

Leczenie promieniami chorych na raka trzustki — doświadczenia własne

Leszek Miszczyk

Wstęp. Rak trzustki jest jednym z nowotworów o najgorszym rokowaniu, niezależnie od metody leczenia i zaawansowania zmiany. Stosowanie różnych schematów terapii pozwala tylko na wydłużenie przeżycia całkowitego (OS).

Materiał i metody. Sześćdziesięciu czterech (33 kobiety, 31 mężczyzn) chorych na raka trzustki leczono promieniami od stycznia 2009 roku do sierpnia 2010 roku. Guz pierwotny był najczęściej zlokalizowany w głowie trzustki (45 chorych). Najczęstszym rozpoznaniem histopatologicznym był gruczolakorak (47 chorych). Pięćdziesięciu trzech chorych poddano zabiegowi operacyjnemu (21 operacji radykalnych). Wielkość guza przed zbiegiem wynosiła od 10 do 150 mm (średnia 41 mm). Rozsiew odległy bądź węzłowy stwierdzono u 33 chorych. Ośmiu chorych przed radioterapią (RTH) leczono systemowo. Trzydziestu sześciu napromieniano paliatywnie, a 28 radykalnie. W 25 przypadkach równocześnie stosowano chemioterapię (CTH). Chorych napromieniano dawką frakcyjną (df) 1,8–4 Gy do dawki całkowitej (dc) wynoszącej od 8 Gy (przerwane leczenie) do 59,4 Gy. Czas leczenia promieniami wynosił od 5 do 52 dni (średnia 24 dni). Uzupełniającą CTH poddano 12 chorych. Okres obserwacji (FU) wynosił od 0 do 19 miesięcy (średnia 3,9 miesiąca), a OS od 0 do 19 miesięcy (średnia 5 miesięcy). Przeanalizowano OS w poszczególnych podgrupach w zależności od metod terapii i obliczono długości OS. Wykonano analizę regresji logitowej zależności prawdopodobieństwa zgonu od wielkości df i dc. Obliczono korelacje pomiędzy czynnikami biologicznymi i fizycznymi zależnymi od chorego i terapii.

Wyniki. Wykazano statystycznie istotne różnice pomiędzy długością OS chorych napromienianych z intencją radykalną i paliatywną (na korzyść chorych leczonych radykalnie) ($p = 0,0015$), chorych operowanych radykalnie i nieradykalnie ($p = 0,0005$) (na korzyść chorych operowanych radykalnie) oraz chorych tylko napromienianych i leczonych skojarzoną radiochemioterapią (RCTH) ($p = 0,001$) (chorzy leczeni w sposób skojarzony żyli dłużej). Wynik na granicy istotności uzyskano porównując chorych, u których stosowano lub nie CTH neoadiuwantną ($p = 0,06$) (chorzy, u których zastosowano CTH przed RTH, żyli znacznie krócej). Nie wykazano wpływu przeprowadzenia operacji i uzupełniającego leczenia systemowego na długość OS. Wykazano trend ($p = 0,08$) wzrostu ryzyka zgonu wraz ze wzrostem df oraz istotny spadek ryzyka zgonu ($p = 0,04$) wraz ze wzrostem dc. Znalezione wiele korelacji pomiędzy poszczególnymi czynnikami biologicznymi zależnymi od chorego i nowotworu oraz czynnikami fizycznymi zależnymi od prowadzonego leczenia.

Wnioski. Uzyskane wyniki wskazują na zasadność bardzo ostrożnego podejścia do dwóch dogmatów w terapii chorych na raka trzustki: leczenia operacyjnego i stosowania CTH. Na ich podstawie można sformułować przypuszczenie, że leczenie operacyjne tych chorych ma sens, jeśli wiąże się ono z wysokim prawdopodobieństwem wykonania zabiegu radykalnego, a leczenie systemowe ma istotne znaczenie w równoczesnym skojarzeniu z RTH, natomiast o zastosowaniu CTH neoadiuwantowej i uzupełniającej być może powinny decydować dodatkowe czynniki (np. determinujące ryzyko rozsiewu).

Radiotherapy of pancreatic cancer. The personal experience

Introduction. Patients suffering from pancreatic cancer have very poor prognoses, and the use of different treatment modalities has only a limited impact on OS.

