

Ocena wpływu jakości leczenia chirurgicznego i pooperacyjnej radiochemioterapii na przeżycia odległe, jakość życia oraz stan odżywienia u chorych po całkowitym wycięciu żołądka z powodu raka gruczołowego.

Słowa kluczowe

Rak żołądka, gastrektomia, chemioradioterapia, niedokrwistość, niedożywienie, osteopatia, zależna od stanu zdrowia jakość życia.

Wprowadzenie

Cykl publikacji pod wspólnym tytułem: „Ocena wpływu jakości leczenia chirurgicznego i pooperacyjnej radiochemioterapii na przeżycia odległe, jakość życia oraz stan odżywienia u chorych po całkowitym wycięciu żołądka z powodu raka gruczołowego” powstał w oparciu o materiał badawczy stanowiący element szerszego projektu naukowego, realizowanego w Oddziale Zabiegowym Kliniki Gastroenterologii Onkologicznej, noszącego nazwę: „ Wpływ pooperacyjnej radiochemioterapii na jakość życia i stan odżywienia chorych po całkowitym wycięciu żołądka z powodu rak gruczołowego”. Doktorant był w nim jednym z głównych badaczy. Badanie posiadało akceptację komisji bioetycznej, a proces rekrutacji do niego wymagał zapoznania się z pisemną informacją na temat jego celu i charakteru oraz podpisania świadomej zgody na uczestnictwo. W ramach projektu analizie poddano grupę 154 chorych leczonych z powodu raka żołądka operacyjnie (gastrektomia, TG), zarówno w NIO-PIB jak i poza, którzy następnie, w latach 2009-2012, otrzymali leczenie uzupełniające wg schematu MacDonalda. Ponadto, w celu wykonania analizy porównawczej wpływu CRT na odległą jakość życia, utworzono grupę kontrolną, składającą się z 36 osób, która została poddana jedynie TG.

Wstęp

Rak żołądka, pomimo trwającego od lat spadku zachorowalności i umieralności, pozostaje czwartym najczęstszym nowotworem i drugą przyczyną zgonów z powodu chorób nowotworowych. Różnice w częstości występowania raka żołądka między populacjami są około 10-krotne. Zachorowalność jest szczególnie wysoka we wschodniej części Azji (ponad 40/ 100 tys.), Europie Wschodniej (około 25/100 tys.) oraz w Ameryce Środkowej (30/100 tys.) i Południowej (20/100 tys.)[1]. Udział raka żołądka w zachorowaniach na nowotwory w Polsce zmniejszył się w ciągu ostatnich 4 dekad niemal 3-krotnie. W Polsce stanowi on około 5% zachorowań na nowotwory u mężczyzn i około 3% u kobiet. Jest przyczyną około 7% zgonów u mężczyzn oraz 5% u kobiet. Odsetek przeżyć 5-letnich w tej grupie pacjentów w ciągu pierwszej dekady XXI nieznacznie wzrósł, u mężczyzn z 14,6% do 16,4%, natomiast u kobiet z 18,2% do 19,8%. Łącznie wynosi on aktualnie 17,6 %. W Polsce w 2010 roku liczba zgonów z powodu nowotworów żołądka wśród mężczyzn była o około 25% wyższa niż średnia dla krajów Unii Europejskiej (dane z 2009 roku), wśród kobiet o około 10%.

Do początku XXI w. podstawowym sposobem terapii raka żołądka było leczenie operacyjne. Fundamentalne znaczenie dla rozwoju terapii skojarzonej rak żołądka miały badania MacDonalda i wsp. Schemat zaproponowanego przez badaczy leczenia obejmuje 1 cykl chemioradioterapii (CRT) złożonej z FU w dawce 425 mg/m²/dobę przez 5 dni i folinianu wapniowego 20 mg/m²/dobę przez 5 dni, następnie po 28 dniach napromienianie do dawki 45 Gy (frakcje 1,8 Gy) wraz z CTH według schematu: FU 400 mg/m² wraz z folinianem wapniowym w dawce 20 mg/m²/dobę przez pierwsze 4 i przez 3 ostatnie dni napromienia-, a po miesiącu od zakończenia radioterapii (RTH) 2 kolejne cykle CTH, w dawkach jak w pierwszym kursie, podawane w odstępie miesiąca. Obszar napromieniania powinien obejmować łóżę żołądka i regionalne węzły chłonne. W naszym ośrodku leczenie uzupełniające wg schematu MacDonalda w latach 2009-2012 było postępowaniem z wyboru dla lokalnie zaawansowanych raków żołądka. Od 2013 r. stosuje się je w wybranej grupie chorych jako uzupełnienie standardowego leczenia skojarzonego.

