemy klasyfikacji histologicznej raka gruczołowego żołądka: klasyfikacja WHO i Laurena. Według klasyfikacji WHO gruczolakoraki żołądka dzieli się na: cewkowe, brodawkowate, śluzowe i sygnetowatokomórkowe [6]. Według klasyfikacji Laurena gruczolakoraki żołądka są dzielone na typ jelitowy lub rozlany. Typ jelitowy

rosnący na podłożu metaplastji jelitowej dominuje w rejonach o wysokiej zachorowalności i cechuje się lepszym rokowaniem. W tym typie nowotworu częściej stwierdza się nadmierną ekspresję białka HER2. Typ rozlany zaś częściej dotyczy osób młodszych, występuje głównie w rejonach o niskiej zachorowalności, umiejscawia się częściej we wpuście i jest związany z gorszym rokowaniem [7]. Do zaburzeń molekularnych, które prowadzą do powstania odrębnych podtypów biologicznych raka żołądka należą: mutacje *CDH1*, ampifikacja genu *HER2* oraz nadmierna ekspresja i ampifikacja genu *MET* [4].

2. Leczenie operacyjne raka żołądka

Podstawową metodą leczenia chorych na wczesnego i wybranych chorych na miejscowo zaawansowanego raka żołądka jest radykalny zabieg operacyjny. Jedynie bardzo wczesna postać raka żołądka (T1aN0M0, guz nie przekraczający 2cm, G1) może być leczona za pomocą endoskopowej resekcji lub endoskopowej dysekcji podśluzówkowej. Ten drugi zabieg uważany jest za bardziej radykalny. Endoskopowe operacje są przeważnie wykonywane w krajach o wysokiej zachorowalności na raka żołądka i tam, gdzie prowadzi się aktywne badania przesiewowe, które pozwalają wykryć nowotwór w tak wczesnej postaci. W przypadkach raków bardziej zaawansowanych zaleca się częściową lub całkowitą gastrektomię wraz z usunięciem węzłów chłonnych. Rutynowa całkowita gastrektomia nie poprawia czasu przeżycia w porównaniu z zabiegiem częściowej gastrektomii i nie jest zalecana u wszystkich chorych, wiąże się natomiast z większą śmiertelnością okołoperacyjną. Zakres zabiegu operacyjnego dla guzów zlokalizowanych w trzonie lub odźwierniku to radykalna dystalna subtotalna resekcja żołądka, która polega na wycięciu ok. 80% tego narządu, przy zapewnieniu marginesu co najmniej 5 cm. Raki położone w części proksymalnej lub rozległe powinny być leczone za pomocą całkowitej gastrektomii, aczkolwiek nie jest ona konieczna, gdy wycięcie częściowe żołądka zapewni margines co najmniej 5 cm. W niektórych przypadkach konieczne jest poszerzenie zabiegu o dystalną część przełyku lub dwunastnicę, jeżeli nacieki nowotworowy szerzy się na te narządy.

Zabiegowi całkowitej gastrektomii często towarzyszy splenektomia, wykonywana w przypadku lokalizacji guza nowotworowego w części proksymalnej lub w trzonie w pobliżu krzywizny większej. Ta lokalizacja jest związana z częstszym występowaniem przerzutów do węzłów chłonnych wnęki śledziony i usunięcie wnęki tego narządu wiąże się z koniecznością wykonania splenektomii [7]. Poszerzenie gastrektomii o usunięcie śledziony było przedmiotem badań prospektywnych oraz randomizowanego badania klinicznego przeprowadzonego w Korei. Wnioski z cytowanego badania z udziałem 207 chorych wskazują na brak korzyści z przeprowadzania rutynowej splenektomii przy niepowiększonych węzłach chłonnych wnęki śledziony oraz na niewielki wzrost powikłań pooperacyjnych oraz śmiertelności okołoperacyjnej w wyniku tego zabiegu [8].

Radykalny zabieg chirurgiczny obejmuje usunięcie węzłów chłonnych okołozołądkowych (resekcja D1) lub bardziej rozległą limfadenektomię obejmującą węzły chłonne okolicy lewej tętnicy żołądkowej, tętnicy wątrobowej wspólnej, pnia trzewnego i wnęki śledziony (resekcja D2). Przez lata trwała dyskusja nad optymalnym zakresem resekcji węzłów chłonnych. Wyniki dwóch dużych randomizowanych badań klinicznych: holenderskiego (*Dutch Gastric Cancer Trial*) oraz brytyjskiego (*UK Medical Research Council Trial*) wskazują na korzyść z zastosowania resekcji D2. W roku 2010 ukazały się piętnastoletnie wyniki badania holenderskiego z udziałem 996 chorych [9]. Do badania byli kwalifikowani pacjenci z rakiem gruczołowym żołądka, bez przerzutów odległych, w wieku poniżej 85 roku życia, którzy byli poddani radykalnej gastrektomii i zostali losowo przydzieleni do limfadenektomii D1 lub D2. Odsetek zgonów z powodu raka żołądka był znamienne wyższy w grupie, która była poddana resekcji D1 w porównaniu z resekcją D2 (odpowiednio 48% i 37%), podczas gdy zgony z innych przyczyn były tak samo częste w obu grupach. Odsetek wznów miejscowych u chorych, którzy przebyli resekcję D1 wynosił 22%, zaś u chorych, którzy przebyli resekcję D2 - 12%. Regionalne nawroty również były częstsze w grupie z resekcją D1 niż w grupie z resekcją D2 (odpowiednio 19 % i 13%). Zabieg limfadenektomii D2 wiązał się ze znamienne wyższą śmiertelnością okołoperacyjną w porównaniu do zabiegu limfadenektomii D1 (odpowiednio 10% i 4%). Przyczyną tak wysokiej śmiertelności okołoperacyjnej było resekowanie śledziony i trzustki wykonywane rutynowo w

przypadku procedury D2. Obecnie stosuje się zabiegi bardziej bezpieczne z zaoszczędzeniem śledziony oraz trzustki. Pomimo że w cytowanym badaniu, podobnie jak w badaniu brytyjskim nie wykazano znamiennej różnicy czasu przeżycia (15 letnie wskaźniki przeżycia całkowitego wynoszą odpowiednio 21% w grupie po resekcji D1 i 27% po resekcji D2; $P=0,34$), limfadenektomia D2 jest obecnie postępowaniem zalecanym [9]. Przyjmuje się również, że węzły chłonne wnęki śledziony i okołowpustowe lewe nie muszą być usuwane w czasie resekcji dalszej części żołądka. Należy dążyć do tego, by preparat histopatologiczny zawierał co najmniej 15 węzłów chłonnych [10].

Według danych pochodzących z amerykańskiego rejestru *Surveillance Epidemiology and End Results* (SEER) dotyczącego chorych na raka żołądka leczonych operacyjnie w latach 1991-2000, 5-letnie prawdopodobieństwo przeżycia w I stopniu zaawansowania wynosiło 57 - 71%, w II 33 - 46%, a w III 9 -20%. Raportowane w Japonii wskaźniki przeżycia są około dwukrotnie wyższe (średnio 52%) w porównaniu do Stanów Zjednoczonych i Europy (średnio 20 -25%) [10].

3. Rola radioterapii w leczeniu raka żołądka

Wyniki leczenia chirurgicznego raków zaawansowanych pozostają nadal niezadawalające. Zarówno miejscowe, jak i odległe niepowodzenia są częstym zjawiskiem. Pięcioletnie prawdopodobieństwo przeżycia chorych z zajęтыми węzłami chłonnymi wynosi około 15-25%. Aż u 60% chorych z naciekiem guza przekraczającym warstwę mięśniową i z przerzutami do węzłów chłonnych przyczyną niepowodzenia jest wznowa miejscowa. U około 20% chorych jest to jedyne miejsce nawrotu choroby. Do najczęstszych lokalizacji nawrotów miejscowo regionalnych należą: łoża po guzie żołądka, zespoleń i okoliczne węzły chłonne [11]. Z powodu niezadawalających wyników radykalnego leczenia chirurgicznego podjęto liczne próby zastosowania radioterapii lub chemioterapii w skojarzeniu z leczeniem operacyjnym.

Samodzielna radioterapia jako leczenie przed lub pooperacyjne była przedmiotem badań klinicznych z losowym doбором chorych w latach 90 ubiegłego wieku. W pracy *British Cancer Stomach Group* przedstawiono wyniki leczenia 432 chorych, którzy byli losowo przydzieleni do trzech grup: do radykalnego zabiegu operacyjnego, do zabiegu operacyjnego z radioterapią pooperacyjną i do zabiegu operacyjnego z chemioterapią pooperacyjną. Nie zaobserwowano różnic czasu przeżycia między analizowanymi grupami chorych. Wykazano natomiast znamienne niższy odsetek wznów miejscowych u pacjentów poddanych leczeniu operacyjnemu i radioterapii pooperacyjnej w porównaniu do pacjentów wyłącznie operowanych lub operowanych i otrzymujących chemioterapię pooperacyjną (odpowiednio 10%, 27% i 19%) [12]. W drugim badaniu z udziałem 370 chorych poddano analizie rolę przedoperacyjnej radioterapii u chorych na raka gruczołowego o szczególnej lokalizacji - we wpusćcie żołądka. Pacjenci otrzymali radykalne leczenie chirurgiczne samodzielne lub z przedoperacyjną radioterapią. Czas przeżycia był znamienne dłuższy w grupie pacjentów, którzy otrzymali przedoperacyjną radioterapię w porównaniu do tych, którzy byli wyłącznie operowani (5 - letnie wskaźniki przeżycia wynosiły odpowiednio 30,1% i 19,75%, a 10-letnie 20,26% i 13,3%; $P=0,0094$) [13]. Radioterapia pooperacyjna była przedmiotem pracy Guzel-Szczepiórkowskiej i wsp. przeprowadzonej w Centrum Onkologii w Warszawie w latach 1984-1995 w grupie 85 chorych z gruczolakorakiem żołądka [14]. Podstawą do kwalifikacji chorych była obecność cechy T3 lub T4 i/lub zajęcie węzłów chłonnych i/lub brak mikroskopowo radykalnej resekcji chirurgicznej. Nie wykazano wpływu radioterapii pooperacyjnej na całkowity czas przeżycia i czas przeżycia wolny od nowotworu. Korzyść z zastosowania samodzielnej radioterapii w połączeniu z zabiegiem chirurgicznym jest nieudokumentowana i ta metoda leczenia nie znajduje miejsca w rutynowym postępowaniu.

4. Rola chemioterapii w leczeniu raka żołądka

Zastosowanie leczenia systemowego w raku żołądka jest przedmiotem stałego zainteresowania i licznych badań klinicznych. Pierwsze badania wskazujące na aktywność cytostatyków w monoterapii pooperacyjnej raka żołądka pochodzą z lat siedemdziesiątych ubiegłego wieku, kiedy pojawiły się doniesienia o skuteczności mitomycyny w tym wskazaniu [15,16]. W międzyczasie opracowano szereg schematów wielolekowych, a skuteczność chemioterapii pooperacyjnej analizowano w licznych badaniach klinicznych. Ich wyniki podsumowywano w sukcesywnie publikowanych metaanalizach. Pierwsza z nich nie wykazała wpływu chemioterapii na ryzyko zgonu [17]. Kolejne prace przemawiały jednak za zyskiem z tej formy leczenia [18,19,20]. W 2010 roku opublikowano systematyczny przegląd badań z chemioterapią uzupełniającą przeprowadzony na podstawie dostępnych danych z 17 badań i obejmujący grupę 3838 chorych. W pracy tej wykazano obniżenie ryzyka zgonu w grupie chorych otrzymujących chemioterapię z udziałem 5-fluororacylu zarówno dla czasu przeżycia wolnego od nawrotu, jak i całkowitego czasu przeżycia. Zaobserwowano niewielką, ale znamioną poprawę wskaźnika przeżycia 5-letniego o 5,8% i 10-letniego o 7,4%. Na ten efekt miały wpływ przede wszystkim badania prowadzone w krajach Dalekiego Wschodu [21]. Na uwagę zasługują wyniki badania japońskiego, w którym zastosowanie leku złożonego S-1 (tagafur, gimeracyl i oteracyl) po radykalnym zabiegu operacyjnym z limfadenektomią przynajmniej D2 u pacjentów w stopniu zaawansowania II lub III zmniejszyło ryzyko zgonu o 32% w porównaniu z wyłącznym leczeniem chirurgicznym. Pięcioletnie wskaźniki całkowitego przeżycia chorych leczonych w sposób skojarzony wynosiły 71,7% w porównaniu do 61,1% u chorych wyłącznie operowanych. Na podstawie cytowanego badania chemioterapia pooperacyjna z udziałem leku S-1 stała się postępowaniem rutynowym w Japonii [22]. Kolejną pracą jest azjatyckie badanie CLASSIC z udziałem 1035 chorych, którego 5-letnie wyniki zostały opublikowane w 2014 roku. W badaniu tym porównywano chemioterapię z zastosowaniem kapecytabiny z oksaliplatyną (XELOX) po zabiegu chirurgicznym D2 w raku żołądka w II i III stopniu zaawansowania z samodzielnym zabiegiem operacyjnym. Zarówno 5-letnie wskaźniki przeżycia wolnego od wznowy jak przeżycia całkowitego okazały się wyższe w grupie chorych otrzymujących

chemioterapię, odpowiednio 68% vs 53% i 78% vs 69%. Na podstawie powyższych wyników chemioterapia z kapecytabiną i oksaliplatyną po radykalnej resekcji D2 jest jedną z opcji leczenia zaawansowanego raka żołądka [23].

Inną formą leczenia systemowego w raku żołądka jest chemioterapia okołoperacyjna. Najczęściej stosowany schemat polega na podaniu trzech cykli chemioterapii złożonej z cispaltyny, epirubicyny i 5-fluorouracylu w ciągłym wlewie (ECF) przed zabiegiem operacyjnym i trzech cykli po operacji. Jak wykazano w europejskim badaniu klinicznym III fazy MAGIC, postępowanie takie u chorych na raka żołądka w II i III stopniu zaawansowania pozwala na poprawę czasu przeżycia i czasu do nawrotu [24]. Wskaźnik pięcioletniego przeżycia wyniósł w tym badaniu odpowiednio 36,6% oraz 23% w grupie badanej i kontrolnej. Z innego badania tego samego autora wiadomo, że w przypadku choroby zaawansowanej miejscowo i rozsianej zamiana cisplatyny na oksaliplatynę (EOF) i 5-fluorouracylu na kapecytabinę (ECX, EOX) pozwala na większą wygodę leczenia i wiąże się z odmiennym profilem działań niepożądanych [25].

5. Leczenie skojarzone w raku żołądka z udziałem radio i chemioterapii

Badania kliniczne z zastosowaniem radioterapii z chemioterapią w miejscowo zaawansowanym raku żołądka przeprowadzono już w latach sześćdziesiątych i siedemdziesiątych ubiegłego wieku z zachęcającymi wynikami. W jednym z pierwszych, małym badaniu randomizowanym z Mayo Clinic 48 chorych na nieoperacyjnego raka żołądka lub z nowotworem przetrwałym po zabiegu operacyjnym otrzymało wyłączną radioterapię lub radioterapię z 5-fluorouracylem. Wskaźniki 5-letniego przeżycia okazały się wyższe, gdy zastosowano radioterapię z chemioterapią w porównaniu do samodzielnej radioterapii i wynosiły odpowiednio 12% i 0% [26]. Wyniki kontrolowanych badań klinicznych przeprowadzonych w latach późniejszych, dotyczących uzupełniającej radiochemioterapii były również wysoce obiecujące, choć nie w pełni jednoznaczne [27,28].

Radiochemioterapia pooperacyjna ma swoją ugruntowaną pozycję i jest postępowaniem standardowym w Stanach Zjednoczonych i w wielu ośrodkach europejskich. Dotyczy to zaawansowanych gruczolakoraków żołądka, po radykalnej resekcji. Leczenie to zostało wprowadzone na szeroką skalę po opublikowaniu w 2001 roku wyników randomizowanego badania klinicznego INT0116 [29]. Do badania tego zakwalifikowano 556 chorych z rakiem gruczołowym żołądka i połączenia żołądkowo-przełykowego, po radykalnym zabiegu operacyjnym, z ujemnymi marginesami chirurgicznymi. W ramieniu badanym zastosowano 5-fluorouracyl w dawce 425 mg/m^2 i leukoworynę w dawce 20 mg/m^2 przez 5 dni. Jeden cykl chemioterapii podawano przed radioterapią i dwa cykle po zakończeniu napromieniania. W trakcie radioterapii stosowano 5-fluorouracyl w dawce 400 mg/m^2 i leukoworynę w dawce 20 mg/m^2 przez pierwsze 4 dni i ostatnie 3 dni napromieniania. W obszarze leczenia uwzględniono: łożę po guzie żołądka z marginesem, zespolenie oraz okoliczne węzły chłonne. Dawka radioterapii wynosiła 45 Gy w 25 frakcjach, 5 razy w tygodniu (dawka frakcyjna - 1,8 Gy). Wyniki badania wskazywały na znamienne korzyść leczenia uzupełniającego: 3-letnie wskaźniki przeżycia całkowitego wynosiły 50% w grupie z radiochemioterapią i 41% w grupie chorych wyłącznie operowanych. Ryzyko względne zgonu w grupie operowanej w porównaniu do grupy, która otrzymała leczenie uzupełniające wynosiło 1,35 (95% zakres ufności: 1,09-1,66; $P=0,005$). Trzyletni wskaźnik przeżycia wolnego od nawrotu był również wyższy dla chorych leczonych w sposób skojarzony w porównaniu z chorymi wyłącznie operowanymi i wynosił odpowiednio 48% i 31%. Zysk z zastosowania radiochemioterapii pooperacyjnej według schematu Macdonalda został potwierdzony w analizie Smalleya z 2012 roku [30]. 10-letnie wskaźniki przeżycia wynosiły 25,9% w grupie z radiochemioterapią pooperacyjną w porównaniu do 17,3% w grupie pacjentów wyłącznie operowanych. Badanie Macdonalda stało się podstawą stosowania leczenia pooperacyjnego z udziałem radio i chemioterapii, należy jednak wspomnieć o jego słabych stronach. Dotyczą one przede wszystkim suboptymalnego leczenia chirurgicznego - u 54% chorych była to resekcja D0, oznaczająca niekompletną limfadenektomię węzłów okołożołądkowych. Zaledwie 36% chorych przebyło resekcją D1 z usunięciem węzłów chłonnych okołożołądkowych, a tylko 10% resekcją D2, która jest obecnie postępowaniem zalecanym.