Material and methods. 64 patients with pancreatic cancer were irradiated between January 2009 and August 2010 (33 F, 31 M). The most common tumour location was the head of the pancreas (45 cases) and the most common histopathological diagnosis was adenocarcinoma (47 cases). 53 patients underwent surgery (21 with radical intention). Tumour size varied from 1 to 15 cm (mean 4.5). 33 patients had dissemination before radiotherapy (RTH), and eight patients had neoadjuvant chemotherapy (CTH). 36 patients were irradiated with palliative and 28 with radical intention. In 25 cases, concurrent CTH was delivered. Patients were irradiated using a fd of 1.8–4 Gy up to the TD varying from 8 Gy (stopped treatment) to 59.4 Gy. OTT varied from 5–52 days (mean 24). Adjuvant CT was used in 12 cases. Follow-up period (FU) and overall survival (OS) had ranges of 19 months (mean 3.9 and 5.0 respectively). The survival analysis of each particular subgroup was based on which treatment modality was performed. The logit analysis of dependency between the risk of death, fd and TD was used. Correlations between different biological and physical factors dependent on tumour, treatment and treatment results were also calculated.

Results. There were statistically significant differences between OS of radically and palliatively treated patients (increased OS of radically treated patients; $p = 0.0015$ and $p = 0.0005$ for RTH and surgery respectively), and between patients who underwent concurrent treatment and RTH alone (increased OS for combined treatment; $p = 0.001$). A significant impact of neoadjuvant CTH, operation and adjuvant CTH was also found (OS for neoCTH patients was shorter). There was little impact of fd ($p = 0.08$) and a significant impact on TD ($p = 0.04$) for risk of death. Different correlations between biological, physical features and treatment results were also found.

Conclusion. The obtained results indicate the necessity of carefully considering the two schools of thought currently existing in pancreatic cancer patients' treatment: the need for surgery and adjuvant chemotherapy. On the basis of these results, we can conclude that surgery is necessary only if there is a high probability of being radical, and that systemic treatment is significant as a concurrent treatment. However, additional factors (e.g. the risk of dissemination) should be the final determinant.

NOWOTWORY Journal of Oncology 2012; 62, 1: 10–17

Słowa kluczowe: rak trzustki, radioterapia raka trzustki, leczenie skojarzone raka trzustki, paliatywna radioterapia raka trzustki, radykalna radioterapia raka trzustki

Key words: pancreatic cancer, radiotherapy of pancreatic cancer, combined treatment of pancreatic cancer, palliative radiotherapy of pancreatic cancer, radical radiotherapy of pancreatic cancer

Wstęp

Rak trzustki jest jednym z nowotworów o najgorszym rokowaniu. Rokowanie pozostaje złe niezależnie od metody leczenia i zaawansowania zmiany. Stosując różne metody terapeutyczne, można wpłynąć zwykle tylko — i to w nieznacznym stopniu — na długość przeżycia całkowitego (OS, *overall survival*).

Dotychczas podstawową metodą leczenia chorych na raka trzustki pozostaje leczenie operacyjne. Sytuacje kliniczne, mogące wystąpić w przypadku tej choroby, można podzielić na 2 zasadnicze grupy: zlokalizowany (lokoregionalny) nowotwór resekcyjny i nieresekcyjny rak miejscowo zaawansowany oraz nowotwory z rozsiewem odległym.

Wobec złego rokowania poszukuje się innych, poza chirurgią, metod terapii, które mogłyby poprawić wyniki odległe. W przypadku pierwszej z wymienionych sytuacji (zlokalizowana zmiana operacyjna) dominuje przekonanie, że leczenie powinno być skojarzone z radiochemioterapią (RCTH) [1]. Leczenie takie może być prowadzone jako terapia neoadiuwantowa (poprzedzająca leczenie operacyjne) [2] lub jako terapia uzupełniająca zabieg chirurgiczny [3].

Jeszcze trudniejszą sytuację, biorąc pod uwagę problem wyboru metody leczenia, stanowi terapia chorych na miejscowo zaawansowanego, nieoperacyjnego raka trzustki. Dotychczas nie ustalono schematu postępowania w takich przypadkach. Najczęściej stosuje się równoczesną chemioradioterapię (CRTH) (jeśli stan chorego na takie leczenie pozwala) [4, 5] lub tego typu leczenie poprzedzone wstępną chemioterapią (CTH) [6]. Wspomniane schematy leczenia opierają się na konwencjonalnej radioterapii (RTH), najczęściej z użyciem dawki frakcyjnej (df) 1,8 Gy podawanej do dawki całkowitej (dc) zawierającej się w przedziale od 45 Gy do 50,4 Gy [4–6]. Osobnym zagadnieniem są próby zastosowania wysokich df podawanych w ramach leczenia radiochirurgicznego, najczęściej realizowanego za pomocą tzw. noża cybernetycznego (CyberKnife), czyli przyspieszacza liniowego z sekcją przyspieszającą umocowaną na ruchomym ramieniu robota [7–9]. Takie schematy są realizowane w przypadku miejscowo zaawansowanego, nieoperacyjnego raka trzustki jako samodzielne leczenie promieniami (dc 32–55 Gy podana w 3–6 frakcjach) [9] lub jako

leczenie skojarzone z CTH (25 Gy w 1 frakcji) [8]. Podobne leczenie, jako leczenie samodzielne, testowano również w przypadku dodatnich marginesów pooperacyjnych (20–24 Gy w 1 frakcji) [7].