Najczęściej wykonywanym zabiegiem operacyjnym w terapii raka żołądka jest gastrektomia (całkowite wycięcie żołądka) z limfadenektomią D2. Aktualnie leczenie operacyjne jest na ogół elementem terapii skojarzonej, składającej się ponadto z chemioterapii okołoperacyjnej wg aktualnie preferowanego w Europie schematu FLOT (fluorouracyl, leukoworyna, oksaliplatyna i docetaksel). Zwiększa to szansę na wyleczenie chorych nawet o 70 % . Śmiertelność okołoperacyjna oraz odsetek powikłań są zależne od wielu czynników, do których możemy zaliczyć doświadczenie ośrodka operującego, wiek chorego, choroby współistniejące, stan odżywienia. W populacji europejskiej, Stanów Zjednoczonych Ameryki Północnej i Kanady oscyluje ona w przedziale 3,7-12,8 %. Odsetek wszystkich powikłań okołoperacyjnych dochodzi do 40%.

W następstwie zabiegów resekcyjnych żołądka mogą pojawić się różnego rodzaju dysfunkcje przewodu pokarmowego, związane z zaburzonym transportem pokarmu oraz upośledzeniem jego trawienia i wchłaniania. Częstość ich występowania, a także obraz kliniczny tych nieprawidłowości są zindywidualizowane, zależny od wielu czynników, takich jak: wiek, płeć, zakres resekcji, sposób odtworzenia ciągłości przewodu pokarmowego, choroby współistniejące, przebieg choroby nowotworowej, chemioterapia, czas jak minął od leczenia operacyjnego. Ma to swoje odzwierciedlenie w jakości życia chorych poddanych takiemu leczeniu.

W 1980 roku utworzono przy EORTC multidyscyplinarną Grupę ds. Jakości Życia (Quality of Life Group - QLG), której zadaniem jest doradzanie centrali EORTC i różnym grupom współpracy w zakresie projektowania i realizacji badań klinicznych, szczególnie III fazy oraz analizy zależnej od stanu zdrowia jakości życia (HRQoL). Obecnie w Grupie reprezentowanych jest 15 krajów europejskich, a także Australia, Kanada i Stany Zjednoczone. Podstawowy kwestionariusz oceny jakości życia QLQ C-30 v.3.0 zawiera pięć grup pytań, na których odpowiedzi wyrażone skalami punktowymi, pozwalają ocenić stan funkcjonalny, odnoszących się do funkcjonowania fizycznego (PF;1-5), pełnienia ról społecznych (RF;6,7), funkcjonowania emocjonalnego (EF;21-24), pamięci i koncentracji (CF;20,25), funkcjonowania społecznego (SF;26,27), trzy skale oceniające objawy chorobowe: zmęczenie (FA;10,12,18), nudności i wymioty (NV;14,15) oraz ból (PA;9,19), a także skalę ogólnej oceny stanu zdrowia/jakości życia (QL;29,30). Dodatkowo obejmuje on sześć pojedynczych pytań oceniających takie objawy chorobowe, jak: utrata apetytu (AP;13), duszności (DY;8), bezsenność (SL;11), zaparcia (CO;16), biegunka (DI;17) oraz trudności finansowe będące konsekwencją choroby (FI;28). Uzupełnieniem formularza ogólnego są formularze szczegółowe, dedykowane do oceny jakości życia chorych z chorobami nowotworowymi poszczególnych narządów. W przypadku patologii nowotworowych żołądka jest to kwestionariusz QLQ STO 22. Ocena jakości życia ewoluuje w zależności od upływu czasu od rozpoznania choroby nowotworowej, jej aktualnego zaawansowania, zastosowanego leczenia, jak również jest zależna od czynników niezależnych, takich jak wiek chorego, płeć, typ osobowości, choroby współistniejące, powikłania terapii, i wiele innych.

