

Czynniki prognostyczne dla czasu wolnego od progresji oraz przeżycia całkowitego u pacjentów z zaawansowanym rakiem żołądka leczonych chemioterapią pierwszej linii opartą na fluoropirymidynie

Prognostic factors for progression-free survival and overall survival in patients with advanced gastric cancer treated with fluoropyrimidine-based first-line chemotherapy

Paweł Chrom, Lubomir Bodnar, Jan Korniluk

Klinika Onkologii CSK MON WIM w Warszawie; kierownik: prof. dr hab. n. med. Cezary Szczylik

Streszczenie. Wstęp. Chemioterapia oparta na fluoropirymidynie (*fluoropyrimidine-based chemotherapy* – FBC) pozostaje standardem w pierwszej linii leczenia paliatywnego pacjentów chorych na zaawansowanego raka żołądka (*advanced gastric cancer* – AGC). Cel pracy. Identyfikacja czynników wpływających na czas wolny od progresji choroby (*progression-free survival* – PFS) oraz czas przeżycia całkowitego (*overall survival* – OS) w tej grupie chorych. Materiał i metody. Badanie retrospektywne objęło kolejnych pacjentów z AGC, u których rozpoczęto pierwszą linię FBC w latach 2010–2015 w Klinice Onkologii Wojskowego Instytutu Medycznego (Warszawa, Polska). Estymatora Kaplana-Meiera użyto do wyznaczenia median dla PFS i OS. Wieloczynnikowej regresji proporcjonalnego hazardu Coxa użyto do identyfikacji czynników niezależnie związanych z PFS i OS. Wyniki. Do analiz włączono 129 pacjentów. Mediany PFS i OS wyniosły odpowiednio 4,3 i 8,0 miesięcy. Czynniki prognostycznymi dla PFS były: stan sprawności według skali ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group performance status – ECOGPS; *hazard ratio* [HR]: 2,198, $p = 0,029$), obecność przerzutów do otrzewnej (*peritoneal metastases* [PM]; HR: 1,920, $p = 0,025$) i obecność przerzutów do płuc (*lung metastases* [LM]; HR: 2,259, $p = 0,046$). Czynniki prognostycznymi dla OS były: ECOGPS (HR: 2,419, $p = 0,017$), PM (HR: 1,776, $p = 0,037$), LM (HR: 2,864, $p = 0,007$) i stężenie albuminy we krwi (*serum albumin* [SA]; HR: 0,524, $p = 0,047$). Wnioski. ECOGPS, PM i LM były niezależnie związane z PFS, a ECOGPS, PM, LM i SA – z OS.

Słowa kluczowe: zaawansowany rak żołądka, chemioterapia, fluoropirymidyna, czynniki prognostyczne, czas wolny od progresji choroby, czas przeżycia całkowitego

Abstract. Introduction. A fluoropyrimidine-based chemotherapy (FBC) remains the standard first-line palliative treatment for patients with advanced gastric cancer (AGC). The aim of the study. Identification of features that may influence on progression-free survival (PFS) and overall survival (OS) in this group of patients. Material and methods. This retrospective study included consecutive patients with AGC who had begun treatment with a first-line FBC during the period 2010–2015 at the Department of Oncology, Military Institute of Medicine (Warsaw, Poland). The Kaplan-Meier method was used to estimate medians for PFS and OS. Multivariate Cox proportional hazards regression was used to identify factors independently associated with PFS and OS. Results. 129 patients were included for analysis. The median PFS and OS were 4.3 and 8.0 months, respectively. Eastern Cooperative Oncology Group performance status (ECOGPS) (Hazard Ratio [HR]: 2.198, $p = 0.029$), peritoneal metastases (PM) (HR: 1.920, $p = 0.025$) and lung metastases (LM) (HR: 2.259, $p = 0.046$) were prognostic factors for PFS. ECOGPS (HR: 2.419, $p = 0.017$), PM (HR: 1.776, $p = 0.037$), LM (HR: 2.864, $p = 0.007$) and serum albumin (SA) (HR: 0.524, $p = 0.047$) were prognostic factors for OS. Conclusions. ECOGPS, PM and LM were independently associated with PFS, whereas ECOGPS, PM, LM and SA with OS.