Materiał i metody

Materiał

Analizowany materiał obejmuje 64 chorych na raka trzustki leczonych promieniami z powodu zmiany pierwotnej w Zakładzie Radioterapii Centrum Onkologii — Instytucie, Oddział w Gliwicach, od stycznia 2009 roku do sierpnia 2010 roku. Badana grupa obejmowała 33 kobiety i 31 mężczyzn w wieku od 46 do 83 lat (średnia 64 lata).

Czas trwania objawów przed zgłoszeniem się do Instytutu wynosił od 1 do 60 miesięcy (średnia 9,2 miesiąca). Najczęstszym, pierwszym objawem choroby były bóle nadbrzusza — 34 chorych. Pozostałe pierwsze objawy zestawiono w tabeli I.

Większość chorych w dniu rozpoczęcia RTH była w dobrym stanie ogólnym (0. stopień wg skali Zubroda — 28 chorych; 1. stopień wg skali Zubroda — 26 chorych); w złym stanie było 10 osób (2. stopień wg skali Zubroda — 9 chorych; 3. stopień wg skali Zubroda — 1 chory). W tym samym czasie stężenie hemoglobiny w analizowanej grupie wynosiło od 9,3 g/dl do 18,1 g/dl (średnia 12,6 g/dl).

W analizowanym materiale zwraca uwagę fakt, że u 9 chorych uprzednio wystąpił inny nowotwór (u 2 rak jajnika, a u pozostałych: rak tarczycy, trzonu macicy, żołądka, piersi, stercza, jelita, a u 1 guz nadnercza).

Guz pierwotny był najczęściej zlokalizowany w głowie trzustki (45 chorych). U 13 guz znajdował się w trzonie, a u 6 w ogonie trzustki. Najczęstszym rozpoznaniem histopatologicznym był gruczolakorak — 47 chorych (dokładną liczbę osób z innymi rozpoznaniem podano w tabeli II).

U 8 chorych nie ustalono rozpoznania histopatologicznego ze względu na zły stan ogólny (z towarzyszącym rozsiewem do węzłów chłonnych i narządów jamy brzusznej), niepozwalający na wdrożenie procedur zabiegowych, lub brak zgody chorego na takie postępowanie.

W 5 przypadkach nowotwory były w stopniu zróżnicowania G1, w 18 — w stopniu G2, w 6 — w G3. U 27 chorych nie ustalono stopnia zróżnicowania.

Pięćdziesięciu trzech chorych poddano zabiegowi operacyjnemu. W 21 przypadkach był to zabieg radykalny, a w 32 nieradykalny. U 21 chorych wykonano różnego typu pankreatoduodenektomie, u 7 resekcję guza, a u 25 tylko operację eksploratywną (śródogoperacyjnie uznano guz za nieresekcyjny).

Wielkość guza pierwotnego przed zbiegiem operacyjnym (średnia wartość ze zmierzonych wymiarów) zawierała się w przedziale od 10 do 150 mm (średnia 41 mm). Przed rozpoczęciem RTH wynosiła ona od 0 (napromienianie uzupełniające) do 150 mm (średnia 28 mm).

Przed rozpoczęciem leczenia promieniami rozsiew odległy bądź węzłowy stwierdzono u 33 chorych (u 8 występowały wyłącznie przerzuty odległe, u 15 wyłącznie przerzuty do węzłów chłonnych, a u 10 zarówno odległe, jak i do węzłów). Dokładną lokalizację rozsiewu odległego przedstawiono w tabeli III.

Wśród przerzutów do węzłów chłonnych najczęstszym umiejscowieniem były węzły chłonne zlokalizowane w jamie brzusznej. Przerzuty tylko do tych węzłów wykryto u 22 chorych. U 1 chorego obserwowano przerzuty do węzłów nadobojcza, śródpiersia i jamy brzusznej, a u 1 do węzłów śródpiersia i jamy brzusznej.

U 24 osób stwierdzono śródogoperacyjnie lub na podstawie badań obrazowych nacieki naczyń krwionośnych.