Zastosowanie radiochemioterapii po zabiegu radykalnym D2 jest obecnie przedmiotem kontrowersji. W holenderskim badaniu retrospektywnym przeprowadzono analizę niepowodzeń miejscowych wśród chorych poddanych resekcji D1 i D2. W obu grupach pacjentów stosowano radiochemioterapię. Wnioski z badania były następujące: po resekcji D1 zastosowanie radiochemioterapii pooperacyjnej ma znaczący wpływ na odsetek wznów miejscowych, zaś po resekcji D2 nie zaobserwowano takiej zależności [31]. Z kolei koreańskie badanie obserwacyjne dowodzi, że radiochemioterapia pooperacyjna wdrożona po radykalnym zabiegu operacyjnym D2, wydłuża czas przeżycia i obniża odsetek wznów miejscowych. W badaniu tym obserwacji poddano 544 chorych po radykalnym zabiegu D2 i radiochemioterapii według schematu Macdonalda vs. 446 chorych wyłącznie operowanych. Mediana całkowitego czasu przeżycia okazała się znamienne dłuższa w grupie otrzymującej radiochemioterapię w porównaniu z grupą wyłącznie operowaną (odpowiednio 95,3 i 62,6 miesięcy). Zastosowanie leczenia uzupełniającego wiązało się również z dłuższą medianą czasu przeżycia wolnego od wznowy (odpowiednio 76 i 53 miesiące) [32].

Do innych wniosków doprowadziło badanie z losowym doбором chorych ARTIST oceniające rolę pooperacyjnej radiochemioterapii u pacjentów z rakiem żołądka poddanych radykalnemu zabiegowi operacyjnemu D2. W badaniu udział wzięło 458 pacjentów. W jednej grupie zastosowano 6 cykli chemioterapii XP pooperacyjnie (kapecytabina z cisplatyną), w drugiej pacjenci otrzymywali pooperacyjnie 2 cykle chemioterapii XP, następnie radioterapię w dawce 45 Gy łącznie z kapecytabiną i 2 cykle chemioterapii XP. Analizie poddano jedynie przeżycia wolne od wznowy i stwierdzono brak różnic między dwoma grupami, jednak w podgrupie chorych z zajęтыми węzłami chłonnymi zaobserwowano korzyść z dodania radioterapii [33]. Obecnie dostępne są dane z 2015 roku, po 7-letnim okresie obserwacji. Nadal przeżycia wolne od wznowy i przeżycia całkowite nie różnią się między grupami. Potwierdzono w tym badaniu korzyść z zastosowania radiochemioterapii w podgrupie pacjentów z zajęтыми węzłami chłonnymi oraz w typie jelitowym raka żołądka [34]. Na uwagę zasługuje fakt, że u 60% pacjentów biorących udział w badaniu ARTIST rozpoznano chorobę nowotworową w niskim stopniu zaawansowania (IB i II).

Jednym z zarzutów do badania Macdonalda był wysoki odsetek działań niepożądanych leczenia. Zaplanowane leczenie ukończyło 181 chorych, czyli 64% grupy włączonej do badania, 17% pacjentów przerwało leczenie z powodu działań ubocznych. U 41% chorych wystąpiły działania niepożądane w stopniu 3, u 32% w stopniu 4 i u 1% w stopniu 5. Najczęstsze były: powikłania hematologiczne w stopniu 3 i 4 (54% chorych) oraz powikłania żołądkowo-jelitowe, które obejmowały nudności, wymioty i biegunkę (33% chorych). Poza tym zaobserwowano powikłania infekcyjne, neurologiczne, sercowo-naczyniowe i rzadziej inne. Wysoki odsetek powikłań mógł być związany ze stosowaniem prostej techniki radioterapii dwóch pól przeciwstawnych oraz dużego obszaru napromieniania. W odróżnieniu od radioterapii stosowanej w pracy Macdonalda współczesna radioterapia opiera się na planowaniu konformalnym trójwymiarowym, lub też na planowaniu z użyciem modulacji intensywności dawki (IMRT). Objętość do napromieniania (objętość tarczowa PTV) jest wyznaczana na podstawie badań tomografii komputerowej wykonanych przed oraz po zabiegu operacyjnym. Zastosowanie współczesnych technik radioterapii pozwala znacząco obniżyć dawkę promieniowania na zdrowe tkanki. Gdy porównano plany leczenia z użyciem 2 pól równoległych przeciwstawnych z planowaniem konformalnym trójwymiarowym dawka w obszarze napromienianym była bardziej jednorodna oraz dawki na nerki i rdzeń kręgowy były znacząco niższe, co powinno wpłynąć na mniejszy odsetek powikłań wczesnych i późnych [35,36]. Nadzieję na poprawę tolerancji radioterapii przyniosło wprowadzenie nowoczesnej techniki napromieniania z modulacją intensywności dawki (IMRT). W 2010 roku opublikowano wyniki badania Minn z Uniwersytetu w Stanford porównującego skuteczność oraz działania niepożądane leczenia u chorych poddanych radiochemioterapii pooperacyjnej w gruczolakoraku żołądka. U 23 chorych zastosowano radioterapię konformalną trójwymiarową (3D), natomiast u 31 radioterapię z modulacją intensywności dawki, w tym u 23 pacjentów stosowano bramkowanie oddechowe. Dwuletnie wskaźniki przeżycia całkowitego wynosiły odpowiednio 51% i 65% ($P=0,5$), odsetek wznów miejscowych odnotowano na podobnym poziomie odpowiednio 15% i 13%. Zastosowanie techniki IMRT pozwoliło na podanie wyższej dawki u niektórych pacjentów. Powikłania żołądkowo - jelitowe w stopniu powyżej 2 zaobserwowano u zbliżonej liczby chorych w obu grupach – 61,5% w grupie z radioterapią 3D i 61,2% w

grupie z radioterapią IMRT. Przy pomocy radioterapii z modulacją intensywności dawki uzyskano lepszą ochronę wątroby i nerek [37]. Rola radioterapii z intensywną modulacją dawki była przedmiotem badania chińskiego, w którym porównano pooperacyjną chemioterapię z 5-fluorouracylem i leukoworyną z tą samą chemioterapią zastosowaną łącznie z radioterapią z użyciem techniki IMRT. W badaniu tym wzięło udział 380 chorych z miejscowo zaawansowanym rakiem żołądka poddanych radykalnemu zabiegowi chirurgicznemu D2. Pięcioletnie prawdopodobieństwo całkowitego przeżycia w grupie z radiochemioterapią pooperacyjną było nieznamiennie wyższe w porównaniu do grupy z chemioterapią pooperacyjną – 48,4% w porównaniu do 41,8% ($p=0,122$). Mniejszy był odsetek wznów miejscowych u chorych, którzy otrzymali radiochemioterapię – 15,6% w porównaniu do 24,2% ($P=0,042$) [38].

Korzyść z dodania radioterapii do chemioterapii pooperacyjnej wciąż więc pozostaje przedmiotem kontrowersji. W 2013 roku opublikowano wyniki metaanalizy 13 badań randomizowanych oceniających rolę radioterapii uzupełniającej. W pracy tej stwierdzono, że zastosowanie radioterapii uzupełniającej jest związane ze znaczącą poprawą czasu przeżycia (współczynnik ryzyka zgonu $HR = 0,78$, $P<0,001$) oraz czasu przeżycia wolnego od wznowy ($HR = 0,71$, $P<0,001$). W grupie 5 badań porównywano pooperacyjną radiochemioterapię z pooperacyjną chemioterapią, uzyskując podobną redukcję ryzyka wznowy ($HR=0,77$, $P=0,002$) i zgonu ($HR=0,83$, $P=0,087$).

Podsumowując, zastosowanie radioterapii pooperacyjnej wiąże się z około 20% redukcją ryzyka zgonu u chorych na operacyjnego raka żołądka. Zebrane dane nie pozwalają na jednoznaczne wyróżnienie grupy chorych, która nie odnosi korzyści z radioterapii [39].

CELE PRACY

1. Retrospektywna analiza technik radioterapii uzupełniającej po zabiegu operacyjnym chorych na raka żołądka w trzech polskich ośrodkach.
2. Ocena odległych wyników leczenia uzupełniającego z udziałem radioterapii i chemioterapii po zabiegu operacyjnym chorych na raka żołądka.
3. Analiza czynników rokowniczych w badanej grupie chorych poddanych radykalnemu zabiegowi chirurgicznemu i pooperacyjnej radiochemioterapii.

Materiał i metody

1. Opis badanej grupy

Niniejsza praca jest wieloośrodkową, retrospektywną analizą 211 chorych na raka żołądka i pogranicza przełykowo - żołądkowego leczonych radykalnie operacyjnie, a następnie poddanych pooperacyjnej radiochemioterapii w latach 2002 – 2010. Zabiegi operacyjne były przeprowadzone w większości w oddziałach chirurgii onkologicznej: w Gdyńskim Centrum Onkologii, Szpitalu MSWiA w Olsztynie, w Szpitalu Wojewódzkim w Słupsku, w Klinice Chirurgii Onkologicznej UCK w Gdańsku, ale też w oddziałach chirurgii ogólnej. Chorzy otrzymali uzupełniającą radioterapię w trzech ośrodkach: Oddziale Onkologii i Radioterapii oraz Zakładzie Teleradioterapii Gdyńskiego Centrum Onkologii, Zakładzie Teleradioterapii Szpitala MSWiA w Olsztynie oraz w Klinice Onkologii i Radioterapii UCK w Gdańsku. Chemioterapia była podawana w Oddziale Chemioterapii Diennej i Oddziale Onkologii i Radioterapii Gdyńskiego Centrum Onkologii, Oddziale Chemioterapii Szpitala Wojewódzkiego w Słupsku, Oddziale Chemioterapii Szpitala MSWiA w Olsztynie, Klinice Onkologii i Radioterapii UCK w Gdańsku oraz w Wojewódzkim Centrum Onkologii w Gdańsku.

Dane uzyskano z dokumentacji medycznej dostępnej we wspomnianych ośrodkach, a także z dokumentacji medycznej przychodni onkologicznych. W niektórych przypadkach brakujące informacje uzyskano z rozmów telefonicznych z chorymi i ich rodzinami.

Datę zgonu lub ostatniej obserwacji ustalono dla wszystkich chorych. Informacje dotyczące zgonów otrzymano z Biura Ewidencji Ludności. Mediana okresu obserwacji wynosiła 7,1 lat (95% zakres ufności: 6,4 - 7,8 lat).

Analizie poddano 211 chorych, wśród których było 61 kobiet (29%) i 150 mężczyzn (71 %) w wieku 35 - 76 lat (mediana 57 lat).

Guz nowotworowy był zlokalizowany we wpuście u 34 chorych (17%), w dnie żołądka u 6 chorych (3%), w trzonie u 115 pacjentów (56%) i w okolicy przedodźwiernikowej i odźwierniku u 49 pacjentów (24%). W 1 przypadku (1%) nowotwór był wieloogniskowy.

U 97 chorych (46%) wykonano gastrektomię całkowitą, gastrektomię subtotalną u 45 (21%), natomiast gastrektomię całkowitą poszerzoną wykonano u 69 chorych (33%). Limfadenektomię D1 przeprowadzono u 74 pacjentów (35%), limfadenektomię D2 u 45 (21%), inną niż powyższe u 92 (44%). Gastrektomię poszerzono o resekcję śledziony w 63 przypadkach (30%).

W 195 przypadkach (92%) w badaniu histopatologicznym materiału pooperacyjnego zabieg określono jako mikroskopowo doszczętny, jedynie w 10 przypadkach (5%) stwierdzono komórki nowotworowe w linii cięcia chirurgicznego (resekcja R1), u 1 chorego (1%) operacja była niedoszczętna makroskopowo. W 5 (2%) przypadkach nie podano informacji odnośnie marginesów zabiegu chirurgicznego. Mediana liczby usuniętych węzłów chłonnych wynosiła 17 (zakres: 0 - 72).

Dominującym typem histologicznym był rak gruczołowy – 201 przypadków (95%), w 1 przypadku rozpoznano raka płaskonabłonkowego. Inne typy histologiczne nowotworu stanowiły 4% przypadków. Nowotwór został określony jako niskozróżnicowany (G3) u 113 pacjentów (54%), średniozróżnicowany (G2) u 75 (36%) i wysokozróżnicowany (G1) u 3 (1%) chorych. Stopnia zróżnicowania komórkowego w materiale histopatologicznym nie określono u 20 (10%) pacjentów. W materiale pooperacyjnym pochodzącym od 140 chorych typ raka został oceniony według skali Laurena - u 54 (26%) osób stwierdzono typ jelitowy, u 61 (29%) typ rozlany i u 25 (12%) typ mieszany.

Stopień zaawansowania określono według klasyfikacji TNM-UICC/AJCC z 2002 roku. W analizowanym materiale przeważały guzy zaawansowane. Kategorię T1 stwierdzono u 4 (2%) chorych, T2 u 53 (25%), T3 u 139 (66%) pacjentów, a T4 u 13 (6%). W 2 przypadkach nie określono zaawansowania guza nowotworowego. U 23 (11%) pacjentów nie stwierdzono przerzutów do węzłów chłonnych. Zajęcie 1 - 6 węzłów (N1) stwierdzono u 107 (51%) pacjentów, zajęcie 7 - 15 węzłów (N2) u 59

(28%), zaś przerzuty do więcej niż 15 węzłów (N3) w 16 (8%) przypadkach. Mediana liczby zajętych węzłów chłonnych wynosiła 5 (zakres: 1 - 52).