Cel prac badawczych

Celem prac badawczych, stanowiących podwalinę cyklu publikacji, było ustalenie, jaki wpływ na przeżycia chorych z lokoregionalnie zaawansowanym, rakiem gruczołowym żołądka, ma jakość leczenia chirurgicznego oraz jaki jest wpływ radiochemioterapii na odległą jakość życia. Oceniono ponadto odległe następstwa metaboliczne, będące efektem leczenia operacyjnego raka żołądka. Z uwagi na czas jaki upłynął od zakończenia leczenia należy uznać, że sama choroba zasadnicza takiego wpływu na oceniane parametry już nie miała.

Streszczenie poszczególnych prac cyklu publikacji

1. Wpływ jakości leczenia chirurgicznego na odległe wyniki skojarzonej terapii raka żołądka.

Do pierwszej dekady XXI w. leczenie operacyjne było podstawowym sposobem terapii raka żołądka. Badania MacDonalda i współpracowników stanowiły daty asumpt do rozwoju terapii skojarzonej tego nowotworu. Głównym wskazaniem do zastosowania adjuwantowej chemioradioterapii (CRT) pozostają niedoskonałości leczenia operacyjnego, w szczególności nieradykalność mikro- i makroskopowa operacji, bądź zaawansowany lokoregionalnie proces chorobowy. Celem pracy była ocena wpływu doświadczenia ośrodka chirurgicznego na przeżycia odległe chorych z zaawansowanym lokoregionalnie rakiem gruczołowym żołądka, poddanych pierwotnemu leczeniu operacyjnemu, a następnie uzupełniającej chemioradioterapii według schematu MacDonalda.

Analizie retrospektywnej poddano 154 chorych leczonych operacyjnie, w tym 75 (48,7%) w Narodowym Instytucie Onkologii – Państwowym Instytucie Badawczym (NIO – PIB) , a 79 (51,3%) poza tym ośrodkiem. Porównywane grupy były statystycznie jednorodne. Przeanalizowano następujące parametry: wiek, płeć, zróżnicowanie nowotworu, zaawansowanie wg klasyfikacji TNM VII (2010), indeks węzłowy, radykalność leczenia operacyjnego, typ nowotworu wg klasyfikacji Lauren, stopień zaawansowania klinicznego, obecność czynników prognostycznych, całkowity czas przeżycia. W analizie statystycznej wykorzystano estymator Kaplana – Meyera. Odsetek resekcji radykalnych był znamienne większy w NIO-PIB ($p=0.001$). U 77% chorych operowanych w NIO- PIB udało się ustalić zaawansowanie choroby w zakresie cechy N. Odsetek ten dla pacjentów operowanych poza NIO -PIB wynosił 54 % i był znamienne niższy ($p=0,001$). Prawdopodobieństwo 5- letniego przeżycia wyniosło łącznie 41,6 %, przy czym dla grupy chorych operowanych w NIO PIB była to wartość 45,3 %, a dla grupy chorych operowanych poza CO-I; odpowiednio 38,0 % ($p=0,628$).

W podsumowaniu, jakość leczenia operacyjnego była znamienne większa w NIO-PIB. Różnica w pięcioletnim OS w porównywanych grupach nie jest znamienna statystycznie. Można zatem wnioskować, że leczenie uzupełniające w postaci CRT wg schematu MacDonalda redukuje niedostatki w jakości leczenia chirurgicznego w lokoregionalnie zaawansowanym raku gruczołowym żołądka.