Przed rozpoczęciem RTH 8 chorych leczono systemowo; 4 otrzymywało gemcytabinę w monoterapii, 3 — gemcytabinę z erlotynibem, a 1 — 5-fluorouracyl z oksaliplatyną. Podano od 2 do 8 cykli CTH.

Trzydziestu sześciu chorych napromieniano z intencją paliatywną, a 28 z radykalną. W 25 przypadkach podano w trakcie leczenia promieniami 2 trzydniowe cykle CTH oparte o 5-fluorouracyl. Chorych napromieniano przy użyciu df 1,8–4 Gy (w 31 przypadkach zastosowano df 1,8 Gy, w 21 df 3 Gy, w 10 df 2 Gy, a w 2 df 4 Gy) do dc wynoszącej od 8 Gy (przerwane leczenie) do 59,4 Gy. Dokładne wartości dc podane w poszczególnych podgrupach chorych przedstawiono w tabeli IV.

Czterech chorych napromieniano, stosując technikę dwuwymiarową (2D), 48 przy użyciu techniki konformalnej (CRT), w 11 przypadkach zastosowano intensywną modulację mocy dawki (IMRT), a w 1 technikę RapidArc (RA).

W podgrupie chorych, u których zastosowano CRT, najczęściej wykorzystywanym układem pól był tzw. „box”, czyli technika 2 par koplanarnych współosiowych pól prostopadłych do siebie (18 chorych). Technikę 2 pól naprzeciwległych zastosowano u 7 chorych. U pozostałych 23 chorych napromienianych z użyciem CRT stosowano inne, indywidualnie dostosowane układy różnej liczby pól.

Technikę RTH sterowanej obrazem (IGRTH) z wykorzystaniem systemu 2D-2D kV (platforma OBI) zastosowano w 4 przypadkach, a weryfikację portalową (PV) u 28 chorych.

Czas leczenia promieniami wynosił od 5 do 52 dni (średnia 24 dni, mediana 21).

Uzupełniającą CTH poddano 12 chorych. W 9 przypadkach zastosowano 5-fluorouracyl, w 1 gemcytabinę, a w 1 gemcytabinę z erlotynibem. Podano od 1 do 6 cykli (średnia 2,5 cyklu).

W momencie zakończenia zbierania danych do pracy (15 grudnia 2010 r.) nie żyło 37 osób z analizowanej grupy, żyło 12, a w 15 przypadkach nie udało się uzyskać informacji o chorych (zwrócono się do urzędów stanu cywilnego, odpowiednich dla miejsca zamieszkania chorego, z prośbą o informację o dacie jego zgonu).

Tabela I. Częstość występowania poszczególnych objawów jako pierwszy objaw raka trzustki w analizowanej grupie chorych

Pierwszy objaw	Bóle nadbrzusza	Żółtaczka	Wymioty	Bóle kręgosłupa	Spadek masy ciała	Biegunka	Hiperglikemia	Objawy przerzutów do OUN	Wynik badań obrazowych	Brak danych
Liczba chorych	34	13	6	2	2	1	1	1	1	1
OUN — ośrodkowy układ nerwowy										

Tabela II. Liczba chorych z poszczególnymi rozpoznaniem histopatologicznymi

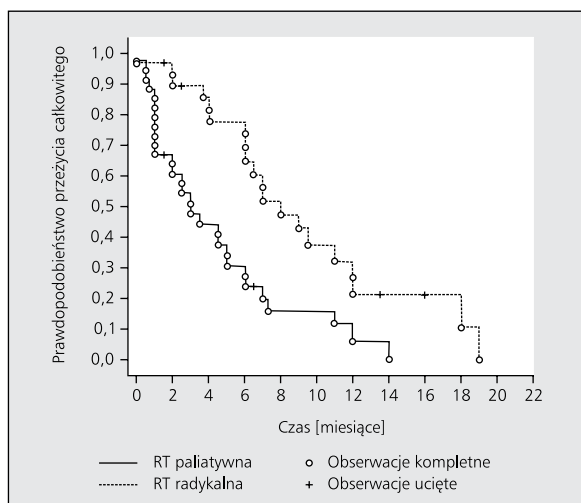
Rozpoznanie histopatologiczne	Gruzołakorak	Rak złe zróżnicowany	Rak przewodowy	Rak neuroendokrynnny	Komórki rakowe (typ nie sprecyzowany)	Rak mięsakowaciejący	Brak rozpoznania
Liczba chorych	47	3	2	2	1	1	8