Tabela 1: Charakterystyka demograficzna chorych

	Ośrodek 1	Ośrodek 2	Ośrodek 3	Razem
Wiek				
Mediana	57	55	57	57
Zakres	(39 - 74)	(38 - 74)	(35 - 76)	(35 - 76)
Płeć				
M	57 (78%)	24 (77%)	69 (64%)	150 (71%)
K	16 (22%)	7 (23%)	38 (36%)	61 (29%)

Tabela 2: Charakterystyka histopatologiczna

	Ośrodek 1	Ośrodek 2	Ośrodek 3	Ogółem
Typ histopatologiczny wg WHO				
Rak gruczolowy	72 (99%)	30 (97%)	99 (93%)	201 (95%)
Rak płaskonabłonkowy	1 (1%)	0	0	1 (1%)
Inne	0	1 (3%)	8 (7%)	9 (4%)
Typ histopatologiczny wg Laurena				
Jelitowy	15 (21%)	3 (10%)	36 (34%)	54 (26%)
Rozlany	7 (10%)	11 (35%)	43 (40%)	61 (29%)
Mieszany	4 (5%)	1 (3%)	20 (19%)	25 (12%)
Nieznany	47 (64%)	16 (52%)	8 (7%)	71 (34%)
Cecha pT wg klasyfikacji z 2002 roku				
T1	2 (3%)	0	2 (2%)	4 (2%)
T2	5 (7%)	15 (48%)	33 (31%)	53 (25%)

T3	62 (85%)	12 (39%)	65 (61%)	139 (66%)
T4	4 (5%)	2 (6%)	7 (7%)	13 (6%)
Tx	0	2 (6%)	0	2 (1%)
Cecha pN wg klasyfikacji z 2002 roku				
N0	5 (7%)	1 (3%)	17 (16%)	23 (11%)
N1	41 (56%)	13 (42%)	53 (50%)	107 (51%)
N2	19 (26%)	14 (45%)	26 (24%)	59 (28%)
N3	6 (8%)	1 (3%)	9 (8%)	16 (8%)
Nx	2 (3%)	2 (6%)	2 (2%)	6 (3%)
Stopień zróżnicowania				
1	1 (1%)	0	2 (2%)	3 (1%)
2	28 (38%)	8 (26%)	39 (36%)	75 (36%)
3	31 (42%)	20 (65%)	62 (58%)	113 (54%)
nieznany	13 (18%)	3 (10%)	4 (4%)	20 (10%)
Liczba usuniętych węzłów chłonnych				
Mediana	19	17	14	17
Zakres	0 - 72	9 - 64	0 - 56	0 - 72
Liczba zajętych węzłów chłonnych				
Mediana	3	6	3	5
Zakres	0 - 52	0 - 18	0 - 33	0 - 52
Cecha R				
R0 - zabieg doszczętny	67 (92%)	26 (84%)	102 (95%)	195 (92%)
R1 - niedoszczętność mikroskopowa	4 (5%)	2 (6%)	4 (4%)	10 (5%)
R2 - niedoszczętność makroskopowa	0	0	1 (1%)	1 (1%)
Nieznana	2 (3%)	3 (10%)	0	5 (2%)
Odległość od najbliższego marginesu w mm				
Mediana	25	20	11	15
Zakres	3 - 70	0 - 60	0 - 60	0 - 70

Tabela 3: Charakterystyka kliniczna chorych

	Ośrodek 1	Ośrodek 2	Ośrodek 3	Ogółem
Rodzaj zabiegu operacyjnego				
Gastrektomia całkowita	34 (47%)	15 (48%)	48 (45%)	97 (46%)
Gastrektomia subtotalna	7 (10%)	4 (13%)	34 (32%)	45 (21%)
Gastrektomia poszerzona	32 (44%)	12 (39%)	25 (23%)	69 (33%)
Zakres limfadenektomii				
D1	29 (40%)	7 (23%)	38 (36%)	74 (35%)
D2	18 (25%)	14 (45%)	13 (12%)	45 (21%)
Inna	26 (36%)	10 (32%)	56 (52%)	92 (44%)
Splenektomia				
Nie wykonano	48 (66%)	19 (61%)	81 (76%)	148 (70%)
Wykonano	25 (34%)	12 (39%)	26 (24%)	63 (30%)
Lokalizacja guza				
Wpust	13 (18%)	3 (10%)	18 (18%)	34 (17%)
Dno	6 (8%)	0	0	6 (3%)
Trzon	30 (41%)	20 (67%)	65 (64%)	115 (56%)
Przedodźwiernik i odźwiernik	24 (33%)	7 (23%)	18 (18%)	49 (24%)
Wielogniskowy	0	0	1 (1%)	1 (1%)

2. Opis leczenia pooperacyjnego

Do leczenia pooperacyjnego z udziałem radioterapii i chemioterapii kwalifikowani byli chorzy w dobrym stanie ogólnym (PS 0-1), z naciekiem całej grubości ściany żołądka lub zajęciem narządów sąsiednich (pT3, pT4) lub z obecnością

przerzutów w regionalnych węzłach chłonnych. U większości chorych leczenie adjuwantowe zostało przeprowadzone według schematu Macdonalda zgodnie z oryginalną publikacją. 203 (96%) pacjentów otrzymało schemat LF (5-fluorouracyl i leukoworyna). Inny schemat chemioterapii zastosowano u 2 (1%) chorych, a w 6 (3%) przypadkach schemat chemioterapii jest nieznan. Pacjenci otrzymali od 1 do 6 cykli chemioterapii (mediana 5 cykli).

Tabela 4: Leczenie pooperacyjne

	Ośrodek 1	Ośrodek 2	Ośrodek 3	Ogółem
Schemat chemioterapii				
5-FU/LV	73 (100%)	30 (97%)	100 (94%)	203(96%)
Inny	0	1 (3%)	1 (1%)	2 (1%)
Nieznany	0	0	6 (6%)	6 (3%)
Liczba cykli chemioterapii				
Mediana	5	5	5	5
Zakres	1 - 6	1 - 6	2 - 6	1 - 6
Łączna dawka 5-FU mg/m²				
Mediana	9 175	9 475	9 009	9 109
Zakres	2 125 – 11 300	425 – 15 950	3 512 - 12 733	425 - 12 733
Łączna dawka LV mg/m²				
Mediana	440	460	481	440
Zakres	100 - 540	23 - 760	77 - 880	23 - 880

Obszar do napromieniania wyznaczano na podstawie obrazów z tomografii komputerowej, wykonanej w pozycji terapeutycznej w warstwach maksymalnie co 5 mm. Chorzy byli układani na podstawce unieruchamiającej z rękami za głową. W celu wyznaczenia objętości tarczowych posługiwano się tomografią komputerową przed leczeniem operacyjnego, opisem zabiegu i gastroskopii. W niektórych przypadkach wykorzystano również zdjęcia radiologiczne z kontrastem barytowym celem uwidocznienia zespolenia. W skład objętości CTV wchodziło: łoża po żołądku lub łoża po guzie z marginesem, zespolenie oraz regionalne węzły chłonne. Obszary węzłowe uwzględniano w objętości CTV w zależności od położenia guza nowotworowego. Przy konturowaniu obszaru do napromieniania początkowo posługiwano się wskazówkami zawartymi w publikacji Smalleya [11], a następnie Teppera i Gundersona [7]. W każdym przypadku konturowano następujące narządy krytyczne: nerki, wątrobę i rdzeń kręgowy. U większości chorych (N=193) (93%) zastosowano technikę z planowaniem trójwymiarowym 3D, u 15 (7%) technikę modulacji intensywności dawki radioterapii.

3. Analiza statystyczna

Analizowane zmienne przedstawiono w sposób opisowy podając medianę i zakres. Porównania zmiennych kategoryzowanych w podgrupach dokonano za pomocą testu chi-kwadrat. Precyzję oszacowania określonych wartości (np. mediany) opisano podając 95% zakres ufności (95% ZU). Większość zmiennych ciągłych nie posiadała rozkładu normalnego, co zweryfikowano testem Shapiro-Wilka. Zmienne ciągłe porównywano w podgrupach testem Kruskala-Wallisa. Analizę mediany czasu obserwacji chorych przeprowadzono za pomocą metody „odwróconych obserwacji” wg. Schempera i wsp. [40]. Analizę czasu przeżycia przeprowadzono za pomocą metody Kaplana-Meiera. Czas przeżycia wolnego od nawrotu miejscowego lub odległego określono od daty zabiegu operacyjnego do daty nawrotu, zgonu z jakiegokolwiek przyczyny lub ostatniej obserwacji (obserwacje cenzurowane). Analizę jednoczynnikową przeprowadzono za pomocą modelu jednoczynnikowego Cox'a oraz

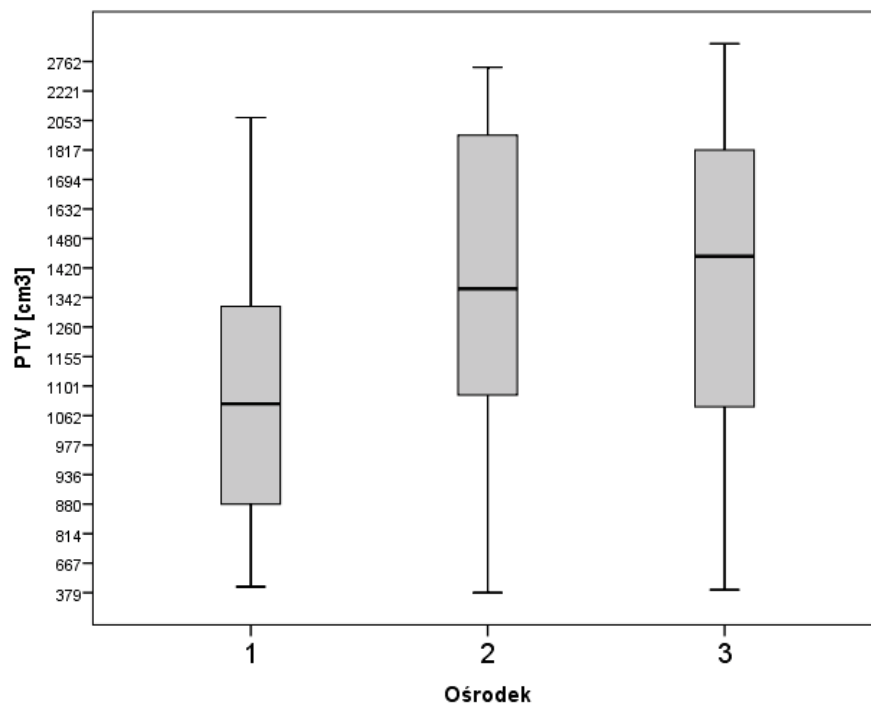
testu log-rank, do analizy wieloczynnikowej użyto modelu proporcjonalnego ryzyka w czasie Cox'a z wsteczną eliminacją zmiennych na podstawie testu Walda.

Znamienność statystyczną określono przyjmując poziom istotności statystycznej $\alpha=0,05$. W analizowanych testach uwzględniono zawsze obustronne wartości P dla istotności statystycznej. Nie stosowano poprawek dla wielokrotnego testowania.

Wyniki

1. Analiza różnic parametrów radioterapii między ośrodkami

Analizie poddano objętość obszarów tarczowych PTV w poszczególnych ośrodkach. Zaobserwowano znamienne istotne różnice w objętościach tarczowych: dla ośrodka 1 mediana PTV wynosiła $1\,076\text{ cm}^3$ (zakres: $488 - 2\,061\text{ cm}^3$), dla ośrodka 2 – $1\,356\text{ cm}^3$ (zakres: $379 - 2\,642\text{ cm}^3$), zaś dla ośrodka 3 – $1\,437\text{ cm}^3$ (zakres: $476 - 4\,236\text{ cm}^3$) ($P < 0,001$).

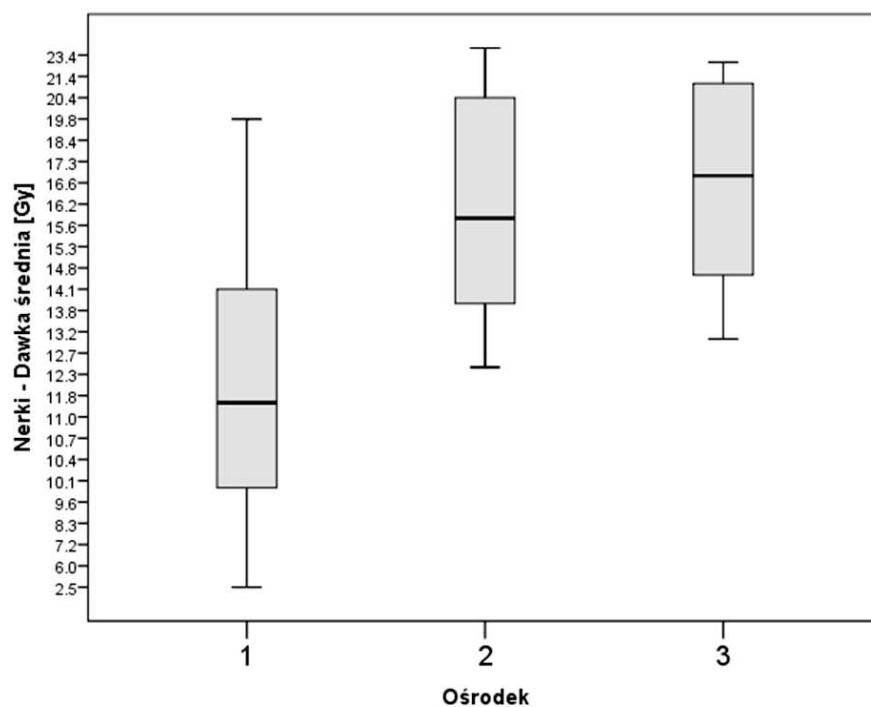


Ryc 1: Objętość napromienianego obszaru PTV w zależności od ośrodka

Podczas napromieniania na okolicę nadbrzusza istotna jest ochrona narządów krytycznych, jakimi są nerki i wątroba. Porównano zaplanowane rozkłady dawek w tych narządach dla poszczególnych ośrodków. Analizie poddano dawki średnie na sumę nerek, dawki na każdą nerkę osobno oraz na wątrobę. Drugim badanym parametrem,

rutynowo ocenianym w radioterapii na obszar jamy brzusznej, była objętość narządu, jaka otrzymuje określoną dawkę promieniowania i wyższą. Dla nerki tą dawką jest 20Gy (V20Gy), dla wątroby - 30Gy (V30Gy). W planowaniu radioterapii dąży się do tego, aby objętości te były możliwie jak najniższe. W niniejszej pracy poddano analizie V20Gy dla sumy nerek, osobno dla nerki prawej i lewej oraz V30Gy dla wątroby w zależności od ośrodka.

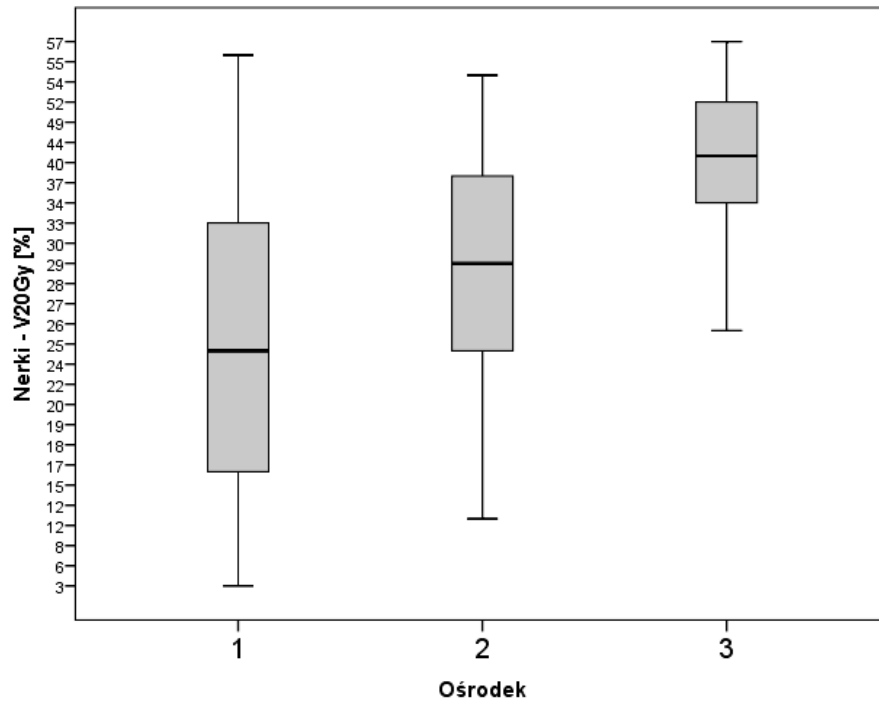
Stwierdzono statystycznie znamiennej różnicę średniej dawki na łączną objętość nerek w badanych ośrodkach. Mediana średniej dawki na nerki dla ośrodka 1 wynosiła 12 Gy (zakres: 3 - 20Gy), dla 2 - 16 Gy (zakres: 13 - 31Gy), zaś dla ośrodka 3 - 17 Gy (zakres: 13 - 23 Gy) ($P < 0,001$).



Ryc 2: Dawka średnia dla łącznej objętości obu nerek w zależności od ośrodka.

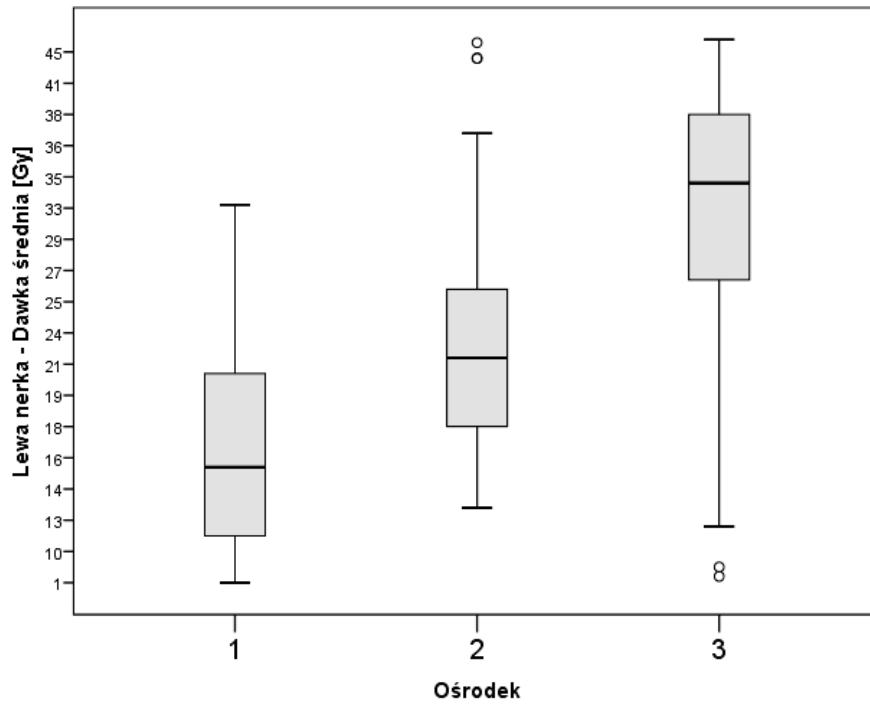
Również różnice w łącznej objętości nerek otrzymującej dawkę 20Gy i wyższą dla badanych ośrodków były istotne statystycznie. Dla ośrodka 1 parametr V20Gy

wynosił 24% (zakres: 3 - 56%), dla ośrodka 2 wynosił 29% (zakres: 12 - 54%), zaś najwyższy był dla ośrodka 3 - 41% (zakres: 25 - 57%) ($P < 0,001$).