Key words: advanced gastric cancer, chemotherapy, fluoropyrimidine, overall survival, prognostic factors, progression-free survival

Nadesłano: 19.09.2016. Przyjęto do druku: 5.12.2016
 Nie zgłoszono sprzeczności interesów.
 Lek. Wojsk., 2017; 95 (1): 68–75
 Copyright by Wojskowy Instytut Medyczny

Adres do korespondencji
 dr Paweł Chrom
 Klinika Onkologii CSK MON WIM
 ul. Szaserów 128, 04-141 Warszawa
 tel. +48 600 057 413
 e-mail: pawel.chrom@gmail.com

Wstęp

Rak żołądka jest piątym pod względem częstości występowania nowotworem złośliwym i stanowi drugą przyczynę zgonów z powodu nowotworu złośliwego na świecie [1]. W chwili rozpoznania ponad 1/3 pacjentów znajduje się w stadium zaawansowanej choroby, a wskaźnik przeżycia pięcioletniego w tej grupie chorych nie przekracza 5% [2]. Resekcja chirurgiczna na wczesnym etapie choroby jest jedyną metodą potencjalnie prowadzącą do wyzdrowienia. Ze względu jednak na początkowo skąpoobjawowy charakter choroby i wynikające z tego trudności we wczesnym jej wykryciu w chwili rozpoznania większość pacjentów znajduje się w stadium nieresekcyjnym i/lub rozsianym. Ponadto u ponad połowy pacjentów poddanych potencjalnie leczniczemu zabiegowi gastrektomii dochodzi do nawrotu choroby [3].

U pacjentów z zaawansowanym rakiem żołądka stosuje się systemową chemioterapię paliatywną, mającą na celu przedłużenie życia oraz poprawę jego jakości. Obecnie standardem chemioterapii pierwszej linii są schematy terapeutyczne oparte na fluoropirymidynach, najczęściej w połączeniu z pochodnymi platyny, epirubicyną lub trastuzumabem – u 10–15% pacjentów z nadekspresją genu kodującego receptor dla ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu typu 2 (*human epidermal growth factor 2 – HER2*). Mediana czasu wolnego od progresji choroby (*progression-free survival – PFS*) wynosi zaledwie około 6 miesięcy [4-7]. Co najmniej połowa chorych kwalifikuje się do leczenia drugiej linii [8,9].

Mimo leczenia rokowanie pacjentów jest złe i charakteryzuje się przeżyciem całkowitym (*overall survival – OS*) oscylującym wokół 12 miesięcy, licząc od rozpoczęcia pierwszej linii leczenia systemowego [5,9]. Mając na uwadze tak niepomyślne perspektywy w tej populacji chorych, w codziennej praktyce klinicznej istotne staje się wyselekcjonowanie zarówno tych osób, które mają szansę odnieść korzyść z planowanej chemioterapii, jak i pacjentów z gorszym rokowaniem, u których uzasadnionym wyborem będzie leczenie wyłącznie objawowe. Procesowi temu służy identyfikacja czynników wpływających na PFS i OS. Ich znajomość stanowi nieodłączny element procesu decyzyjnego w planowaniu strategii terapeutycznej dostosowanej do indywidualnego chorego.

Cel pracy

Celem pracy było zidentyfikowanie niezależnych czynników prognostycznych dla PFS oraz OS u pacjentów chorych na zaawansowanego raka żołądka leczonych w pierwszej linii chemioterapią opartą na fluoropirymidynie.

Materiał i metody

Analizie retrospektywnej poddano kolejnych pacjentów chorych na zaawansowanego raka żołądka, którzy byli leczeni w Klinice Onkologii Wojskowego Instytutu Medycznego. Kryteriami włączenia były:

- histopatologiczne potwierdzenie raka żołądka,
- choroba w stadium nieresekcyjnym i/lub przerzutowym,
- zaawansowanie choroby potwierdzone w badaniu tomografii komputerowej klatki piersiowej, jamy brzusznej i miednicy,
- rozpoczęcie pierwszej linii chemioterapii paliatywnej z użyciem fluoropirymidyny w okresie od 1.01.2010 roku do 31.12.2015 roku,
- przyjęcie co najmniej jednego pełnego cyklu leczenia.

Kryteriami wyłączenia były:

- zakończenie chemioterapii adiuwantowej w okresie poniżej 6 miesięcy od rozpoczęcia pierwszej linii chemioterapii paliatywnej z użyciem fluoropirymidyny,
- przyjęcie pierwszego cyklu leczenia poza Kliniką Onkologii Wojskowego Instytutu Medycznego w Warszawie,
- obecność innych nowotworów złośliwych, z wyjątkiem raka podstawonokomórkowego skóry lub śród-nabłonkowej neoplazji szyjki macicy.