Tabela III. Lokalizacja przerzutów odległych

Umiejscowienie przerzutów	Wątroba	Otrzewna	Mózgowie	Wątroba + kości	Wątroba + kości + płuca	Wątroba + płuca
Liczba chorych	9	4	1	2	1	1

Tabela IV. Wartości dawki całkowitej podane w analizowanej grupie chorych

Dc	30 Gy	45 Gy	54 Gy	20 Gy	50,4 Gy	59,4 Gy	36 Gy	18 Gy	16 Gy	10 Gy	8 Gy
Liczba chorych	23	16	7	5	4	1	1	1	1	2	1



Rycina 1. Porównanie krzywych przeżycia całkowitego w podgrupach chorych napromienianych z intencją radykalną i paliatywną

Okres obserwacji chorych (FU, *follow-up*) wyniósł od 0 do 19 miesięcy (średnia 3,9 miesiąca, mediana 2,3), a OS od 0 do 19 miesięcy (średnia 5,4 miesiąca, mediana 4,0).

Metoda

Przeprowadzono analizę OS, stosując metodę Kaplana-Maiera w poszczególnych podgrupach chorych utworzonych w zależności od zastosowanych metod leczenia. Porównano podgrupy chorych napromienianych z intencją radykalną i paliatywną, chorych operowanych i nieoperowanych, chorych, u których przeprowadzono operację radykalną i paliatywną, u których stosowano lub nie CTH neoadjuwantną, równoczesną i uzupełniającą. We wszystkich analizowanych podgrupach obliczono wartości średnie długości OS.

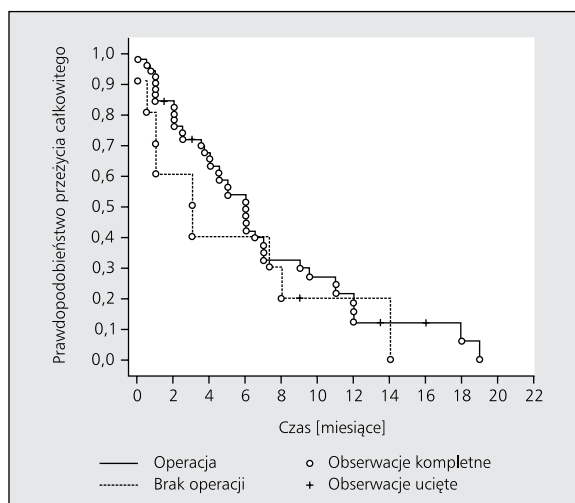
Wykonano analizę regresji logitowej zależności prawdopodobieństwa zgonu od wielkości df i dc.

Przeprowadzono analizę korelacji Spearmana pomiędzy czynnikami biologicznymi zależnymi od chorego i nowotworu oraz czynnikami fizycznymi zależnymi od leczenia a regresją zmiany i stanem ogólnym chorych ocenianymi podczas poszczególnych kontroli i długością okresu obserwacji i OS.

Wyniki

Porównanie krzywych OS w podgrupach chorych napromienianych z intencją radykalną i paliatywną wykazało statystycznie znaczącą różnicę ($p = 0,0015$) między nimi (na korzyść chorych leczonych radykalnie) (ryc. 1). Średnia wartość OS w podgrupie chorych napromienianych paliatywnie wynosiła 3,7 miesiąca, a chorych napromienianych radykalnie 7,6 miesiąca.

Taka sama analiza nie wykazała istotnej różnicy pomiędzy chorymi operowanymi i nieoperowanymi ($p = 0,38$) (ryc. 2).



Rycina 2. Porównanie krzywych przeżycia całkowitego w podgrupach chorych operowanych i nieoperowanych

Przeżycie całkowite w podgrupie chorych operowanych było jednak dłuższe (średnia 5,6 miesiąca) niż w podgrupie chorych nieoperowanych (średnia 4,6 miesiąca).

Statystycznie istotną różnicę wykazało porównanie podgrup chorych operowanych radykalnie i nieradykalnie ($p = 0,0005$) (na korzyść chorych operowanych radykalnie) (ryc. 3). Chorzy operowani radykalnie żyli średnio 8,1 miesiąca; chorzy, u których przeprowadzono zabieg paliatywny, średnio 3,9 miesiąca.