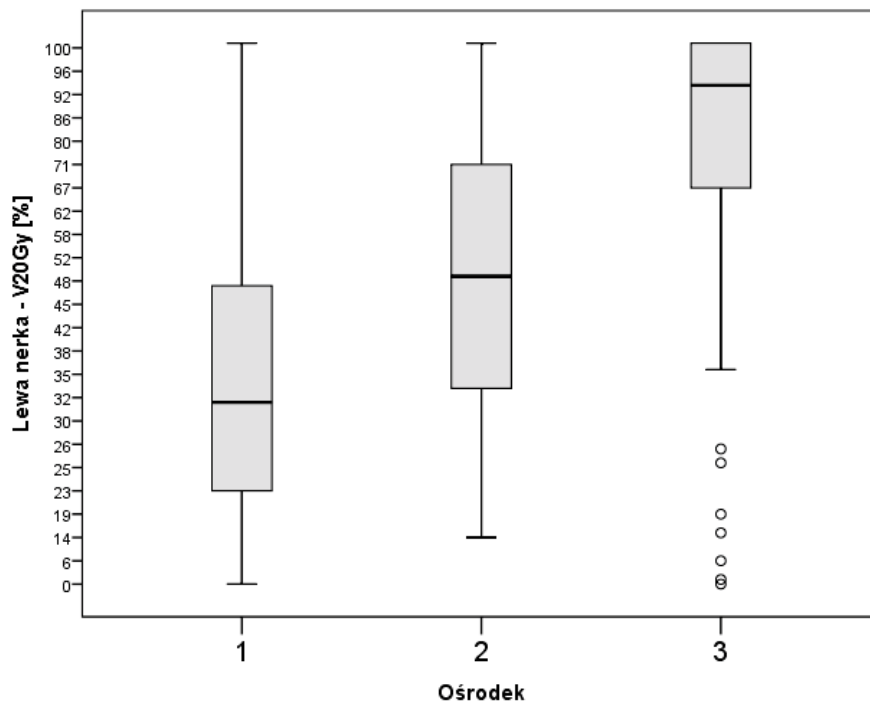


Ryc 3: Parametr V20Gy dla łącznej objętości obu nerek w zależności od ośrodka.

Interesujące okazało się porównanie dawek średnich oraz V20Gy osobno dla nerki prawej i lewej. Zarówno dawki średnie jak i V20Gy na objętość nerki prawej i lewej różniły się w sposób istotny. Mediana dawki średniej na nerkę lewą była najwyższa dla ośrodka 3 i wynosiła 34Gy (zakres: 3 - 64Gy), dla ośrodka 2 wynosiła 22Gy (zakres: 13 - 47Gy), dla ośrodka 1 była najniższa i wynosiła 15Gy (zakres: 1 - 33Gy). Podobnie kształtowały się różnice dla parametru V20Gy. Mediana V20Gy dla lewej nerki dla ośrodka 3 wynosiła 94% (zakres: 0 - 100%), dla ośrodka 2 - 48% (zakres: 14 - 100%) i dla ośrodka 1 - 31% (zakres: 0 - 100%) ($P < 0,001$).

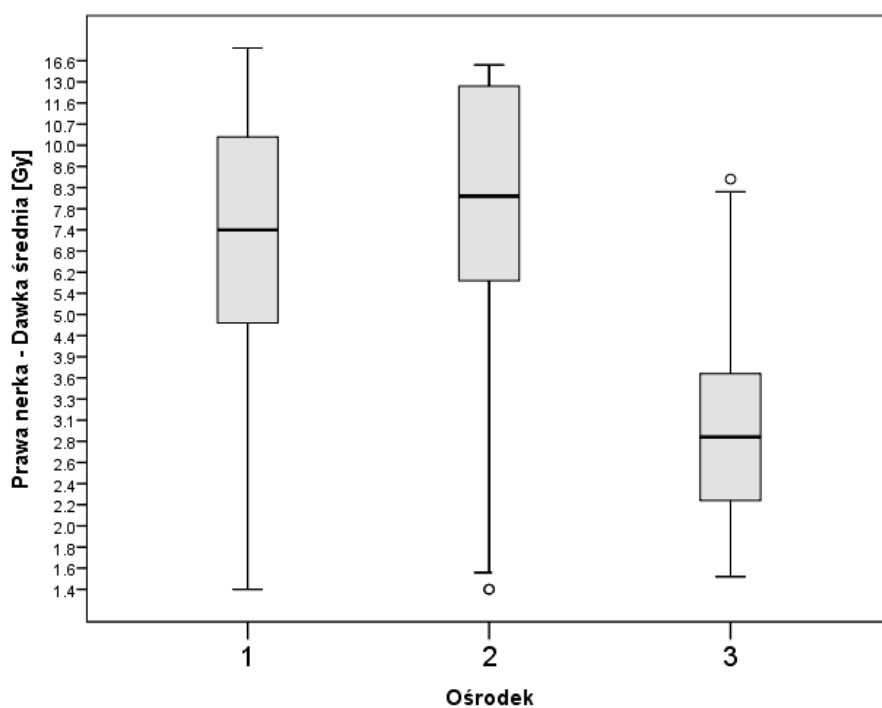


Ryc 4: Dawka średnia dla lewej nerki w zależności od ośrodka.

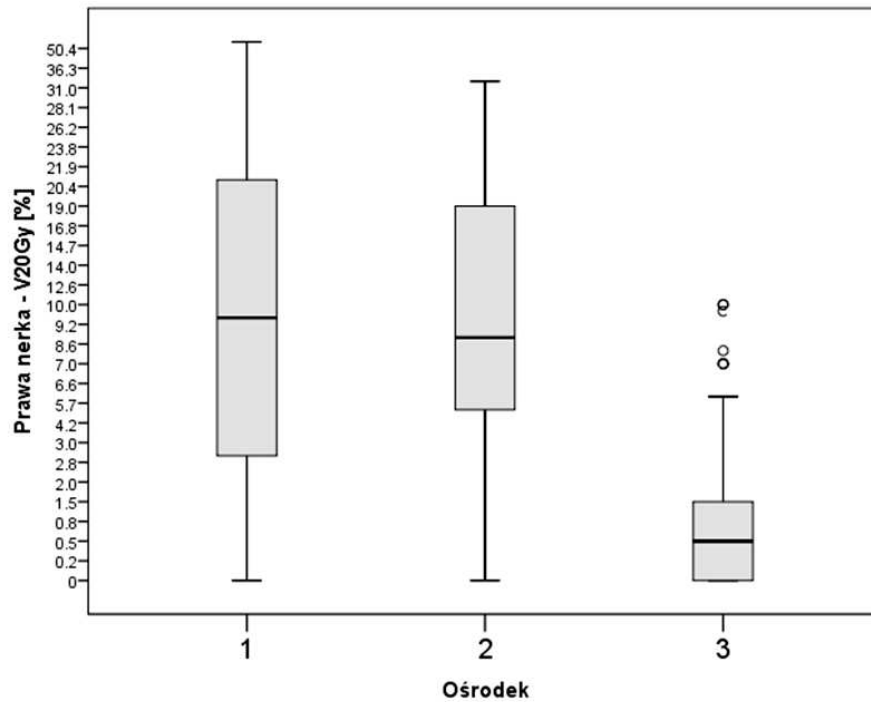


Ryc 5: Parametr V20Gy dla lewej nerki w zależności od ośrodka.

W sposób odmienny kształtowały się dawki na objętość nerki prawej. Mediana dawki średniej na prawą nerkę dla ośrodka 3 okazała się najniższa i wynosiła 3Gy (zakres: 1 - 8Gy), dla ośrodka 2 – 8Gy (zakres: 1 - 16Gy), zaś dla ośrodka 1 – 7Gy (zakres: 1 - 19Gy). Mediana V20Gy dla nerki prawej była taka sama dla ośrodka 1 i 2 i wynosiła 9%, zaś dla ośrodka 3 była niższa i wynosiła 1% ($P < 0,001$).

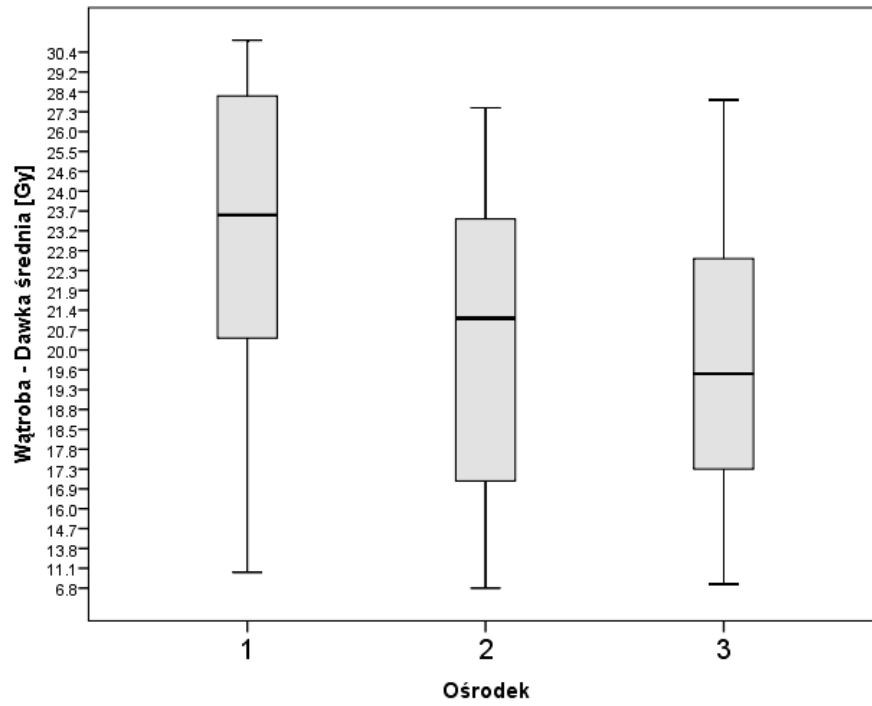


Ryc 6: Dawka średnia dla prawej nerki w zależności od ośrodka

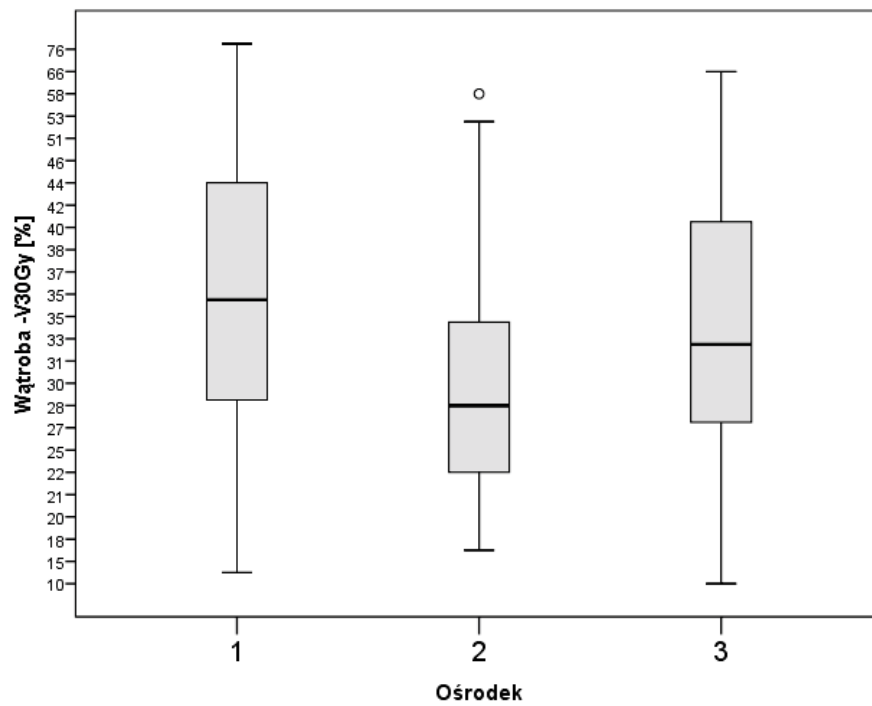


Ryc 7: Parametr V20Gy dla prawej nerki w zależności od ośrodka.

Podobnej analizie poddano dawki na wątrobę. Mediana średnich dawek na wątrobę dla ośrodka 1 była najwyższa i wynosiła 24Gy (zakres: 10 - 35Gy), dla ośrodka 2 wynosiła 21Gy (zakres: 7 - 28Gy), zaś dla ośrodka 3 - 20 Gy (zakres: 9 - 28Gy). Różnice te były znamienne statystycznie. Parametr objętości wątroby otrzymującej dawkę 30Gy i wyższą różnił się między ośrodkami również w sposób istotny. Mediana V30Gy dla wątroby w ośrodku 1 wynosiła 35% (zakres: 12 - 77%), w ośrodku 2 - 28% (zakres: 17 - 58%), a w ośrodku 3 - 33% (zakres: 10 - 66%) ($P < 0,001$).



Ryc 8: Dawka średnia dla wątroby w zależności od ośrodka.



Ryc 9: Parametr V30Gy dla wątroby w zależności od ośrodka.

Tabela 5: Parametry radioterapii w zależności od ośrodka

	Ośrodek 1	Ośrodek 2	Ośrodek 3	Ogółem
Dawka otrzymana [Gy]				
Mediana	45	45	45	45
Zakres	20 - 45	11 - 50	20 - 54	11 - 54
Technika radioterapii [N(%)]				
3D	73 (100%)	16 (52%)	104 (100%)	193 (93%)
IMRT	0	15 (48%)	0	15 (7%)
Objętość PTV [cm3]				
Mediana	1 076	1 356	1 437	1 382
Zakres	488 – 2 061	379 – 2 642	476 – 4 236	379 – 4 236
V20Gy dla sumy nerek [%]				
Mediana	24	29	41	27
Zakres	3 - 56	12 - 54	25 - 57	3 - 57
D średnia dla łącznej objętości nerek [Gy]				
Mediana	12	16	17	14
Zakres	3 - 20	13 - 31	13 - 23	3 - 31
V20Gy dla nerki lewej [%]				
Mediana	31	48	94	64
Zakres	0 - 100	14 - 100	0 - 100	0 - 100
D średnia dla nerki lewej [Gy]				
Mediana	15	22	34	25
Zakres	1 - 33	13 - 47	3 - 64	1 - 64
V20Gy dla nerki prawej [%]				
Mediana	9	9	1	2
Zakres	0 - 65	0 - 33	0 - 10	0 - 65
D średnia dla nerki prawej [Gy]				
Mediana	7	8	3	4
Zakres	1 - 19	1 - 16	1 - 8	1 - 19
V30Gy dla wątroby [%]				

Mediana	35	28	33	33
Zakres	12 - 77	17 - 58	10 - 66	10 - 77
D Średnia dla wątroby [Gy]				
Mediana	24	21	20	22
Zakres	10 - 35	7 - 28	9 - 28	7 - 35

2. Działania niepożądane leczenia

Leczenie było dość dobrze tolerowane. Nie stwierdzono żadnego zgonu spowodowanego działaniami niepożądanymi, przy brakach danych od 5 chorych. Zaplanowaną chemioterapię ukończyło 124 (69%) chorych, leczenie cytotoksyczne przerwano z powodu działań niepożądanych u 31 (17%) pacjentów, z powodu progresji choroby u 2 (1%). Pogorszenie stanu ogólnego było powodem nieukończenia chemioterapii u 11 (6%) chorych, a inną przyczynę stwierdzono u 13 chorych (7%). 190 (91%) chorych otrzymało zaplanowaną dawkę z radioterapii według schematu Macdonalda czyli 45 Gy w 25 frakcjach, 5 razy w tygodniu. Zakres stosowanych dawek wynosił 11 - 54 Gy, mediana wynosiła 45Gy. Radioterapia została zakończona planowo u 181 (92%) pacjentów, dalszych 9 (5%) chorych napromieniania ukończyło z przerwami. Pięć (3%) osób nie ukończyło zaplanowanej radioterapii z powodu działań niepożądanych leczenia, a kolejne 2 (1%) osoby z powodu pogorszenia stanu ogólnego.