Dane o pacjentach zebrano na podstawie indywidualnych historii chorób. Badanie uzyskało pozytywną opinię Komisji Bioetycznej Wojskowego Instytutu Medycznego w Warszawie.

Ze względu na retrospektywny charakter badania nie przeprowadzono kalkulacji liczebności próby. Punktami końcowymi były:

- PFS, definiowany jako czas od rozpoczęcia leczenia do stwierdzenia progresji choroby według Response Evaluation Criteria In Solid Tumors (RECIST) wersja 1.1 lub zgonu, niezależnie od jego przyczyny,

- OS, definiowany jako czas od rozpoczęcia leczenia do zgonu, niezależnie od jego przyczyny.

Zbieranie informacji o punktach końcowych zakończono 15.08.2016 roku. Pacjenci, którzy tego dnia byli w trakcie leczenia lub żyli, poddani zostali cenzorowaniu odpowiednio względem PFS i OS. Cenzorowaniu poddano również tych chorych, co do których utracono możliwość obserwacji w toku badania (*lost to follow-up*). Skorygowane stężenie wapnia w surowicy obliczono według wzoru: stężenie wapnia w surowicy + $0,8 \times (4 - \text{stężenie albuminy w surowicy})$. Stosunek neutrofilów do limfocytów (*neutrophil-to-lymphocyte ratio* – NLR) definiowano jako iloraz liczby neutrofilów do liczby limfocytów we krwi. Stosunek płytek krwi do limfocytów (*platelet-to-lymphocyte ratio* – PLR) definiowano jako iloraz liczby płytek krwi do liczby limfocytów we krwi.

Charakterystykę pacjentów przedstawiono za pomocą statystyk opisowych. Używając estymatora Kaplana-Meiera, narysowano krzywe przeżycia oraz wyznaczono mediany i 95% przedziały ufności (95% *confidence interval* [CI]) dla PFS i OS. Medianę czasu obserwacji wyznaczono za pomocą metody Shempera-Smitha [10]. Do zidentyfikowania czynników niezależnie wpływających na PFS i OS użyto dwuetapowej procedury regresji proporcjonalnego hazardu Coxa. W etapie pierwszym wykonano analizy jednoczynnikowe w celu wyszukania potencjalnych cech wpływających na punkty końcowe badania. Te, które uzyskały istotność statystyczną $p < 0,1$, włączono do etapu drugiego, to jest analizy wieloczynnikowej. Czynniki, które na tym etapie uzyskały istotność statystyczną $p < 0,05$, uznano za niezależnie wpływające na PFS i OS. Ze względu na braki danych w etapie drugim użyto procedury wielokrotnego przypisywania metodą równań krzyżowych (*multiple imputation by chain equations*), tworząc 10 nowych, kompletnych baz danych [11]. Następnie wykorzystując reguły Rubina, uzyskano połączone wyniki z analiz przeprowadzonych na poszczególnych bazach [12]. Do obliczeń statystycznych użyto oprogramowania: Stata, wersja 14 (StataCorp), oraz R, wersja 3.2.3 (The R Foundation for Statistical Computing) z dodatkami: survival, wersja 2.38-3, oraz mice, wersja 2.25.

Wyniki

Łącznie w badaniu wzięło udział 129 pacjentów. Szczegółową charakterystykę pacjentów przedstawiono w tabeli 1.

Mediana czasu obserwacji pacjentów w badaniu wyniosła 40,0 miesiący (95% CI: 30,1 miesiąca, nie osiągnięto). W analizowanym okresie odnotowano 111 przypadków progresji choroby oraz 115 zgonów. Mediana PFS wyniosła 4,3 miesiąca (95% CI: 3,4–5,5 miesiąca), natomiast mediana OS – 8,0 miesiący (95% CI:

Tabela 1. Charakterystyka pacjentów
Table 1. Patient characteristics

	mediana	zakres	liczba obserwacji kompletnych
wiek (lata)	61	29–83	129
BMI (kg/m ²)	23	11–43	129
AST (U/ml)	22	9–176	129
ALT (U/ml)	22	6–213	129
bilirubina (mg/dl)	0,4	0,1–3,0	129
nocznik (mg/dl)	28	4–74	129
kreatynina (mg/dl)	0,8	0,4–1,6	129
albumina (g/dl)	3,8	1,7–4,8	91
wapń skorygowany (mg/dl)	9,5	8,3–10,3	85
hemoglobina (g/dl)	11,5	8,2–15,9	129
leukocyty (liczba/ml)	7,7	3,1–19,5	129
neutrofile (liczba/ml)	5,0	1,5–13,5	129
limfocyty (liczba/ml)	1,5	0,7–10,4	129
płytki krwi (liczba/ml)	324	121–860	129
NLR	3,5	0,2–15,2	129
PLR	221	12–775	129
	liczba	%	
płeć, męska	76	59	129
gastrektomia	43	33	129
typ histologiczny			101
cewkowy	31	24	
śluzowy	28	22	
niezróżnicowany	16	12	
inny	26	20	
stopień złośliwości G			96
1	5	4	
2	39	30	
3	72	40	
status HER2			41
dodatni	8	6	
ujemny	33	26	
stan sprawności wg ECOG			129
0	33	25	
1	77	60	
2	19	15	
utrata masy ciała *	64	50	129
wodobrzusze	18	14	129
guz pierwotny/wznowa miejscowa	29	22	129
przerzuty do węzłów chłonnych	86	67	129
przerzuty do płuc	14	11	129
przerzuty do wątroby	53	41	129

Tabela 1. Charakterystyka pacjentów
Table 1. Patient characteristics – cd.

liczba narządów zajętych przerzutami			129
1–2	58	45	
>2	71	55	
<hr/>			
schemat terapii 1. linii			129
EOX	50	39	
DCF	21	16	
CF + trastuzumab	7	5	
inne	51	40	

ALT – aminotransferaza alaninowa, AST – aminotransferaza asparaginianowa, BMI – *body mass index*, CF – cisplatyna + fluorouracyl, DCF – docetaksel + cisplatyna + fluorouracyl, ECOG – Eastern Cooperative Oncology Group, EOX – epirubicyna + oksaliplatyna + kapecytabina, NLR – *neutrophil-to-lymphocyte ratio*, PLR – *platelet-to-lymphocyte ratio*

* $\geq 5\%$ w ciągu 3 miesięcy od daty rozpoczęcia leczenia

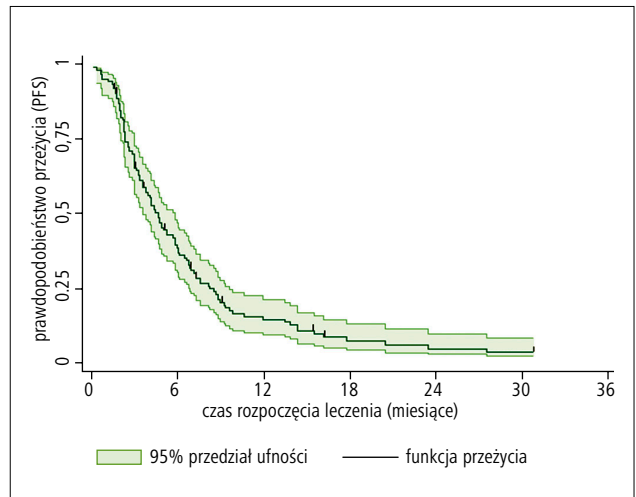
6,9–9,4 miesiąca). Krzywe Kaplana-Meiera dla PFS i OS przedstawiono odpowiednio na rycinach 1. i 2. Chemioterapię drugiej linii otrzymało 54 (42%) chorych.

W jednoczynnikowej regresji Coxa istotność statystyczną $p < 0,1$ uzyskało 13 czynników dla PFS oraz 14 dla OS (tab. 2.). W analizie wieloczynnikowej czynnikami niezależnie wpływającymi na PFS były: stan sprawności według skali ECOG (HR: 2,198, 95% CI: 1,086–4,449, $p = 0,029$), przerzuty do otrzewnej (HR: 1,920, 95% CI: 1,087–3,390, $p = 0,025$) i przerzuty do płuc (HR: 2,259, 95% CI: 1,016–5,025, $p = 0,046$), natomiast na OS – stan sprawności wg skali ECOG (HR: 2,419, 95% CI: 1,175–4,983, $p = 0,017$), przerzuty do otrzewnej (HR: 1,776, 95% CI: 1,034–3,050, $p = 0,037$), przerzuty do płuc (HR: 2,864, 95% CI: 1,330–6,166, $p = 0,007$) i stężenie albuminy we krwi (HR: 0,524, 95% CI: 0,278–0,989, $p = 0,047$) (tab. 3.).