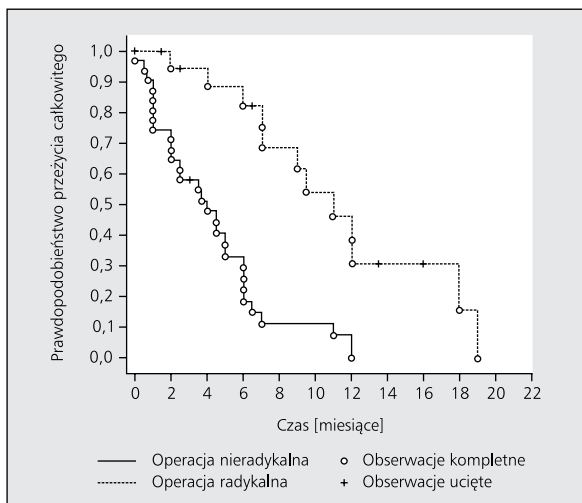
Wynik na granicy znaczącości uzyskano, porównując chorych, u których stosowano lub nie CTH neoadjuwantną ($p = 0,06$). Przeżycia całkowite w (niewielkiej) podgrupie chorych, u których zastosowano CTH przed RTH, były dużo gorsze niż u pozostałych (ryc. 4). W tej podgrupie średnie przeżycie wynosiło 2,7 miesiąca, w porównaniu z 5,8 miesiąca w podgrupie chorych, u których nie zastosowano wstępnej CTH.

Wykazano natomiast statystycznie znacząco dłuższe przeżycia ($p = 0,001$) (średnia 7,7 miesiąca) w podgrupie chorych leczonych skojarzoną RCTH w porównaniu z samodzielnym leczeniem promieniami (średnia 3,9 miesiąca) (ryc. 5).

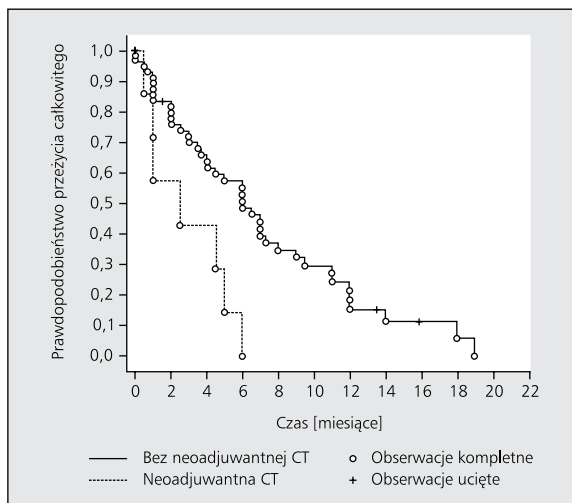
Nie wykazano jednak istotnego wpływu uzupełniającej terapii systemowej na długość OS chorych ($p = 0,3$) (ryc. 6). W podgrupie chorych, u których zastosowano uzupełniającą CTH, średnia wartość OS wyniosła 6,9 miesiąca, a u chorych, u których takiego leczenia nie stosowano, 5 miesięcy.

Regresja logitowa zależności prawdopodobieństwa zgonu od wielkości zastosowanej df wykazała statystycznie niezamienny trend ($p = 0,08$) wzrostu ryzyka zgonu wraz ze wzrostem df (duże dawki frakcyjne stosowano w trakcie RTH paliatywnej) (ryc. 7).

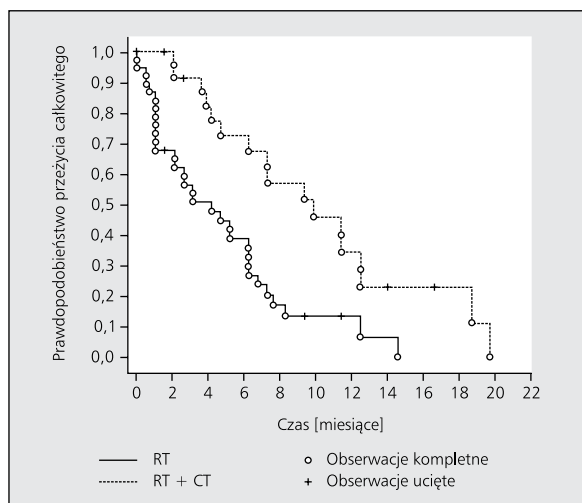
Taka sama analiza przeprowadzona dla dc wykazała znacząco spadek ryzyka zgonu ($p = 0,04$) wraz ze wzrostem dc (wysokie dawki całkowite stosowano głównie w RTH radykalnej) (ryc. 8).