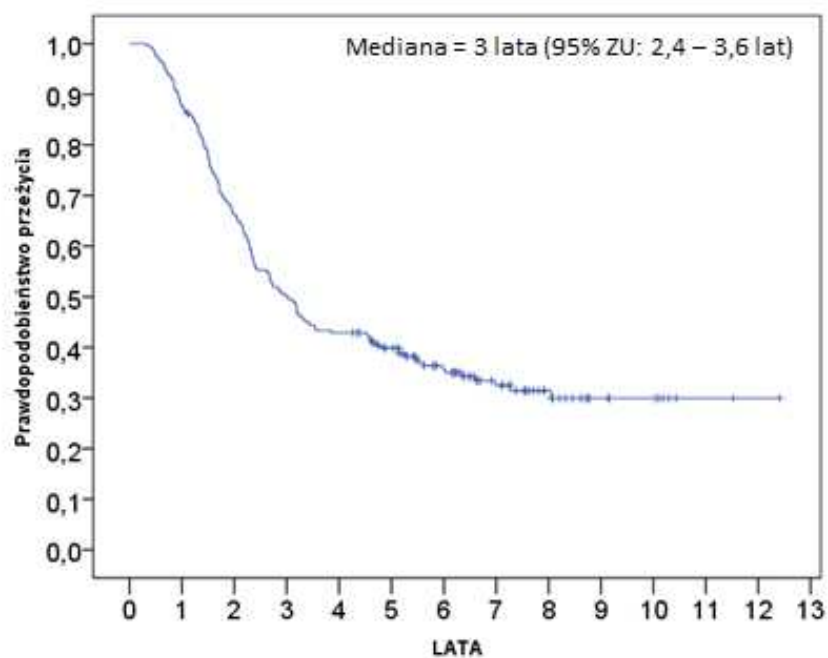
Tabela 6: Przebieg radiochemioterapii w zależności od ośrodka

	Ośrodek 1	Ośrodek 2	Ośrodek 3	Ogółem
Przyczyna zakończenia chemioterapii (N=181):				
Planowo	40 (56%)	13 (65%)	71 (80%)	124 (69%)
Działania niepożądane leczenia	20 (28%)	5 (25%)	6 (7%)	31 (17%)

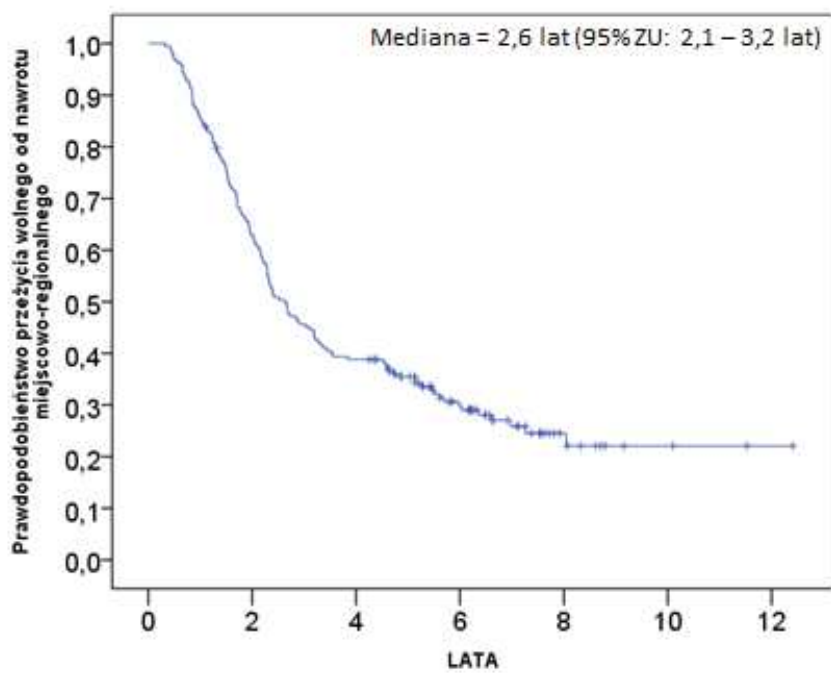
Progresja choroby	2 (3%)	0	0	2 (1%)
Pogorszenie stanu ogólnego	5 (7%)	1 (5%)	5 (6%)	11 (6%)
Inne	5 (7%)	1 (5%)	7 (8%)	13 (7%)
Przyczyna zakończenia radioterapii (N=197):				
Planowo	54 (84%)	29 (94%)	98 (95%)	181 (92%)
Działania niepożądane leczenia	2 (3%)	0	3 (3%)	5 (3%)
Pogorszenie stanu ogólnego	0	2 (7%)	0	2 (1%)
Przerwy	8 (13%)	0	1 (1%)	9 (5%)

3. Analiza odległych wyników leczenia

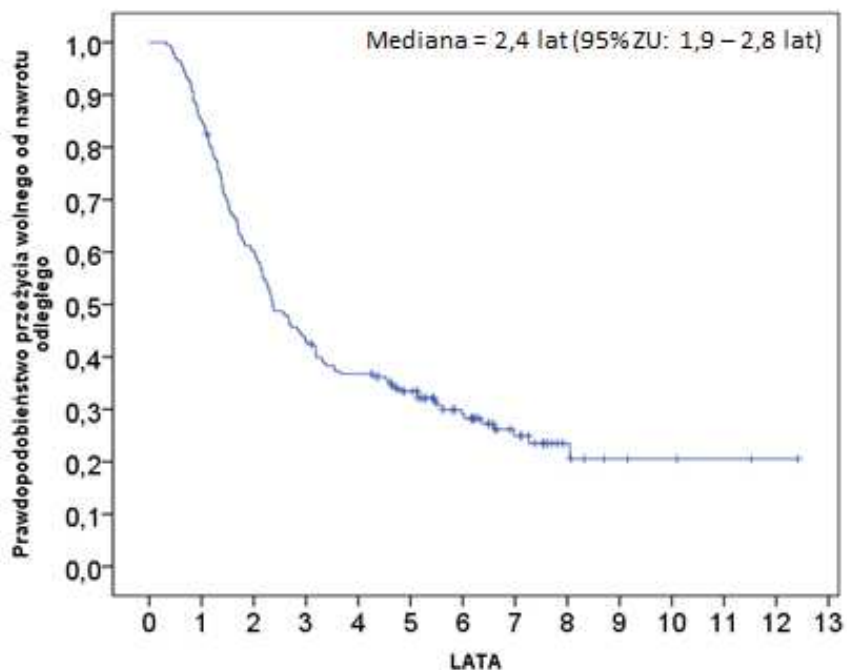
Prawdopodobieństwo 5-letniego przeżycia w analizowanej grupie wyniosło 40% (95% zakres ufności ZU: 33% - 46%), mediana czasu przeżycia wynosiła 3 lata (95%ZU: 2,4 - 3,6 lat). Prawdopodobieństwo 5-letniego przeżycia wolnego od nawrotu miejscowo regionalnego wyniosło 36% (95%ZU: 29 - 42%), mediana 2,6 lat (95%ZU: 2,1 - 3,2 lat), natomiast prawdopodobieństwo 5-letniego przeżycia wolnego od nawrotu odległego wyniosło 33% (95%ZU: 27 - 41%), mediana 2,4 lat (95%ZU: 1,9 - 2,8 lat). Krzywe przeżycia całkowitego oraz przeżycia wolnego od nawrotu miejscowo-regionalnego i odległego przedstawiono na rycinach 10 - 12.



Ryc 10: Krzywa przeżycia całkowitego (N=211).

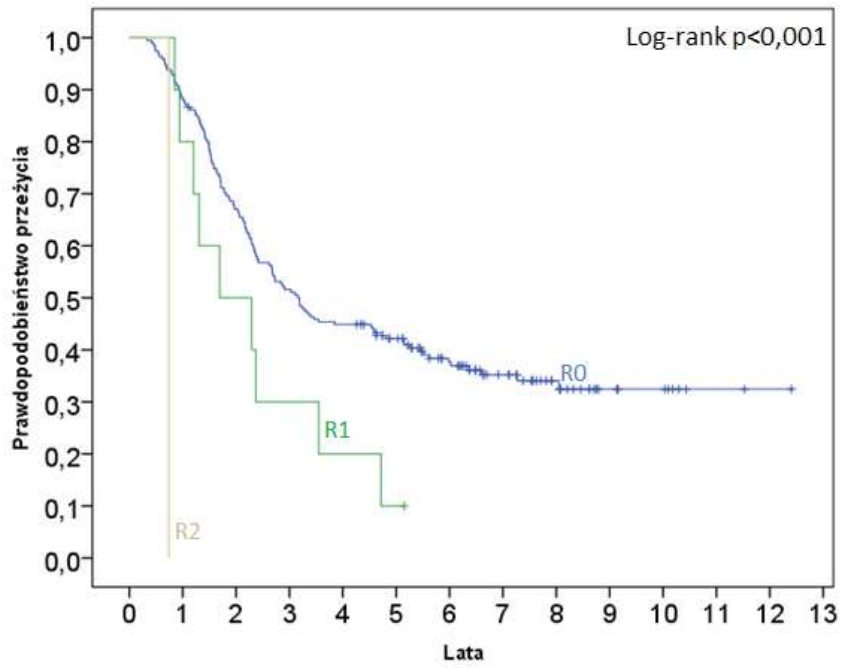


Ryc 11: Krzywa przeżycia wolnego od nawrotu miejscowo-regionalnego (N=211).

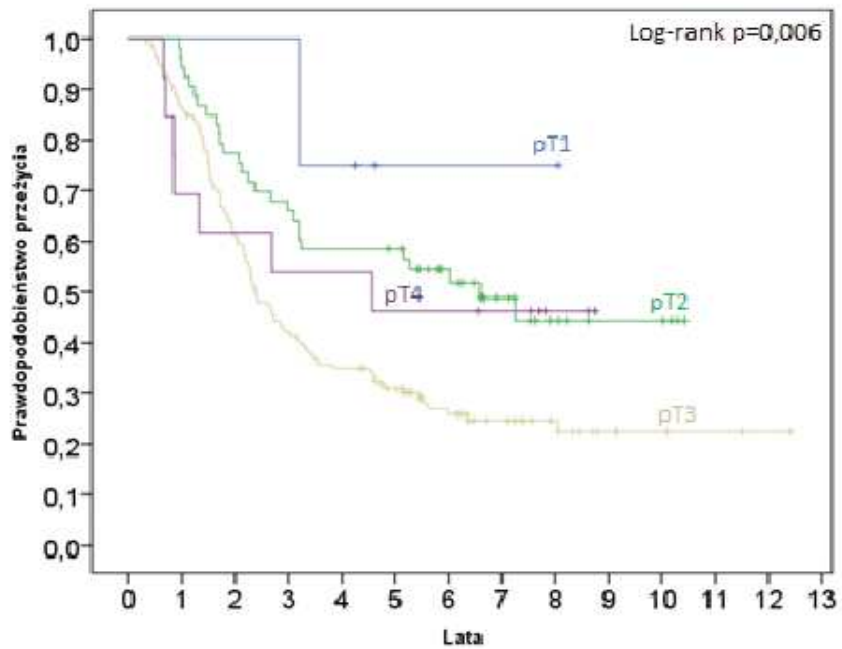


Ryc 12: Krzywa przeżycia wolnego od nawrotu odległego (N=211).

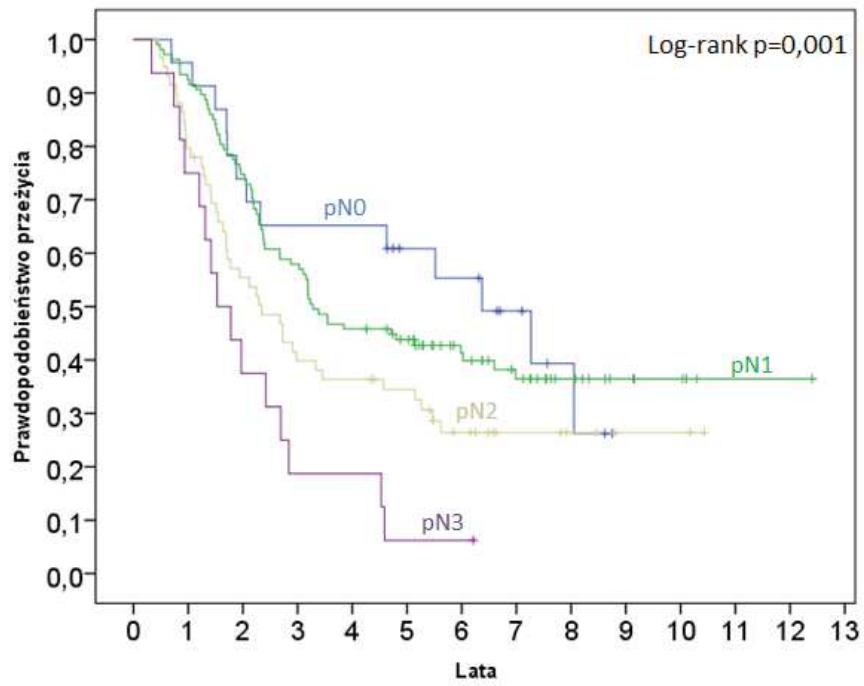
Analiza jednoczynnikowa czynników rokowniczych potwierdziła istotny wpływ doszczętności zabiegu operacyjnego (R0 vs R1/R2, $P=0,001$), jak również zaawansowania nowotworu – cechy pT ($P=0,006$) oraz pN ($P=0,001$) na prawdopodobieństwo przeżycia. Wiek powyżej 60 roku życia wiązał się z gorszym rokowaniem ($P=0,095$), podobnie typ histologiczny wg Laurena (rozłany lub mieszany vs jelitowy), $P=0,139$, ryc. 13 – 17.



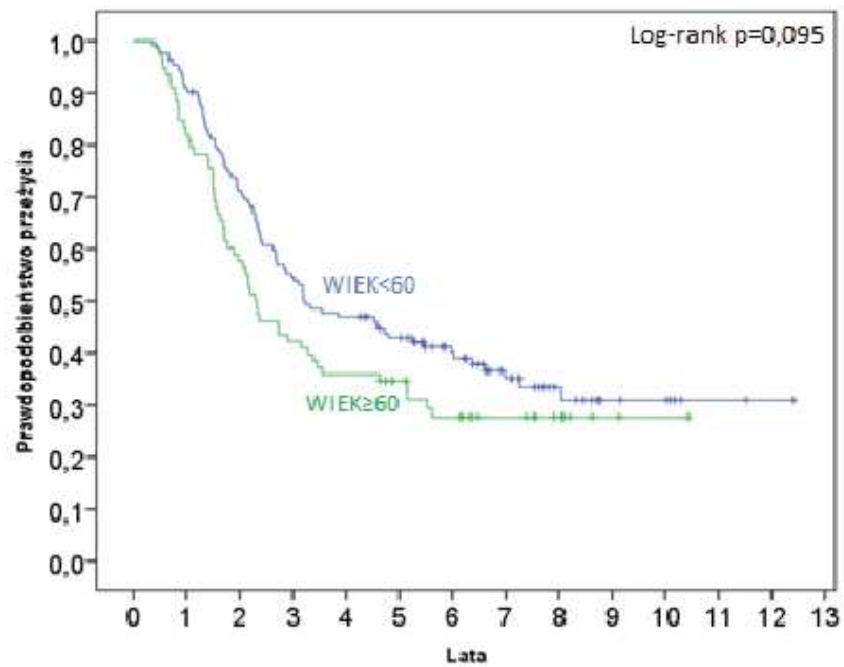
Ryc 13: Prawdopodobieństwo przeżycia w zależności od doszczętności zabiegu operacyjnego.



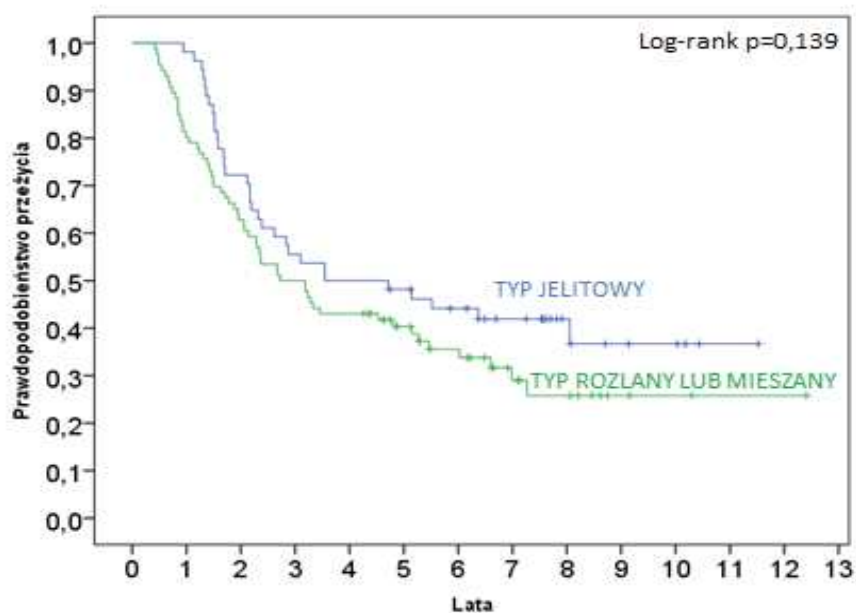
Ryc 14: Prawdopodobieństwo przeżycia w zależności od cechy pT.



Ryc 15: Prawdopodobieństwo przeżycia w zależności od cechy pN.



Ryc 16: Prawdopodobieństwo przeżycia w zależności od wieku.



Ryc 17: Prawdopodobieństwo przeżycia w zależności od typu histopatologicznego.

W analizie wieloczynnikowej jedynie cecha pN (HR=1,46; 95%ZU: 1,12 – 1,91; P=0,005) oraz doszczętność leczenia operacyjnego (HR=1,88; 95%ZU: 0,97 – 3,66, P=0,06) były niezależnie związane z czasem przeżycia chorych (Tab.10). Nie stwierdzono różnic czasu przeżycia chorych w zależności od ośrodka (P=0,45).