2. Odległe następstwa metaboliczne leczenia chirurgicznego raka żołądka.

W następstwie zabiegów resekcyjnych żołądka mogą pojawić się różnego rodzaju dysfunkcje przewodu pokarmowego, związane z zaburzonym transportem pokarmu oraz upośledzeniem jego trawienia i wchłaniania. Częstość ich występowania, a także obraz kliniczny tych nieprawidłowości są zindywidualizowane, zależne od wielu czynników, takich jak: wiek, płeć, zakres resekcji, sposób odtworzenia ciągłości przewodu pokarmowego, choroby współistniejące, przebieg choroby nowotworowej, chemioterapia, czas jak minął od leczenia operacyjnego. Ma to swoje odzwierciedlenie w jakości życia chorych poddanych takiemu leczeniu. Celem pracy była ocena odległych następstw metabolicznych leczenia raka żołądka. Intencją, która przyświecała badaczom, jest modyfikacja nadzoru onkologicznego w taki sposób, aby uwzględnił on również powyższe następstwa metaboliczne. W konsekwencji powinno się to przyczynić do poprawy jakości życia nadzorowanej grupy chorych.

Analizie odległych następstw metabolicznych leczenia raka żołądka poddano grupę 57 osób, aktualnie wolnych od choroby nowotworowej, operowanych zarówno w NIO- PIB jak i poza, w latach 2009-2012. Jako zabieg leczący wykonano u tych chorych gastrektomię z limfadenektomią D2. Ocenie poddano parametry będące wyrazem stanu odżywienia, w szczególności: BMI na różnym etapie trwania choroby, stężenie białka całkowitego i albumin, lipidogram, stężenie żelaza i witaminy B12, parametry morfologiczne krwi, densytometrię szyjki kości udowej oraz kręgosłupa w odcinku lędźwiowym. Porównano również częstość występowania parametrów pozanormalnych do danych populacyjnych w tym zakresie.

Średnia wartość aktualnego BMI jest o 15 procent niższa od średniej wyjściowego BMI, i o 11% wyższa od średniej wartości tego wskaźnika po 6 miesiącach od leczenia operacyjnego. Osteoporozę rozpoznano u 13 (39%) mężczyzn i 15 (62%) kobiet, osteopenię odpowiednio u 19 (59%) mężczyzn i 7 (29%) kobiet. Aż u 38 chorych (67%), w tym 13 (54%) kobiet i 25 (76%) mężczyzn rozpoznano niedokrwistość.

Reasumując, w okresie pierwszych 6-12 miesięcy po operacji należy rozważyć wczesną interwencję żywieniową, optymalnie w formie żywienia dojelitowego. W okresie prowadzonego nadzoru onkologicznego konieczne jest stałe monitorowanie poziomu witaminy B12 i żelaza oraz ich suplementacja, jak również okresowa ocena mineralizacji kości, a w razie konieczności suplementacja witaminy D3, wapnia i bifosfonianów.

3. Wpływ radiochemioterapii na odległą jakość życia chorych leczonych operacyjnie z powodu raka żołądka.

Jednym z celów przyświecających EORTC QLQ jest prowadzenie badań w celu lepszego zrozumienia wpływu raka i jego leczenia na HRoQL różnych populacji pacjentów z rakiem z różnych kultur. Służy do tego podstawowy kwestionariusz QLQ C-30 v.3.0 zawierający pięć grup pytań, na których odpowiedzi wyrażone skalami punktowymi, pozwalają ocenić stan funkcjonalny, odnoszących się do funkcjonowania fizycznego, pełnienia ról społecznych, funkcjonowania emocjonalnego, pamięci i koncentracji, funkcjonowania społecznego, trzy skale oceniające objawy chorobowe takie, jak: zmęczenie, nudności i wymioty oraz ból, a także skalę ogólnej oceny stanu zdrowia/jakości życia. Dodatkowo obejmuje on sześć pojedynczych pytań oceniających takie objawy chorobowe, jak: utrata apetytu, duszność, bezsenność, zaparcia, biegunka oraz trudności finansowe będące konsekwencją choroby. Uzupełnieniem formularza ogólnego są formularze szczegółowe, dedykowane do oceny jakości życia chorych z chorobami nowotworowymi poszczególnych narządów.