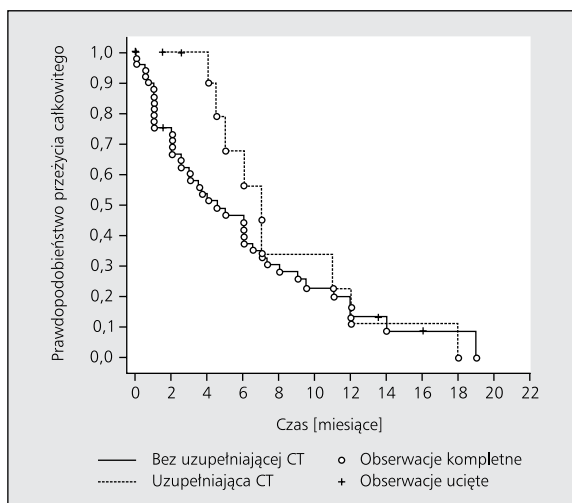
Rycina 3. Porównanie krzywych przeżycia całkowitego w podgrupach chorych operowanych radykalnie i nieradykalnie



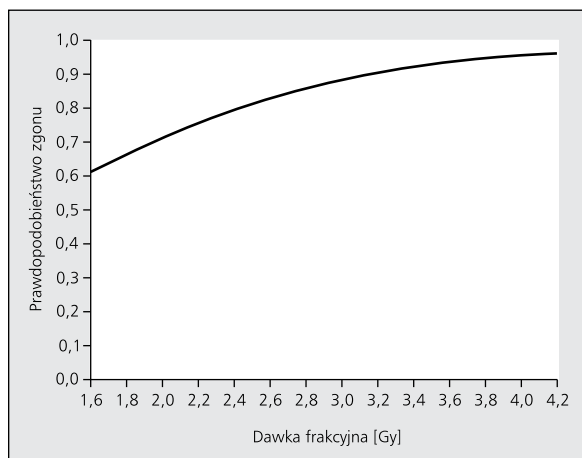
Rycina 4. Porównanie krzywych przeżycia całkowitego w podgrupach chorych, u których stosowano lub nie chemioterapię neoadjuwantną



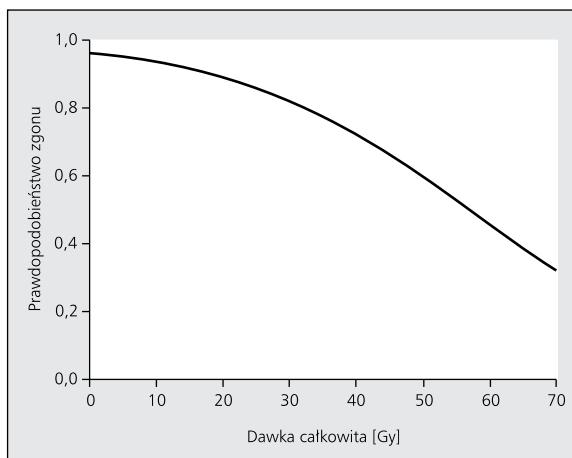
Rycina 5. Porównanie krzywych przeżycia całkowitego w podgrupach chorych leczonych skojarzoną radiochemioterapią w porównaniu z samodzielny leczeniem promieniami



Rycina 6. Porównanie krzywych przeżycia całkowitego w podgrupach chorych, u których zastosowano lub nie uzupełniającą chemioterapię



Rycina 7. Regresja logitowa zależności prawdopodobieństwa zgonu od wielkości zastosowanej dawki frakcyjnej



Rycina 8. Regresja logitowa zależności prawdopodobieństwa zgonu od wielkości zastosowanej dawki całkowitej

Analiza Spearmana wykazała wprost proporcjonalną korelację pomiędzy stanem ogólnym chorych (PS, *performance status*) ocenianym przed rozpoczęciem leczenia a stanem ogólnym miesiąc po RTH ($R = 0,7$; $p = 0,00007$) i podczas ostatniej kontroli ($R = 0,4$; $p = 0,0004$) oraz odwrotnie proporcjonalną pomiędzy PS przed RTH a długością okresu FU ($R = -0,4$; $p = 0,0004$) i OS ($R = -0,4$; $p = 0,0003$).

Wykazano także dodatnią korelację pomiędzy stopniem zróżnicowania nowotworu a stopniem regresji ocenianym miesiąc po RTH ($R = 0,9$; $p = 0,03$).

Statystycznie istotne są także korelacje (zależności odwrotne) pomiędzy wielkością guza przed rozpoczęciem RTH a stopniem regresji miesiąc po RTH ($R = -0,9$; $p = 0,01$), FU ($R = -0,4$; $p = 0,0007$) i OS ($R = -0,4$; $p = 0,001$).