Tabela 7: Analiza jednoczynnikowa czasu przeżycia (OS)

Zmienna	HR	95% zakres ufności	P
Płeć	1,211	0,845-1,735	0,298
Wiek	1,015	0,995-1,036	0,131
Rodzaj zabiegu	1,003	0,828-1,216	0,972
Zakres limfadenektomii wg opisu zabiegu	1,045	0,864-1,263	0,65
Lokalizacja guza	0,990	0,832-1,179	0,99
Splenektomia	1,026	0,718-1,468	0,886

Ośrodek	0,913	0,761-1,094	0,324
pT	1,434	1,086-1,894	0,011
pN	1,514	1,214-1,887	<0,001
Liczba zajętych węzłów chłonnych	1,050	1,029-1,071	<0,001
Grade	0,948	0,682-1,319	0,753
Typ histopatologiczny wg Laurena	1,385	0,898-2,135	0,140
Doszczędność zabiegu	2,361	1,292-4,312	0,005

Tabela 8: Analiza jednoczynnikowa czasu przeżycia wolnego od nawrotu miejscowego (LRFS)

Zmienna	HR	95% zakres ufności	P
Płeć	1,312	0,911-1,890	0,144
Wiek	1,021	1,001-1,042	0,042
Rodzaj zabiegu	1,019	0,843-1,232	0,844
Zakres limfadenektomii wg opisu zabiegu	1,142	0,943-1,382	0,173
Lokalizacja guza	1,142	0,907-1,299	0,371
Splenektomia	0,998	0,695-1,432	0,990
Ośrodek	1,079	0,896-1,299	0,422
pT	1,233	0,925-1,644	0,153
pN	1,429	1,152-1,772	0,001
Liczba zajętych węzłów chłonnych	1,043	1,022-1,065	<0,001
Grade	1,025	0,737-1,427	0,882
Typ histopatologiczny			

wg Laurena	1,319	0,864-2,055	0,222
Doszczętność zabiegu	2,095	1,145-3,830	0,016

Tabela 9: Analiza jednoczynnikowa czasu przeżycia wolnego od nawrotu odległego (DRFS)

Zmienna	HR	95% zakres ufności	P
Płeć	1,316	0,917-1,888	0,136
Wiek	1,020	1,000-1,041	0,055
Ośrodek	1,072	0,893-1,289	0,455
Rodzaj zabiegu	1,038	0,860-1,253	0,687
Zakres limfadenektomii wg opisu zabiegu	1,117	0,925-1,349	0,248
Lokalizacja guza	1,061	0,891-1,263	0,507
Splenektomia	1,048	0,735-1,495	0,795
pT	1,333	0,998-1,780	0,052
pN	1,440	1,159-1,788	0,001
Liczba zajętych węzłów chłonnych	1,041	1,021-1,062	<0,001
Grade	1,060	0,764-1,472	0,728
Typ histopatologiczny wg Laurena	1,241	0,803-1,916	0,331
Doszczętność zabiegu	1,946	1,063-3,561	0,031

Tabela 10: Analiza wieloczynnikowa czasu przeżycia (OS) – model ostateczny

Zmienna	HR	95% zakres ufności	P
pN	1,46	1,12-1,91	0,005
Doszczędność zabiegu	1,88	0,97-3,66	0,06

OMÓWIENIE WYNIKÓW

1. Omówienie różnic parametrów radioterapii między ośrodkami

Pooperacyjna radiochemioterapia jest uznaną metodą leczenia raka żołądka od czasu opublikowania w 2001 roku wyników badania klinicznego Macdonalda i wsp., dokumentującego skuteczność tego postępowania [29]. W badaniu tym wykazano korzyść z radiochemioterapii pooperacyjnej w porównaniu do leczenia wyłącznie operacyjnego. Trzyletnie wskaźniki przeżycia całkowitego wynosiły 50% w grupie poddanej radiochemioterapii pooperacyjnej w porównaniu do 41% w grupie chorych wyłącznie operowanych. Wyniki tego badania stały się podstawą wdrożenia pooperacyjnej radioterapii skojarzonej z chemioterapią w wielu ośrodkach w Polsce i na świecie. W niniejszej rozprawie poddano analizie techniki radioterapii i odległe wyniki leczenia w trzech polskich ośrodkach. W większości przypadków chorzy byli napromieniani przy użyciu techniki konformalnej 3D-CRT, w której objętość tarczowa jest określana na podstawie tomografii komputerowej wykonanej celem planowania leczenia. W technice tej stosowane były modyfikatory kształtu wiązki - kolimator wielolistkowy MLC, a w latach wcześniejszych osłony indywidualne, dzięki czemu kształt izodozy obejmującej jest dostosowany do objętości tarczowej. Tylko niewielka liczba chorych w jednym z trzech ośrodków napromieniana była przy pomocy techniki radioterapii z modulowaniem intensywności dawki IMRT. Jest to technika dynamiczna, wykorzystująca ruch kolimatora wielolistkowego w poszczególnych polach terapeutycznych w trakcie napromieniania. Umożliwia ona jeszcze bardziej precyzyjne dopasowanie izodozy obejmującej do kształtu objętości tarczowej. Dzięki zastosowaniu tej techniki uzyskuje się znaczne gradienty dawki, co umożliwia lepszą ochronę narządów krytycznych - nerek, wątroby i rdzenia kręgowego [37]. Wadą techniki IMRT jest jednak objęcie stosunkowo dużej objętości zdrowych tkanek niskimi dawkami promieniowania jonizującego. Poza tym znaczne gradienty dawki mogą być przyczyną niewystarczającego objęcia całej objętości tarczowej lub podania zbyt wysokiej dawki w narządach krytycznych w przypadku popełnienia „błędu geograficznego”. Z danych z piśmiennictwa zastosowanie techniki IMRT w

radioterapii pooperacyjnej raka żołądka wiąże się z możliwością obniżenia dawki na wątrobę i nerki [37,41].

W niniejszej pracy porównano objętości PTV pomiędzy ośrodkami. Zwraca uwagę znacząco mniejsza mediana objętości PTV w ośrodku 1 (1 076 cm³) w porównaniu z ośrodkami 2 (1 356 cm³) i 3 (1 437 cm³). Objętość PTV powstaje poprzez dodanie marginesu do objętości CTV (Clinical Target Volume) i jest koncepcją geometryczną według której napromieniona zostaje objętość CTV powiększona o odpowiednie marginesy wynikające z ruchomości narządów oraz niedokładności ułożenia pacjenta. Objętość CTV dla pooperacyjnej radioterapii raka żołądka zawiera łożę po guzie lub całym żołądku, zespoleń oraz obszar elektywnie napromienianych węzłów chłonnych. Różnice konturowania objętości CTV mogą wynikać z różnic określenia CTV pomiędzy ośrodkami. Określając łożę po guzie lub żołądku należy posłużyć się obrazami z tomografii komputerowej sprzed zabiegu operacyjnego, co niesie za sobą dużą trudność, ze względu na ruchomość żołądka oraz przemieszczenie narządów wewnętrznych po leczeniu operacyjnym. Nie zawsze też obrazy z przedoperacyjnej tomografii komputerowej są dostępne, co prowadzi do mniejszej precyzji określania objętości CTV, która jest w takich przypadkach często większa. Dostępność tomografii komputerowej przed zabiegiem operacyjnym nie była przedmiotem niniejszej analizy, ale mogła przyczynić się do różnych objętości PTV w poszczególnych ośrodkach. Dla określenia i konturowania elektywnych węzłów chłonnych, które powinny być napromienione kierowano się zaleceniami zawartymi w publikacjach i atlasach konturowania [11,7]. Zalecenia te zmieniały się na przestrzeni lat - początkowo na podstawie pracy Smalleya z 2002 roku dla określenia obszarów napromienianych posługiwano się granicami kostnymi. W tym samym roku na łamach *Seminars in Radiation Oncology* Tepper i Gunderson opublikowali zalecenia dotyczące obszarów napromienianych w zależności od zaawansowania i lokalizacji guza pierwotnego [42]. W kolejnych latach przy konturowaniu objętość CTV w pooperacyjnej radioterapii raka żołądka wykorzystywane były wytyczne zawarte w podręczniku Gundersona i Tepera „*Clinical Radiation Oncology*” [7]. Margines do objętości CTV jest przyjmowany indywidualnie w każdym ośrodku, w zależności od doświadczeń dotyczących odtwarzalności ułożenia chorego oraz stosowanych metod

wizualizacji obszaru napromienianego w czasie radioterapii. Margines ten mógł też różnić się w zależności od okresu po wprowadzeniu procedury radioterapii pooperacyjnej do praktyki klinicznej. Zaobserwowane różnice pomiędzy objętościami PTV stanowią przesłankę do próby ujednoczenia zasad postępowania w oparciu o aktualne standardy diagnostyki przedoperacyjnej i zasady konturowania objętości tarczowych w zależności od indywidualnych cech nowotworu.

Przedmiotem analizy były dane dozymetryczne dla poszczególnych narządów krytycznych w zależności od ośrodka. Porównano plany leczenia pod kątem dawek radioterapii na nerki i wątrobę. Stwierdzono statystycznie istotną różnicę średniej dawki na łączną objętość nerek w badanych ośrodkach, jak również istotną statystycznie różnicę łącznej objętości nerek otrzymującej dawkę 20 Gy i wyższą. Najniższą średnią dawkę dla łącznej objętości nerek uzyskano w ośrodku 1 (mediana 12Gy, w porównaniu do 16Gy w ośrodku 2 i 17Gy w ośrodku 3), podobnie parametr V20Gy dla łącznej objętości nerek był najniższy w ośrodku 1. Prawdopodobnie różnica ta wynika z mniejszej objętości PTV w tym ośrodku w porównaniu do pozostałych dwóch. Poza tym w ośrodku 1 niską średnią dawkę na łączną objętość nerek uzyskano kosztem ochrony drugiego ważnego narządu - wątroby. Interesująca jest analiza parametrów dozymetrycznych dla każdej nerki osobno. Zwraca uwagę sposób planowania radioterapii w ośrodku 3, gdzie uzyskano niską dawkę średnią na nerkę prawą, kosztem wysokiej dawki na nerkę lewą. W ośrodku 3 mediana średniej dawki dla lewej nerki była najwyższa i wynosiła 34Gy (zakres: 3 - 64Gy), w pozostałych dwóch ośrodkach 15 i 22Gy. W ośrodku 3 najwyższy był też parametr V20Gy dla nerki lewej (94%), zaś w ośrodku 1 i 2 wynosił on odpowiednio 31% i 48%. Zarówno mediana średnich dawek, jak i parametr V20Gy dla prawej nerki we wszystkich trzech ośrodkach były wyraźnie niższe niż dla nerki lewej. Mediana średniej dawki dla nerki prawej w badanych ośrodkach wynosiła 3Gy, 8Gy i 7 Gy, zaś parametr V20Gy 1%,9% i 9%. Dla porównania w pracy Soyfera nie było tak dużych różnic w dawkach na lewą i prawą nerkę. Średnia dawka dla nerki chronionej w mniejszym stopniu wynosiła 19,25Gy, a parametr V20Gy 40,1% przy zastosowaniu techniki konformalnej niekoplanarnej - są to wartości porównywalne do uzyskanych w ośrodku 1 i 2. Średnia dawka dla drugiej nerki wynosiła 12,59Gy, a parametr V20Gy - 20,2% [35]. W piśmiennictwie dotyczącym

tolerancji nerek na promieniowanie jonizujące przez lata przyjęto dawki tolerancji na podstawie prac Emami [43], w której zaproponowano TD5/5 (dawka całkowita dla konwencjonalnego frakcjonowania, która wiąże się z 5% ryzykiem uszkodzenia narządu w ciągu 5 lat) 50, 30 i 23Gy odpowiednio dla 1/3, 2/3 i całej nerki. W pracy Smalleya z 2002 roku zaproponowano, aby nie przekraczać dawki 20Gy w objętości $\frac{3}{4}$ nerki [11]. Po opublikowaniu zaleceń Quantec (*Quantitative Analysis of Normal Tissue Effects in the Clinic*) w 2010 roku sugerowaną dawką tolerancji dla nerki wiążącą się z 5% ryzykiem uszkodzenia narządu jest V20Gy poniżej 32% [44]. Napromienienie nerki powyżej wymienionych dawek tolerancji wiąże się z ryzykiem jej uszkodzenia, tym wyższym im bardziej przekroczony jest parametr V20Gy. Wydaje się, że napromienianie jednej nerki kosztem ochrony drugiej niesie ze sobą istotne ryzyko. Ochrona obu nerek powinna być priorytetem, o czym świadczą wyniki badania Jansena z 2007 roku [45]. W pracy tej analizowano późne uszkodzenie nerek po pooperacyjnej radiochemioterapii w raku żołądka. Okazało się, że V20Gy dla lewej nerki oraz średnia dawka na nerkę lewą, która jest w tym wypadku bardziej narażona na napromienianie są parametrami, które w sposób istotny wpływają na funkcję obydwu nerek. Akceptacja planu radioterapii z wysoką dawką promieniowania w objętości jednej nerki wymaga również indywidualnej oceny funkcjonalnej nerek, np. za pomocą renoscyntygrafii.

Mediana średnich dawek dla wątroby dla ośrodka 1 była najwyższa (24Gy w ośrodku 1 w porównaniu do 21Gy w ośrodku 2 i 20Gy w ośrodku 3) i była to różnica znamionna statystycznie. Podobnie parametr objętości wątroby otrzymującej dawkę 30Gy i wyższą był w ośrodku 1 najwyższy i wynosił 35%. Według opracowania Emami TD5/5 dla wątroby wynosi 50, 35 i 30Gy odpowiednio dla 1/3, 2/3 i całej wątroby. Od 2010 roku posługiwano się dawką tolerancji dla wątroby według QUANTEC [46] - V30Gy (objętość wątroby, która otrzymuje dawkę 30 Gy i wyższą) nie powinna przekraczać 60%. Dokładne wytyczne dotyczące dopuszczalnej średniej dawki na wątrobę nie zostały jednoznacznie zaproponowane, ale analiza QUANTEC podaje 5% uszkodzenia wątroby przy średniej dawce 30Gy u chorych bez wcześniejszego uszkodzenia tego narządu lub 28Gy w przypadku uszkodzenia wątroby lub raka wątrobowokomórkowego. Poważne powikłania po radioterapii ze strony wątroby

występują rzadko, gdyż napromienianie części wątroby nawet wysoką dawką jest dobrze tolerowane. We wszystkich trzech ośrodkach wątroba była chroniona w wystarczającym stopniu.

2. Omówienie działań niepożądanych leczenia

Radiochemioterapia pooperacyjna w raku żołądka była leczeniem dość dobrze tolerowanym we wszystkich trzech ośrodkach. Podkreślić należy, że żaden chory nie zmarł z powodu toksyczności leczenia w porównaniu z 3 (1%) zgonami, jakie miały miejsce w badaniu Macdonalda, na podstawie którego wdrożono leczenie uzupełniające w raku żołądka z udziałem chemio i radioterapii. Ogółem zaplanowane leczenie ukończyło 69% chorych ze wszystkich 3 ośrodków w porównaniu z 64% w badaniu Macdonalda. Tolerancja leczenia z udziałem radiochemioterapii pooperacyjnej według schematu Macdonalda w innych polskich publikacjach przedstawia się następująco: w pracy Ochendusko z Kliniki Onkologii Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie leczenie ukończyło 54,8% pacjentów, a odsetek zgonów z powodu działań niepożądanych leczenia wynosił 6% [47]. Natomiast w badaniu Ciepeli z 2010 roku zaplanowane leczenie otrzymało 80% pacjentów [48].

Działania niepożądane leczenia były najczęstszym powodem przerwania terapii i dotyczyły 17% chorych, identycznie jak to miało miejsce w badaniu Macdonalda. Natomiast z powodu progresji choroby radiochemioterapię przzerwano tylko u 1% pacjentów w porównaniu do 5% w badaniu Macdonalda. W analizowanych 3 ośrodkach polskiej radioterapia była bardzo dobrze tolerowana - planowo etap radioterapii skojarzonej z drugim i trzecim cyklem chemioterapii ukończyło 92%, a z przerwami 96% pacjentów. 91% pacjentów otrzymało dawkę 45Gy w 25 frakcjach zgodnie ze schematem Macdonalda. Tak wysoki odsetek chorych, którzy otrzymali zaplanowaną radioterapię wynika z zastosowania techniki 3D lub IMRT, co pozwoliło na ograniczenie odczynów wczesnych szczególnie ze strony jelita cienkiego. Technikę 3D oceniono jako korzystniejszą w kilku badaniach w porównaniu do techniki 2D (napromienianie z 2 pól przeciwstawnych AP i PA) stosowaną w oryginalnej pracy

Macdonalda [35,36]. Zastosowanie nowoczesnej techniki IMRT pozwala na dalszą ochronę narządów krytycznych, choć niektórzy autorzy wskazują na ograniczone korzyści tej metody [37,41].

3. Omówienie odległych wyników leczenia

W analizowanej w niniejszej rozprawie grupie 211 chorych na raka żołądka z 3 ośrodków polskich po zabiegu operacyjnym i radiochemioterapii uzupełniającej prawdopodobieństwo 5-letniego przeżycia całkowitego wynosiło 40% (95% zakres ufności: 33 - 46%), a mediana czasu przeżycia wynosiła 3 lata (95% zakres ufności: 2,4 - 3,6 lat). Nie stwierdzono różnicy czasu przeżycia między badanymi ośrodkami. Wyniki te są bardzo zbliżone do wyników badania Macdonalda, w którym 3-letnie prawdopodobieństwo przeżycia wynosiło 50%. Dla porównania w badaniu Ochendusko z 2008 roku [47] z udziałem 31 chorych, 3-letnie prawdopodobieństwo przeżycia wynosiło 25%, w pracy Ciepeli z 2011 [48] roku z udziałem 66 pacjentów 5-letni wskaźnik przeżycia wynosił 50%, natomiast w grupie 69 chorych analizowanych przez Skowrońską [49] wskaźnik 3-letniego przeżycia wynosił 39%.