Omówienie

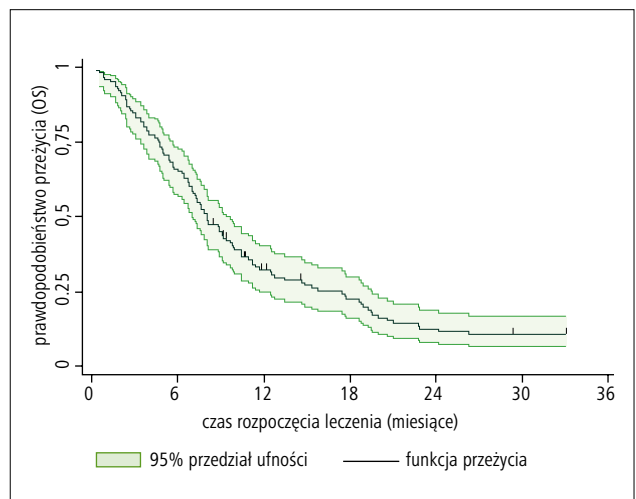
Aktualnie stosowana chemioterapia systemowa w leczeniu zaawansowanego raka żołądka ma na celu wydłużenie życia pacjentów oraz poprawienie jego jakości. Niestety, jej skuteczność jest ograniczona, a dodatkowo nierzadko obciążona dużym ryzykiem wystąpienia poważnych działań niepożądanych [4-7]. Dlatego też kwalifikacja pacjenta do chemioterapii powinna przebiegać w sposób szczególnie ostrożny. Procesowi temu powinna towarzyszyć znajomość czynników, które mogą wpływać niekorzystnie na wyniki leczenia, a tym samym sugerować nawet powstrzymanie się od rozpoczęcia toksycznej terapii oraz zastosowanie leczenia wyłącznie objawowego.

Niniejsze badanie miało na celu zidentyfikowanie czynników niezależnie związanych z PFS i OS, to jest



Rycina 1. Krzywa Kaplana-Meiera dla czasu wolnego od progresji

Figure 1. Kaplan-Meier curve for progression-free survival



Rycina 2. Krzywa Kaplana-Meiera dla przeżycia całkowitego

Figure 2. Kaplan-Meier curve for overall survival

punktami końcowymi należącymi do najważniejszych mierników skuteczności leczenia. W analizie wieloczynnikowej wykazano, że stan sprawności według skali ECOG, przerzuty do otrzewnej i do płuc istotnie wpływają na PFS, natomiast stan sprawności według skali ECOG, przerzuty do otrzewnej i do płuc oraz stężenie albuminy w surowicy krwi istotnie wpływają na OS.

Stan sprawności jest jednym z głównych czynników wpływających na rokowanie u ogółu pacjentów z nowotworami złośliwymi, w tym u chorych na zaawansowanego raka żołądka [8,13-15]. Obserwacja ta znajduje potwierdzenie w niniejszym badaniu, gdzie stan

Tabela 2. Wyniki jednoczynnikowej regresji Coxa dla czasu wolnego od progresji oraz przeżycia całkowitego
Table 2. Results of univariate Cox regression for progression-free survival and overall survival