Celem pracy było porównanie odległej, zależnej od stanu zdrowia jakości życia (HRQoL) chorych z rakiem żołądka (RŻ), poddanych leczeniu uzupełniającemu w formie CRT wg schematu MacDonalda, poprzedzonej wykonaniem gastrektomii.

Porównano dwie grupy chorych na RŻ, odpowiednio składające się z 39 (grupa badana) i 36 (grupa kontrolna) osób. Obie one zostały poddane leczeniu operacyjnemu (TG), przy czym pierwsza z nich dodatkowo uzupełniającej CRT wg schematu MacDonalda. Do oceny odległej HRQoL użyto kwestionariuszy QLQ C-30 v.3.0 i OLQ STO 22. Uzyskane wyniki porównano z wartościami normalnymi dla populacji europejskiej, uzyskanymi w efekcie badań reprezentatywnych grup społecznych 6 krajów Starego Kontynentu, a następnie poddano analizie statystycznej. Zmienne kateryczne zostały porównane za pomocą testu chi kwadrat lub dokładnego testu Fishera. Rozkład zmiennych ciągłych został oceniony za pomocą histogramów. Ze względu na brak normalności rozkładów zmienne porównano za pomocą testu

Wilcoxon. Wszystkie przeprowadzone testy były dwustronne i zostały wykonane na poziomie istotności 0.05. Analizy przeprowadzono w programie R, wer. 4.1.1 (The R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria).

Wśród parametrów ocenianych za pomocą kwestionariusza QLQ C-30 v.3.0 w grupie badanej znamienne gorsze oceny jakości życia dotyczyły jakości stanu funkcjonalnego FS ($p=0,007$), w tym wydolności fizycznej PF2 ($p=0,032$) oraz statusu materialnego FI ($p=0,04$). Nie wykazano różnic statystycznych w ocenie jakości życia przy pomocy kwestionariusza QLQ STO 22. Pomimo istniejących znamiennych różnic statystycznych w ocenie FS, PF2 i Fi, to wartości median tych parametrów były wysokie dla parametrów funkcjonalnych FS lub odpowiednio niskie dla skali symptomatycznej SS oraz formularza dedykowanego QLQ STO 22. Wartości te były porównywalne z normatywnymi dla populacji europejskiej. Nieco gorsze wartości median uzyskano w zakresie GHS QL 2, przy czym były one w obu grupach do siebie bardzo zbliżone : 58 vs.62, 5.

Można zatem stwierdzić, że u osób wolnych od choroby nowotworowej żołądka CRT znamienne obniża jakość życia w zakresie stanu funkcjonalnego osób badanych, ich wydolności fizycznej, a także statusu materialnego. Natomiast odległą, zależną od stanu zdrowia jakość życia należy uznać za dobrą i porównywalną z wartościami normatywnymi HRQoL dla populacji europejskiej .

Podsumowanie

Z przeprowadzonych prac badawczych nasuwają się następujące wnioski ogólne:

1. Jakość leczenia operacyjnego raka żołądka jest znamienne lepsza w ośrodku onkologicznym. Nie przełożyło się to na znamienne wyższy odsetek pięcioletnich przeżyć całkowitych, z uwagi na fakt, że radiochemioterapia skutecznie redukuje niedostatki leczenia chirurgicznego w tym zakresie.
2. W okresie prowadzonego nadzoru onkologicznego konieczne jest stałe monitorowanie poziomu witaminy B12 i żelaza oraz ich suplementacja, jak również okresowa ocena mineralizacji kości, a w razie konieczności suplementacja witaminy D3, wapnia i bifosfonianów.
3. Uzupełniająca radiochemioterapia wg schematu MacDonald'a znamienne pogarsza odległą HRQoL w zakresie stanu funkcjonalnego, wydolności fizycznej oraz statusu materialnego osób badanych, ale przy zachowaniu relatywnie wysokich poziomów satysfakcji w zakresie tych szczegółowych zagadnień jak i całościowej odległej oceny zależnej od stanu zdrowia jakości życia.