Wyniki leczenia uzupełniającego z udziałem radiochemioterapii według schematu Macdonalda przedstawione w niniejszej analizie nie odbiegają od tych uzyskanych w dużych światowych badaniach. W badaniu amerykańskim CALGB80101, 546 pacjentów po radykalnym zabiegu chirurgicznym przydzielono losowo do dwóch grup: z udziałem radiochemioterapii według Macdonalda lub z uzupełniającą chemioterapią ECF, po której chorzy otrzymywali jeszcze radiochemioterapię z 5-fluorouracylem. Prawdopodobieństwo 3 i 5-letniego przeżycia całkowitego nie różniło się w sposób istotny między grupą chorych leczonych według schematu Macdonalda od grupy chorych, którzy dodatkowo otrzymali chemioterapię ECF (odpowiednio 50% vs 52% i 44% vs 41%) [50]. W badaniu chińskim z losowym doбором chorych porównano wyniki leczenia przy pomocy pooperacyjnej chemioterapii z zastosowaniem 5-fluorouracylu i leukoworyny z radioterapią IMRT łącznie z chemioterapią 5-fluorouracyl-leukoworyna. Prawdopodobieństwo 5-letniego przeżycia

było wyższe w grupie pacjentów, którzy otrzymali radiochemioterapię od tych, u których zastosowano wyłączną chemioterapię, jednak różnica ta nie była statystycznie istotna (48,4% vs 41,8%, $P=0,122$) [38]. Nieco lepsze wyniki uzyskano w koreańskim badaniu obserwacyjnym z udziałem 544 chorych, którzy poddani byli radykalnej operacji D2, a następnie radiochemioterapii lub obserwacji. Prawdopodobieństwo 5-letniego przeżycia wynosiło 57,1% w grupie chorych poddanych pooperacyjnej radiochemioterapii i 51% w grupie chorych wyłącznie operowanych ($P=0,0198$) [32].

Tabela 11: Uzupełniająca radiochemioterapia w raku żołądka - badania randomizowane. Zmodyfikowano na podstawie Quero i wsp. [51]

Badanie	Leczenie	Typ zabiegu operacyjnego	Protokół	Liczba chorych	Przeżycia całkowite	P	Przeżycia wolne od wznowy	P
INT 0116 [29]	Radiochemioterapia i zabieg operacyjny	10% resekcja D2	5FU Mayo/5FU RT	281	3-letnie 50%	0,005	3-letnie 48%	<0,001
	Samodzielny zabieg operacyjny			275	3-letnie 41%		3-letnie 31%	
Badanie chińskie [38]	Radiochemioterapia i zabieg operacyjny	Resekcja D2	5FU RT	186	5-letnie 48,4%	0,122	5-letnie 45,2%	0,029
	Chemioterapia i zabieg operacyjny		5FU	165	5-letnie 41,8%		5-letnie 35,8%	
ARTIST [33]	Radiochemioterapia i zabieg operacyjny	Resekcja D2	CDDP/Xeloda RT	230	-	-	3-letnie 74,2%	0,086
	Chemioterapia i zabieg operacyjny		Xeloda CDDP	228	-		78,2%	
CALGB 80101 [50]	Radiochemioterapia i zabieg operacyjny	Brak danych	ECF/5FU RT	266	3-letnie 52%	0.8	3-letnie 47%	0.99
	Radiochemioterapia i zabieg operacyjny		5FU Mayo/5FU RT	280	3-letnie 50%		3-letnie 46%	

W niniejszej analizie związek z czasem przeżycia miały następujące cechy: doszczędność zabiegu operacyjnego, zaawansowanie nowotworu oraz zajęcie regionalnych węzłów chłonnych. W analizie wieloczynnikowej jedynie doszczędność zabiegu operacyjnego oraz zajęcie węzłów chłonnych okazały się niezależnie związane z czasem przeżycia. Uzyskane wyniki są zgodne z przedstawionymi przez innych

autorów (Skowrońska, Ciepela). Stopień zróżnicowania guza oraz typ histologiczny w niniejszej analizie pozostały bez wpływu na czas przeżycia, podobnie jak w pracy Skowrońskiej, jednak inne publikacje prezentują stanowisko odmienne [52,53]. Nie wykazano też wpływu rodzaju zabiegu operacyjnego na czas przeżycia, podczas gdy w niektórych publikacjach polskich [49] przeprowadzenie gastrektomii subtotalnej wiązało się z lepszym rokowaniem. Obecnym standardem postępowania operacyjnego jest resekcja D2, co wykazano w przeprowadzonych badaniach klinicznych. W dużym holenderskim badaniu klinicznym z długim okresem obserwacji, limfadenektomia D2 była związana z niższym odsetkiem nawrotów i zgonów związanych z progresją nowotworu w porównaniu do limfadenektomii D1 kosztem znamienne wyższego ryzyka zgonów okołoperacyjnych [9]. W analizowanym materiale zakres limfadenektomii pozostał bez wpływu na czas przeżycia, podobnie jak w innych polskich publikacjach [49].

Ważnym kierunkiem badań klinicznych i leczenia skojarzonego raka żołądka jest chemioterapia okołoperacyjna. Najczęściej stosowany schemat polega na podaniu trzech cykli chemioterapii złożonej z cisplacyny, epirubicyny i 5-fluorouracylu w ciągłym wlewie (ECF) przed zabiegiem operacyjnym i trzech cykli po operacji. Jak wykazano w badaniu klinicznym III fazy MAGIC z udziałem chorych na raka żołądka w II i III stopniu zaawansowania, postępowanie takie pozwala na poprawę czasu przeżycia i czasu do nawrotu. Odsetek przeżyć pięcioletnich wynosi odpowiednio 36,6% oraz 23% w grupie badanej i kontrolnej [24]. Zysk z zastosowania chemioterapii okołoperacyjnej wykazano też w badaniu francuskim ACCORD07/FFCD 9703. Prawdopodobieństwo 5-letniego przeżycia chorych, którzy otrzymali okołoperacyjną chemioterapię zawierającą 5-fluorouracyl i cisplatinę było wyższe niż chorych wyłącznie operowanych (odpowiednio 38% i 24%, $P=0,02$) [54]. Na uwagę zasługuje fakt, że spośród 224 pacjentów biorących udział w badaniu tylko 25% chorowało na raka żołądka, u pozostałych chorych rozpoznano raka dolnej części przełyku i połączenia przełykowo-żołądkowego. Wyniki przedstawione w badaniu MAGIC oraz w badaniu francuskim z udziałem chemioterapii okołoperacyjnej są zbliżone do wyników radiochemioterapii pooperacyjnej w badaniu Macdonalda, jak też do wyników przedstawionych w niniejszej analizie. Korzystne wyniki leczenia uzyskane przy pomocy chemioterapii

spowodowały ograniczenie stosowania radiochemioterapii pooperacyjnej, aczkolwiek wciąż nie ma zgodności co do tego, jakie leczenie powinno być stosowane jako uzupełnienie radykalnego zabiegu operacyjnego u chorych na gruczolowego raka żołądka. Obecnie według zaleceń międzynarodowych towarzystw naukowych w zaawansowaniu powyżej T1N0 dostępne są trzy metody leczenia uzupełniającego: okołooperacyjna chemioterapia ECF stosowana przede wszystkim w Europie, radiochemioterapia pooperacyjna, która jest najczęściej wybierana w USA oraz chemioterapia pooperacyjna z udziałem cytostatyku S-1, która jest standardem w Japonii [55]. Odpowiedź na pytanie dotyczące optymalnego leczenia uzupełniającego u chorych na raka żołądka być może zostanie uzyskana po ogłoszeniu wyników toczących się obecnie badań naukowych. Dostępne są już wyniki badania III fazy CRITICS [56,57] zaprezentowane na kongresie ASCO 2016, analizującego dwa schematy leczenia pooperacyjnego: chemioterapię i radiochemioterapię. Wszyscy pacjenci uczestniczący w badaniu otrzymali chemioterapię przedoperacyjną ECC (epirubicyna, cisplatyna, kapecytabina) lub chemioterapię wg schematu epirubicyna, oksaliplatyna i kapecytabina, następnie byli operowani i losowo przydzielani do grupy z pooperacyjną chemioterapią w schemacie takim, jaki był podany przed zabiegiem lub do grupy z pooperacyjną radioterapią zastosowaną z jednoczasową chemioterapią z udziałem kapecytabiny i cisplatyny. Nie zaobserwowano różnic w zakresie czasu przeżycia pomiędzy badanymi grupami. Prawdopodobieństwo 5-letniego przeżycia wynosiło 40,8% dla chorych, którzy otrzymali okołooperacyjną chemioterapię i 40,9% dla chorych, którzy otrzymali pooperacyjną radiochemioterapię. Na uwagę zasługuje fakt, że wyniki te są zbieżne z uzyskanymi w niniejszej rozprawie. Zaplanowano przeprowadzenie badania CRITICS II, w którym poddane zostaną analizie trzy metody leczenia przedoperacyjnego: chemioterapia, radiochemioterapia i chemioterapia w połączeniu z radiochemioterapią. Kolejnym badaniem którego celem jest określenie skuteczności radiochemioterapii przedoperacyjnej jest badanie TOP GEAR, w którym chorzy są przydzielani losowo do dwóch grup: do grupy z okołooperacyjną chemioterapią ECF, która została uznana za standard postępowania po opublikowaniu wyników badania MAGIC i do grupy otrzymującej dodatkowo przedoperacyjną radiochemioterapię (45Gy z jednoczasowo podawanym fluorouracylem). W toczącym się obecnie randomizowanym koreańskim badaniu klinicznym ARTIST II analizie

poddane będą wyniki 3 metod leczenia pooperacyjnego: chemioterapia z udziałem S-1, chemioterapia SOX (S-1 i oksaliplatyna) oraz chemioterapia SOX zastosowana łącznie z radioterapią [51].

Miejsce radio i chemioterapii w leczeniu raka żołądka pozostaje nadal przedmiotem kontrowersji i licznych badań klinicznych. Wyniki toczących się badań stwarzają nadzieję na poprawę obecnych wyników leczenia i ustalenie optymalnego schematu skojarzonego postępowania w gruczołowym raku żołądka.

WNIOSKI

1. Radioterapia w badanej grupie chorych była bardzo dobrze tolerowana, natomiast tolerancja całego leczenia z udziałem chemioterapii uzupełniającej była porównywalna do przedstawionej w piśmiennictwie.
2. Stwierdzono znamienne i klinicznie istotne różnice pomiędzy ośrodkami w zakresie objętości tarczowych oraz dawek na narządy krytyczne, wymagające standaryzacji zasad planowania radioterapii pooperacyjnej w raku żołądka.
3. Skuteczność pooperacyjnej radiochemioterapii w zaawansowanym miejscowo raku żołądka jest porównywalna do wyników badania Macdonalda i wsp., na podstawie którego wdrożono tę strategię postępowania.
4. Niezależnymi czynnikami rokowniczymi dla czasu przeżycia w badanej grupie chorych były: doszczętność zabiegu operacyjnego oraz zajęcie regionalnych węzłów chłonnych.

STRESZCZENIE

Celem pracy była retrospektywna analiza technik radioterapii i odległych wyników leczenia uzupełniającego po zabiegu operacyjnym chorych na raka żołądka w trzech polskich ośrodkach – Oddziale Onkologii i Radioterapii oraz Zakładzie Teleradioterapii Gdyńskiego Centrum Onkologii, Zakładzie Teleradioterapii Szpitala MSWiA w Olsztynie oraz Klinice Onkologii i Radioterapii UCK w Gdańsku.

Analizą retrospektywną objęto grupę 211 chorych na raka gruczołowego żołądka i pogranicza przełykowo-żołądkowego leczonych radykalnie operacyjnie, a następnie poddanych pooperacyjnej radiochemioterapii według schematu Macdonalda w latach 2002 – 2010. Zbadano różnice w zakresie parametrów radioterapii między ośrodkami: objętości obszarów tarczowych PTV oraz dawek na narządy krytyczne. Analizę czasu przeżycia przeprowadzono za pomocą metody Kaplana-Meiera oraz modelu Cox'a.

Zaobserwowano znamienne istotne różnice w objętościach tarczowych: dla ośrodka 1 mediana PTV wynosiła $1\,076\text{ cm}^3$ (zakres: $488 - 2\,061\text{ cm}^3$), dla ośrodka 2 – $1\,356\text{ cm}^3$ (zakres: $379 - 2\,642\text{ cm}^3$), zaś dla ośrodka 3 – $1\,437\text{ cm}^3$ (zakres: $476 - 4\,236\text{ cm}^3$) ($P < 0.001$). Stwierdzono znamienne statystycznie różnicę średniej dawki na łączną objętość nerek w badanych ośrodkach oraz V20Gy dla łącznej objętości nerek. Mediana średniej dawki na nerki dla ośrodka 1 wynosiła 12 Gy (zakres: 3 - 20Gy), dla 2 - 16 Gy (zakres: 13 - 31Gy), zaś dla ośrodka 3 - 17 Gy (zakres: 13 - 23Gy) ($P < 0,001$). Dla ośrodka 1 parametr V20Gy dla łącznej objętości obu nerek wynosił 24% (zakres: 3 - 56%), dla ośrodka 2 wynosił 29% (zakres: 12 - 54%), zaś najwyższy był dla ośrodka 3 - 41% (zakres: 25 - 57%) ($P < 0,001$). W sposób istotny różniły się też dawki średnie jak i V20Gy na objętość nerki prawej i lewej. Mediana dawki średniej na nerkę lewą była najwyższa dla ośrodka 3 i wynosiła 34Gy (zakres: 3 - 64Gy), dla ośrodka 2 wynosiła 22Gy (zakres: 13 - 47Gy), dla ośrodka 1 była najniższa i wynosiła 15Gy (zakres: 1 - 33Gy). Mediana V20Gy dla lewej nerki dla ośrodka 3 wynosiła 94% (zakres: 0 - 100%), dla ośrodka 2 – 48% (zakres: 14 - 100%) i dla ośrodka 1 - 31% (zakres: 0 - 100%) ($P < 0,001$). Podobnej analizie poddano dawki na wątrobę. Zaobserwowano znamienne istotne różnice w średnich dawkach na wątrobę oraz parametru V30Gy między trzema ośrodkami. Mediana średnich dawek na wątrobę dla ośrodka 1 była najwyższa i

wynosiła 24Gy (zakres: 10 - 35Gy), dla ośrodka 2 wynosiła 21Gy (zakres: 7 - 28Gy), zaś dla ośrodka 3 - 20 Gy (zakres: 9 - 28Gy). Mediana V30Gy dla wątroby w ośrodku 1 wynosiła 35% (zakres: 12 - 77%), w ośrodku 2 - 28% (zakres: 17 - 58%), a w ośrodku 3 - 33% (zakres: 10 - 66%) ($P < 0,001$).

Prawdopodobieństwo 5-letniego przeżycia w całej analizowanej grupie wyniosło 40% (95%ZU: 33% - 46%), mediana czasu przeżycia wynosiła 3 lata (95%ZU: 2,4 - 3,6 lat). Prawdopodobieństwo 5-letniego przeżycia wolnego od nawrotu miejscowo regionalnego wyniosło 36% (95%ZU: 29 - 42%), mediana 2,6 lat (95%ZU: 2,1 - 3,2 lat). Natomiast prawdopodobieństwo 5-letniego przeżycia wolnego od nawrotu odległego wyniosło 33% (95%ZU: 27 - 41%), mediana 2,4 lat (95%ZU: 1,9 - 2,8 lat). Analiza czynników rokowniczych wykazała istotny wpływ doszczętności zabiegu operacyjnego (R0 vs R1/R2 $P=0,001$), jak również zaawansowania nowotworu – cechy pT ($P=0,006$) oraz pN ($P=0,001$) na czas przeżycia.

Skuteczność pooperacyjnej radiochemioterapii w zaawansowanym miejscowo raku żołądka jest porównywalna do wyników badania Macdonalda, choć wyniki te nadal pozostają niezadawalające. W pracy stwierdzono znamienne i klinicznie istotne różnice pomiędzy ośrodkami w zakresie objętości tarczowych oraz dawek na narządy krytyczne, wymagające standaryzacji zasad planowania radioterapii pomiędzy ośrodkami. Pomimo tych różnic, nie stwierdzono wpływu ośrodka na wyniki leczenia chorych.

ABSTRACT

This study was aimed to retrospectively analyse radiotherapy techniques and results of adjuvant radiochemiotherapy after surgery of gastric cancer in patients of three Polish medical centres - Teleradiotherapy Department at Gdynia Oncology Centre, Teleradiotherapy Department of MSWiA at Hospital in Olsztyn and Department of Oncology and Radiotherapy at the University Clinical Centre (UCK) in Gdańsk.

The retrospective analysis covered a group of 211 surgically treated patients diagnosed with gastric and gastroesophageal adenocarcinoma who were later subjected to postsurgical radiochemiotherapy according to Macdonald regimen between 2002 and 2010. The following differences in radiotherapy parameters between the medical centres were examined: PTV target volumes and doses to critical organs – kidneys and liver. The analysis of survival time was performed using Kaplan-Meier method and Cox regression model.