czynnik	PFS		OS	
	HR (95% CI)	p	HR (95% CI)	p
pleć				
męska	1	0,505	1	0,481
żeńska	0,879 (0,601–1,286)		0,875 (0,602–1,270)	
wiek	0,997 (0,983–1,011)	0,704	0,993 (0,980–1,007)	0,314
BMI	1,011 (0,967–1,056)	0,636	1,005 (0,961–1,051)	0,719
gastrektomia				
nie	1	0,002	0,481 (0,322–0,720)	<0,001
tak	0,514 (0,336–0,786)			
stopień złośliwości G				
1–2	1	0,642	1,121 (0,727–1,728)	0,606
3	1,110 (0,715–1,722)			
status HER2				
ujemny	1	0,023	2,884 (1,244–6,684)	0,014
dodatni	2,808 (1,156–6,820)			
stan sprawności wg ECOG				
0–1	1	<0,001	3,378 (1,966–5,805)	<0,001
2	3,307 (1,892–5,780)			
utrata masy ciała				
nie	1	0,997	0,978 (0,677–1,412)	0,905
tak	0,999 (0,688–1,451)			
wodobrzusze				
nie	1	0,032	2,180 (1,294–3,673)	0,003
tak	1,816 (1,052–3,132)			
guz pierwotny/wznowa miejscowa				
nie	1	0,016	1,800 (1,166–2,778)	0,008
tak	1,735 (1,110–2,712)			
przerzuty do węzłów chłonnych				
nie	1	0,340	1,428 (0,967–2,109)	0,073
tak	1,213 (0,816–1,804)			
przerzuty do otrzewnej				
nie	1	<0,001	2,029 (1,398–2,945)	<0,001
tak	2,087 (1,408–3,093)			
przerzuty do płuc				
nie	1	0,033	2,153 (1,190–3,896)	0,011
tak	1,871 (1,053–3,322)			
przerzuty do wątroby				
nie	1	0,570	0,855 (0,588–1,244)	0,414
tak	0,798 (0,541–1,175)			
liczba narządów zajętych przerzutami				
1–2	1	0,001	2,156 (1,475–3,150)	<0,001
>2	1,978 (1,337–2,924)			
AST	1,002 (0,995–1,009)	0,604	1,004 (0,997–1,011)	0,321
ALT	1,000 (0,993–1,008)	0,978	1,001 (0,994–1,007)	0,876
bilirubina	0,988 (0,666–1,467)	0,954	1,056 (0,704–1,583)	0,793
mocznik	0,990 (0,973–1,007)	0,259	0,992 (0,976–1,009)	0,380

ALT – aminotransferaza alaninowa, AST – aminotransferaza asparaginianowa, BMI – *body mass index*, CI – confidence interval, ECOG – Eastern Cooperative Oncology Group, HR – *hazard ratio*, OS – *overall survival*, NLR – *neutrophil-to-lymphocyte ratio*, PFS – *progression-free survival*, PLR – *platelet-to-lymphocyte ratio*

Tabela 2. Wyniki jednoczynnikowej regresji Coxa dla czasu wolnego od progresji oraz przeżycia całkowitego
Table 2. Results of univariate Cox regression for progression-free survival and overall survival

kreatynina	0,896 (0,349–2,303)	0,820	1,185 (0,491–2,861)	0,706
albumina	0,555 (0,361–,855)	0,008	0,420 (0,276–0,638)	<0,001
wapń skorygowany	1,270 (0,639–2,524)	0,496	1,230 (0,656–2,308)	0,519
hemoglobina	0,924 (0,822–1,038)	0,184	0,912 (0,816–1,020)	0,106
leukocyty	1,033 (0,962–1,110)	0,372	1,063 (0,988–1,144)	0,104
neutrofile	1,077 (0,992–1,170)	0,078	1,130 (1,038–1,230)	0,005
limfocyty	0,724 (0,534–0,982)	0,038	0,736 (0,551–0,982)	0,037
plytki krwi	1,001 (1,000–1,002)	0,201	1,001 (1,000–1,002)	0,115
NLR	1,140 (1,063–1,223)	<0,001	1,179 (1,110–1,264)	<0,001
PLR	1,002 (1,001–1,004)	0,001	1,002 (1,001–1,003)	<0,001

ALT – aminotransferaza alaninowa, AST – aminotransferaza asparaginianowa, BMI – *body mass index*, CI – confidence interval, ECOG – Eastern Cooperative Oncology Group, HR – *hazard ratio*, OS – *overall survival*, NLR – *neutrophil-to-lymphocyte ratio*, PFS – *progression-free survival*, PLR – *platelet-to-lymphocyte ratio*

Tabela 3. Wyniki wieloczynnikowej regresji Coxa dla czasu wolnego od progresji i przeżycia całkowitego
Table 3. Results of multivariate Cox regression for progression-free survival and overall survival