Significant differences in target volumes have been observed: the median PTV for the first centre was 1 076 cm³ (range: 488 – 2 061 cm³), for the second centre – 1 356 cm³ (range: 378 – 2 642 cm³) and for the third centre – 1 437 cm³ (range: 476 – 4 236 cm³) (P<0.001). Statistically significant differences of average dose on total kidneys volume in centres as well as of V20Gy on total kidneys volume were found. The median of mean dose for kidneys for the first centre was 12Gy (range: 3 - 20Gy), for the second centre 16Gy (range: 13 – 31Gy) and 17Gy for the third centre (range: 13 – 23Gy) (P<0,001). For the first centre V20Gy for both kidneys was 24% (range: 3 – 56%), for the second centre 29% (range:12 – 54%) and for the third centre – 41% (range: 25 – 57%) (P<0,001). Mean doses and V20Gy on right and left kidney volumes were significantly different. The median of mean dose for left kidney was the highest for the third centre – 34Gy (range: 3 – 64Gy), for the second centre 22Gy (range: 13 – 47Gy) whereas for the first centre was the lowest – 15Gy (range: 1 – 33Gy). Median V20Gy for left kidney for the third centre was 94% (range: 0 – 100%), for the second centre – 48Gy (range: 14 – 100%) and for the first centre – 31% (range: 0 – 100%) (P<0,001). Similar analysis was performed for doses to the liver where significant differences in average doses and V30Gy parameter were found among the three centres. The

median of mean dose for liver was the highest for the first centre – 24Gy (range: 10 – 35Gy), for the second centre - 21Gy (range: 7 – 28Gy) and for the third centre - 20Gy (range: 9 – 28Gy). Median V30Gy for the liver was 35% (range: 12 – 77%) for the first centre, 28% (range: 17 – 58%) for the second centre and 33% (range: 10 – 66%) for the third centre ($P < 0,001$).

The probability of 5-year survival in the whole group was 40% (95% confidence interval, CI: 33% - 46%) while the median survival was 3 years (95% CI: 2,4 – 3,6 years). The probability of 5-year loco-regional recurrence-free survival was 36% (95% CI: 29% - 42%) with median equal to 2,6 years (95% CI: 2,1 – 3,2 years). The probability of 5-year distant recurrence-free survival was 33% (95% CI: 27% - 41%) with median equal to 2,4 years (95% CI: 1,9 – 2,8 years). The analysis of prognostic factors revealed a significant impact of extent of surgery (R0 vs R1/R2, $P = 0,001$) and tumour stage - pT feature ($P = 0,006$) and pN ($P = 0,001$) on survival.

The efficacy of postsurgical radiochemotherapy in locally advanced gastric carcinoma is comparable to Macdonald's results, although these outcomes remain unsatisfactory. There were clinically significant differences between three medical centres in target volumes and doses to critical organs which require standardisation of radiotherapy planning principles among medical centres. Despite the differences, no impact of medical centre on treatment results was found.

PIŚMIENNICTWO

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S i wsp. Cancer Incidence and Mortality Worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer* 2015; 136: 359 – 386.
2. Jemal A, Bray F, Center MM. Global cancer statistic. *CA Cancer J Clin* 2011; 61 – 69.
3. Custem EV, Velde C, Roth A, Lordick F 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 – 194.
4. Krzakowski M, Potemski P, Warzocha K, Wysocki P. *Onkologia Kliniczna tom II* Gdańsk 2015; 578 - 580.
5. Didkowska J, Wojciechowska U, Zatoński W. Nowotwory złośliwe w Polsce w 2011 roku.
http://www.onkologia.org.pl/wpcontent/uploads/COI_Nowotwory2013_web.pdf
6. Hamilton R, Aaltonen LA. Pathology and genetics. Tumors of the Digestive System, Lyon 2000; 39 – 67.
7. Gunderson LL, Tepper JE. *Clinical Radiation Oncology*, fourth edition, 906 - 933.
8. Yu W, Choi GS, Chung HY. Randomized clinical trial of splenectomy versus splenic preservation in patients with proximal gastric cancer. *Br J Surg* 2006; 93: 559 – 563.
9. Songun I, Putter H, Kranenbarg EM, Sasako M i wsp. Surgical treatment of gastric cancer: 15-year follow-up results of the randomized nationwide Dutch D1D2 trial. *Lancet Oncol* 2010; 11: 439 – 449.
10. *Onkologia w Praktyce Klinicznej 2013*, tom 9, supl B: 125 – 134.
11. Smalley SR, Gunderson L, Tepper J, Martenson JA. Gastric surgical adjuvant radiotherapy consensus report: rationale and treatment implementation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 52: 283 - 293.

12. Hallissey MT, Dunn JA, Ward LC, Allum WH. The second British Stomach Cancer Group trial of adjuvant radiotherapy or chemotherapy in resectable gastric cancer: five-year follow-up. *Lancet* 1994; 343: 1 309 – 1 312.
13. Zhang ZX, Gu XZ, Yin WB i wsp. Randomized clinical trial on the combination of preoperative irradiation and surgery in the treatment of adenocarcinoma of gastric cardia (AGC) – report on 370 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 42: 929 – 934.
14. Guzel-Szczepliorkowska Z. Ocena wartości pooperacyjnej radioterapii u chorych na zaawansowanego raka żołądka ze złymi czynnikami rokowniczymi. *Nowotwory* 2000/tom50, zeszyt 2: 149 – 158.
15. Imanga H, Nakazato H. Results of surgery for gastric cancer and effect of adjuvant mitomycin C on cancer recurrence. *World J Surg* 1977; 2: 213 - 221.
16. Grau JJ, Estape J, Alcobendas F, Pera C i wsp. Positive results of adjuvant mitomycin-C in resected gastric cancer: a randomized trial on 134 patients. *Eur J Cancer* 1993; 29A: 340 - 342.
17. Hermans J, Bonenkamp JJ, Boon MC, Bunt AM i wsp. Adjuvant therapy after curative resection for gastric cancer: meta-analysis of randomized trials. *J Clin Oncol* 1993; 11: 1 441 - 1 447.
18. Earle CC, Maroun JA. Adjuvant chemotherapy after curative resection for gastric cancer in non-Asian patients: revisiting a meta-analysis of randomized trials. *Eur J Cancer* 1999; 35: 1 059 – 1 064.
19. Mari E, Floriani I, Tinazzi A, Buda A i wsp. Efficacy of adjuvant chemotherapy after curative resection for gastric cancer: a meta-analysis of published randomized trials. A study of the GISCAD (Gruppo Italiano per lo Studio dei Carcinomi dell'Apparato Digerente). *Ann Oncol* 2000; 11: 837 – 843.
20. Liu TS, Wang Y, Chen SY, Sun YH. An updated meta-analysis of adjuvant chemotherapy after curative resection for gastric cancer. *Eur J Surg Oncol* 2008; 34: 1 208 – 1 216.

21. Paoletti X, Oba K, Burzykowski T, Michiels S i wsp. Benefit of adjuvant chemotherapy for resectable gastric cancer: a meta-analysis. *JAMA* 2010; 303: 1 729 – 1 737.
22. Sasako M, Sakuramoto S, Katai H, Kinoshita T i wsp. Five-year outcomes of a randomized phase III trial comparing adjuvant chemotherapy with S-1 versus surgery alone in stage II or III gastric cancer. *J Clin Oncol* 2011; 29: 4 387 – 4 393.
23. Noh SH, Park SR, Yang HK, Chung HC i wsp. Adjuvant capecitabine plus oxaliplatin for gastric cancer after D2 gastrectomy (CLASSIC): 5-year follow-up of an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014; 15: 1 389 - 1 396.
24. Cunningham D, Allum DB, Stenning SP, Thompson JN i wsp. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med* 2006; 355: 11 – 20.
25. Cunningham D, Starling N, Rao S, Iveson T i wsp. Capecitabine and Oxaliplatin for advanced esophagogastric cancer. *N Engl J Med* 2008; 358: 36-46.
26. Moertel CG, Childs DS Jr, Reitemeier RJ i wsp. Combined 5-fluorouracil and supervoltage radiation therapy in the palliative management of advanced gastrointestinal cancer: A pilot study. *Mayo Clin Proc* 1964; 39: 767.
27. Bleiberg H, Goffin JC, Buyse M i wsp. Adjuvant radiotherapy and chemotherapy in resectable gastric cancer. A randomized trial of gastrointestinal tract cancer cooperative group of the EORTC. *Europ J Surg Oncol* 1989; 15: 535 – 543.
28. Moertel CG, Childs DS, Fallon JR i wsp. Combined 5-Fluorouracil and radiation therapy as a surgical adjuvant for poor prognosis gastric carcinoma. *J Clin Oncol* 1984; 2: 1 249 – 1 254.
29. Macdonald JS, Smalley SR, Benedetti J i wsp. Chemioradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. *N Engl J Med* 2001; 10: 725 - 730.
30. Smalley SR, Benedetti JK, Haller DG, Hudahl SA i wsp. Updated analysis of SWOG - directed intergroup study 0116: a phase III trial of adjuvant radiochemotherapy versus

observation after curative gastric cancer resection. *J Clin Oncol* 2012; 30: 2 327 – 2 333.

31. Dikken JL, Jansen EP, Cats A, Bakker B i wsp. Impact of the extent of surgery and postoperative chemioradiotherapy on recurrence patterns in gastric cancer. *J Clin Oncol* 2010; 28: 2 430 – 2 436.

32. Kim S, Lim DH, Lee J, Kang WK 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 Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 63: 1 279 -1 285.

33. Lee J, Lim do H, Kim S, Park SH, Park JO i wsp. Phase III trial comparing capecitabine plus cisplatin versus capecitabine plus cisplatin with concurrent capecitabine radiotherapy in completely resected gastric cancer with D2 lymph node dissection: the ARTIST trial. *J Clin Oncol* 2012; 30: 268 - 273.

34. Park SH, Sohn TS, Lee J, Lim do H i wsp. Phase III Trial to Compare Adjuvant Chemotherapy with Capecitabine and Cisplatin Versus Concurrent Chemoradiotherapy in Gastric Cancer: Final Report of the Adjuvant Chemoradiotherapy in Stomach Tumors Trial, Including Survival and Subset Analyses. *J Clin Oncol* 2015; 33: 3 130 – 3 136.

35. Soyfer V, Corn BW, Melamud A, Alani S 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 - 369.

36. Leong T, Willis D, Joon DL, Condrón S i wsp. 3D conformal radiotherapy for gastric cancer – results of a comparative planning study. *Radiother Oncol* 2005; 74: 301 - 306.

37. Minn AY, Hsu A, La T, Kunz P i wsp. Comparison of Intensity-Modulated Radiotherapy and 3-Dimensional Conformal Radiotherapy as adjuvant therapy for gastric cancer. *Cancer* 2010; 116: 3 943 – 3 952.

38. ZhuWG, Xua DF, Pu J, Zong CD i wsp. A randomized, controlled, multicenter study comparing intensity-modulated radiotherapy plus concurrent chemotherapy with

chemiotherapy alone in gastric cancer patients with D2 resection. *Radiother Oncol* 2012; 104: 361 – 366.

39. Ohri N, Garg MK, Aparo S, Kaubisch A i wsp. Who benefits from adjuvant radiation therapy for gastric cancer? A meta-analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013; 86: 330 - 335.

40. Schemper M, Smith TL. A note on quantifying follow-up in studies of failure time. *Control Clin Trials* 1996; 17 : 343 - 346.

41. Milano MT, Garofalo MC, Chmura SJ, Farrey K 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.

42. Tepper JE, Gunderson LL. Radiation treatment parameters in the adjuvant postoperative therapy of gastric cancer. *Semin Radiat Oncol* 2002; 12: 187 - 95.

43. Emami B, Lyman J, Brown A i wsp. Tolerance of normal tissue to therapeutic irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991; 21: 109 - 122.

44. Dawson LA, Kavanagh BD, Paulino AC, Das SK i wsp. Radiation-associated kidney injury. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010; 3, Supplement: 108 - 115.

45. Jansen EP, Saunders MP, Boot H, Oppedijk V i wsp. Prospective study on late renal toxicity following postoperative chemoradiotherapy in gastric cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 3: 781 - 785.

46. Pan CC, Kavanagh BD, Dawson LA, Li XA i wsp. Radiation-associated liver injury. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010; 3, Supplement: 94 – 100.

47. Ochendusko S, Chłosta M, Pawłęga J. Tolerancja oraz skuteczność uzupełniającej chemioradioterapii w raku żołądka. *Nowotwory* 2008; 5: 413 -417.

48. Ciepela I, Kędzierawski P, Florek A, Góźdź S i wsp. Ocena skuteczności i tolerancji pooperacyjnej radiochemioterapii u chorych na raka żołądka w materiale Świętokrzyskiego Centrum Onkologii w Kielcach. *Współczesna Onkologia* 2010; 3: 217 - 222.

49. Skowrońska-Gardas A, Chojnacka M, Pędziwiatr K, Słoniewska A i wsp. Ocena skuteczności pooperacyjnej radiochemioterapii u chorych na raka żołądka. *Nowotwory* 2011; Tom 61; 3: 244 - 251.
50. Fuchs C, Tepper J, Niedźwiecki D, Hollis D i wsp. Postoperative adjuvant chemoradiation for gastric or gastroesophageal junction (GEJ) adenocarcinoma using epirubicin, cisplatin and infusional (CI) 5-FU (ECF) before and after CI 5-FU and radiotherapy (CRT) compared with bolus 5-FU/LV before and after CRT: Intergroup trial CALGB 80101. *J Clin Oncol* 2011; 29: 4003.
51. Quero L, Guillermin S, Hennequin Ch: Neoadjuvant or adjuvant therapy for gastric cancer. *World J Gastrointest Oncol* 2015; 7: 102 - 110.
52. 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: 1 073 - 1 080.
53. 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.
54. Ychou M, Boige V, Pignon JP, Conroy T i wsp. Perioperative chemotherapy compared with surgery alone for resectable gastroesophageal adenocarcinoma: an FNCLCC and FFCD multicenter phase III trial. *J Clin Oncol* 2011; 29: 1 715 – 1 721.
55. Waddell T, Verheij M, Allum W, Cunningham D i wsp. Gastric cancer: ESMO – ESSO - ESTRO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Radiother Oncol.* 2014; 110: 189 -194.
56. Dikken JL, van Sandick JW, Maurits Swellengrebel HA, Lind PA i wsp. Neo-adjuvant chemotherapy followed by surgery and chemotherapy or by surgery and chemoradiotherapy for patients with resectable gastric cancer (CRITICS). *BMC Cancer* 2011; 11: 329.
57. A multicenter randomized phase III trial of neo-adjuvant chemotherapy followed by surgery and chemotherapy or by surgery and chemoradiotherapy in resectable

gastric cancer: First results from the CRITICS study. J Clin Oncol 34,2016 (suppl; abstr 4000).

SPIS TABEL:

Tabela 1. Charakterystyka demograficzna chorych	22
Tabela 2. Charakterystyka histopatologiczna	22
Tabela 3. Charakterystyka kliniczna chorych	24
Tabela 4. Leczenie pooperacyjne.....	25
Tabela 5. Parametry radioterapii w zależności od ośrodka	35
Tabela 6. Przebieg radiochemioterapii w zależności od ośrodka	36
Tabela 7. Analiza jednoczynnikowa czasu przeżycia (OS).....	42
Tabela 8. Analiza jednoczynnikowa czasu przeżycia wolego od nawrotu miejscowego (LRFS)	43
Tabela 9. Analiza jednoczynnikowa czasu przeżycia wolego od nawrotu odległego (DRFS).....	44
Tabela 10. Analiza wieloczynnikowa czasu przeżycia (OS)	45
Tabela 11. : Uzupelniająca radiochemioterapia w raku żołądka - badania randomizowane. Zmodyfikowano na podstawie Quero i wsp. [51]	52

SPIS RYCIN

Rycina 1. Objętość napromienianego obszaru PTV w zależności od ośrodka	28
Rycina 2. Dawka średnia dla łącznej objętości obu nerek w zależności od ośrodka	29
Rycina 3. Parametr V20Gy dla łącznej objętości obu nerek w zależności od ośrodka	30
Rycina 4. Dawka średnia dla lewej nerki w zależności od ośrodka	31
Rycina 5. Parametr V20Gy dla lewej nerki w zależności od ośrodka.....	31
Rycina 6. Dawka średnia dla prawej w zależności od ośrodka	32
Rycina 7. Parametr V20Gy dla prawej nerki w zależności od ośrodka	33
Rycina 8. Dawka średnia dla wątroby w zależności od ośrodka.....	34
Rycina 9. Parametr V30Gy dla wątroby w zależności od ośrodka	34
Rycina 10. Krzywa przeżycia całkowitego (N=211)	38
Rycina 11. Krzywa przeżycia wolnego od nawrotu miejscowo-regionalnego (N=211).....	38
Rycina 12. Krzywa przeżycia wolnego od nawrotu odległego (N=211)	39
Rycina 13. Prawdopodobieństwo przeżycia w zależności od doszczętności zabiegu operacyjnego	40
Rycina 14. Prawdopodobieństwo przeżycia w zależności od cechy pT	40
Rycina 15. Prawdopodobieństwo przeżycia w zależności od cechy pN	41
Rycina 16. Prawdopodobieństwo przeżycia w zależności od wieku	41
Rycina 17. Prawdopodobieństwo przeżycia w zależności od typu histopatologicznego	42