czynnik	PFS		OS	
	HR (95% CI)	p	HR (95% CI)	p
gastrektomia tak	0,727 (0,320–1,648)	0,445	0,587 (0,247–1,395)	0,227
status HER2 dodatni	1,747 (0,334–9,134)	0,479	1,507 (0,544–4,170)	0,410
stan sprawności według ECOG 2	2,198 (1,086–4,449)	0,029	2,419 (1,175–4,983)	0,017
wodobrzusze tak	0,968 (0,350–2,677)	0,948	1,086 (0,448–2,631)	0,854
guz pierwotny/wznowa miejscowa tak	0,943 (0,384–2,315)	0,897	0,875 (0,318–2,409)	0,795
przerzuty do węzłów chłonnych tak	–	–	0,948 (0,534–1,685)	0,856
przerzuty do otrzewnej tak	1,920 (1,087–3,390)	0,025	1,776 (1,034–3,050)	0,037
przerzuty do płuc tak	2,259 (1,016–5,025)	0,046	2,864 (1,330–6,166)	0,007
liczba narządów zajętych przerzutami >2	1,047 (0,573–1,913)	0,881	1,358 (0,678–2,721)	0,386
albumina	0,772 (0,417–1,430)	0,402	0,524 (0,278–0,989)	0,047
neutrofile	0,997 (0,825–1,204)	0,973	1,027 (0,876–1,204)	0,743
limfocyty	0,955 (0,640–1,424)	0,819	0,952 (0,638–1,420)	0,806
NLR	1,016 (0,834–1,238)	0,871	1,012 (0,854–1,201)	0,886
PLR	1,001 (0,998–1,003)	0,518	1,001 (0,998–1,003)	0,564

ALT – aminotransferaza alaninowa, AST – aminotransferaza asparaginianowa, BMI – *body mass index*, CI – confidence interval, ECOG – Eastern Cooperative Oncology Group, HR – *hazard ratio*, OS – *overall survival*, NLR – *neutrophil-to-lymphocyte ratio*, PFS – *progression-free survival*, PLR – *platelet-to-lymphocyte ratio*

sprawności w stopniu 2. zwiększał ponaddwukrotnie względne ryzyko progresji choroby i zgonu w porównaniu ze stopniem 0 i 1. Przerzuty odległe w więcej niż jednej lokalizacji narządowej są znanym niekorzystnym czynnikiem prognostycznym [15,16]. W literaturze jedną z najczęściej raportowanych lokalizacji, w której obecność przerzutów raka żołądka istotnie pogarsza rokowanie, jest otrzewna [13-15]. W badanej populacji udowodniono, iż narządami istotnie predysponującymi do skrócenia nie tylko OS, ale i PFS są właśnie otrzewna oraz dodatkowo płuca. W przeciwieństwie do wyników innych badań [14,16] w bieżącej analizie nie potwierdzono, by przerzuty do wątroby wpływały na pogorszenie wyników leczenia. Spośród parametrów laboratoryjnych krwi obwodowej w dotychczasowych publikacjach wskazuje się na istotne znaczenie prognostyczne wobec OS dla stężenia albuminy [8], aktywności fosfatasady zasadowej [8,14], stężenia bilirubiny całkowitej [15], stężenia hemoglobiny [13] czy NLR [16]. W niniejszym badaniu istotność statystyczną w analizie wieloczynnikowej uzyskało jedynie stężenie albuminy, którego zwiększenie o każdy 1 g/dl wiązało się ze zmniejszeniem ryzyka względnego zgonu o 47,6%. Inne kliniczne cechy sprzyjające niepomyślnemu rokowaniu, takie jak brak uprzedniej gastrektomii [8,16] oraz obecność wodobrzusza w okresie kwalifikowania do chemioterapii [8,13], okazały się w badanej populacji istotne statystycznie względem PFS i OS jedynie w analizie jednoczynnikowej.

Ograniczeniem niniejszej pracy jest jej retrospektywny charakter, mała liczna grupa chorych poddanych analizie oraz brak oceny innych czynników mogących wpływać na prognozę wyników leczenia, np. stężenia białka C-reaktywnego [17], aktywności fosfatasady zasadowej [8,14] czy w szczególności cech molekularnych nowotworu [18-20]. Mimo to wnioski płynące z badania są spójne z dotychczasowymi podawanymi w literaturze, a ich znajomość może być pomocna w codziennej praktyce klinicznej. Niezbędne są jednak dalsze badania na liczniejszych populacjach i uwzględniające inne cechy potencjalnie wpływające na skuteczność leczenia, by móc jak najtrafniej ocenić rokowanie i podjąć właściwą decyzję terapeutyczną w odniesieniu do indywidualnego chorego.

Wnioski

U pacjentów chorych na zaawansowanego raka żołądka leczonych chemioterapią pierwszej linii opartą na fluoropirymidynie:

- stan sprawności według skali Eastern Cooperative Oncology Group, obecność przerzutów do otrzewnej oraz obecność przerzutów do płuc istotnie wpływają na czas wolny od progresji choroby,

- stan sprawności według skali Eastern Cooperative Oncology Group, obecność przerzutów do otrzewnej, do płuc oraz stężenie albuminy w surowicy krwi istotnie wpływają na czas przeżycia całkowitego.

Podziękowania

Badanie zrealizowano w ramach programu STRATEG-MED2/266 776/17/NCBR/2015 finansowanego przez Narodowe Centrum Badań i Rozwoju oraz Celon Pharma S.A.

Piśmiennictwo

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, et al. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013. www.globocan.iarc.fr (dostęp z dnia: 08.09.2016)
2. Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program (www.seer.cancer.gov) Research Data (1973–2011), National Cancer Institute, DCCPS, Surveillance Research Program, Surveillance Systems Branch, released April 2014, based on the November 2013 submission
3. Roviello F, Marrelli D, de Manzoni G et al. Prospective study of peritoneal recurrence after curative surgery for gastric cancer. *Br J Surg*, 2003; 90(9): 1113–1119
4. Kang YK, Kang WK, Shin DB et al. Capecitabine/cisplatin versus 5-fluorouracil/cisplatin as first-line therapy in patients with advanced gastric cancer: a randomised phase III noninferiority trial. *Ann Oncol*, 2009; 20(4): 666–673
5. Cunningham D, Starling N, Rao S et al. Capecitabine and oxaliplatin for advanced esophagogastric cancer. *N Engl J Med*, 2008; 358: 36–46
6. Van Cutsem E, Moiseyenko VM, Tjulandin S et al. Phase III study of docetaxel and cisplatin plus fluorouracil compared with cisplatin and fluorouracil as first-line therapy for advanced gastric cancer: a report of the V325 Study Group. *J Clin Oncol*, 2006; 24(31): 4991–4997
7. Bang YJ, Van Cutsem E, Feyereislova A et al. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase III, open label, randomised controlled trial. *Lancet*, 2010; 376(9742): 687–697
8. Lee J, Lim T, Uhm JE et al. Prognostic model to predict survival following first-line chemotherapy in patients with metastatic gastric adenocarcinoma. *Ann Oncol*, 2007; 18(5): 886–891
9. Koizumi W, Narahara H, Hara T et al. S-1 plus cisplatin versus S-1 alone for the first-line treatment of advanced gastric cancer (SPIRITS trial): a phase III trial. *Lancet Oncol*, 2008; 9(3): 215–221
10. Schemper M, Smith TL. A note on quantifying follow-up in studies of failure time. *Control Clin Trials*, 1996; 17: 343–346
11. van Buuren S. Multiple imputation of discrete and continuous data by fully conditional specification. *Stat Methods Med Res*, 2007; 16(3): 219–242
12. Rubin DB. Multiple imputation for nonresponse in surveys. New York, Wiley, 1987
13. Inal A, Kaplan MA, Kuçukoner M et al. Prognostic factors in first-line chemotherapy treated metastatic gastric cancer patients: a retrospective study. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2012; 13(8): 3869–3872
14. Chau I, Norman AR, Cunningham D et al. Multivariate prognostic factor analysis in locally advanced and metastatic esophago-gastric cancer—pooled analysis from three multicenter, randomized, controlled trials using individual patient data. *J Clin Oncol*, 2004; 22(12): 2395–2403
15. Kim JG, Ryoo BY, Park YH et al. Prognostic factors for survival of patients with advanced gastric cancer treated with cisplatin-based chemotherapy. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2008; 61(2): 301–307
16. Wang J, Qu J, Li Z et al. A Prognostic Model in Metastatic or Recurrent Gastric Cancer Patients with Good Performance Status Who Received First-Line Chemotherapy. *Transl Oncol*, 2016; 9(3): 256–261

17. Shimura T, Kitagawa M, Yamada T et al. C-reactive protein is a potential prognostic factor for metastatic gastric cancer. *Anticancer Res*, 2012; 32(2): 491–496
18. Shoji H, Yamada Y, Okita N et al. Amplification of FGFR2 Gene in Patients with Advanced Gastric Cancer Receiving Chemotherapy: Prevalence and Prognostic Significance. *Anticancer Res*, 2015; 35(9): 5055–5061
19. Peng Z, Zhu Y, Wang Q et al. Prognostic significance of MET amplification and expression in gastric cancer: a systematic review with meta-analysis. *PLoS One*, 2014; 9(1): e84502
20. Takahashi N, Yamada Y, Taniguchi H et al. Clinicopathological features and prognostic roles of KRAS, BRAF, PIK3CA and NRAS mutations in advanced gastric cancer. *BMC Res Notes*, 2014; 7: 271