Znamienne, odwrotnie proporcjonalne zależności FU ($R = -0,4$; $p = 0,0004$) i OS ($R = -0,4$; $p = 0,0007$) od wielkości guza są zgodne z uprzednio prezentowanymi wynikami analizy regresji logitowej. Analogicznie, wprost proporcjonalne, znamienne zależności otrzymano dla obu wymienionych wartości i dc (odpowiednio $R = 0,5$, $p = 0,00006$; $R = 0,4$, $p = 0,0003$) (podobny wynik uzyskano również dla regresji logitowej). Pochodną tej zależności jest pozytywna korelacja pomiędzy długością czasu RTH (OTT) (dłuższy OTT — wyższa dc) a FU ($R = 0,5$; $p = 0,00004$) i OS ($R = 0,4$; $p = 0,0003$).

Wykryto także odwrotną korelację pomiędzy liczbą cykli uzupełniającej CTH a stopniem regresji guza ocenianym podczas ostatniej kontroli ($R = -0,9$; $p = 0,03$).

Dyskusja

W pracy przeanalizowano bardzo niejednorodną grupę chorych pod względem zaawansowania nowotworu i przebiegu leczenia, napromienianych w przeciągu niezbyt długiego czasu 20 miesięcy (materiał pierwotnie zbierano na potrzeby wykładu poglądowego „Radioterapia chorych na raka trzustki” wygłoszonego 14–16 października 2010 r. podczas V Śląskiej Szkoły Onkologii Klinicznej). Jedyną wspólną cechą tych chorych było napromienianie zmiany pierwotnej lub łoży po niej. W związku z tym, porównując otrzymane wyniki z opisywanymi w innych publikacjach (zwykle wynikami kontrolowanych badań klinicznych), należy zachować szczególną ostrożność przy ewentualnej interpretacji różnic czy podobieństw pomiędzy nimi. Pomimo wspomnianych negatywnych cech analizowanego materiału, niniejsza praca daje wgląd w rzeczywiste wyniki osiągane w codziennej praktyce klinicznej oraz ilustruje rozbieżności pomiędzy nimi a wynikami randomizowanych badań klinicznych.

Zrozumiały i zgodny z oczekiwaniami jest wynik porównania przeżyć po RTH paliatywnej i radykalnej (ryc. 1). Jednak, pomimo że dłuższe przeżycie odnotowano u chorych leczonych z intencją radykalną, kształt obu krzywych jest niemal identyczny, a ostatni chory leczony radykalnie jest tracony z obserwacji 19 miesięcy po RTH (w przypadku chorych leczonych paliatywnie 14 miesięcy po RTH). Średnia

wartość OS w podgrupie chorych napromienianych radykalnie (7,6 miesiąca) była mniejsza niż w innych publikacjach, w których podaje się średnie wartości OS dla chorych na miejscowo zaawansowanego nieoperacyjnego raka trzustki, napromienianych z intencją radykalną, wynoszące od 9,7 miesiąca [4], poprzez 11,4 miesiąca po radiochirurgii z użyciem CyberKnife [8], do 17 miesięcy [5, 6]. W wyselekcjonowanej grupie chorych poddanych skojarzonemu leczeniu radykalnemu opartemu na CTH, leczeniu operacyjnemu i RTH, uzyskuje się wartość średnią OS wynoszącą 32 miesiące. W ramach kontrolowanych badań klinicznych, po pooperacyjnej radykalnej, samodzielnej RTH, raportuje się średnie przeżycia wynoszące 17,1 [10] i 21 [11] miesięcy, a po skojarzeniu takiego leczenia z CTH — 16,9 i 20,6 miesiąca [12]. Przy interpretacji otrzymanych wyników trzeba jednak pamiętać o bardzo krótkim okresie FU (obserwację zakończono w połowie grudnia 2010 r.) oraz doborze grupy analizowanych chorych (wszyscy chorzy leczeni w danym okresie).

Nielogiczny wydaje się brak znamienności statystycznej dla różnic w OS chorych operowanych i nieoperowanych. Dotychczas leczenie chirurgiczne pozostaje standardem terapii chorych na raka trzustki. Pomimo jednak braku statystycznie znamiennych różnic, na rycinie 2 uwidoczniło się pozytywny trend dla chorych, których poddano leczeniu chirurgicznemu. Przyczyną braku statystycznie znamiennej różnicy może być zarówno zbyt mało liczna grupa analizowanych chorych, jak i fakt, że wzięto pod uwagę wszystkie operacje, a zabieg radykalny udało się wykonać tylko u 21 na 43 chorych operowanych. Potwierdzeniem takiego wyjaśnienia jest wynik kolejnej analizy, pokazujący statystycznie istotną i dużą różnicę w przeżyciach pomiędzy chorymi operowanymi radykalnie i nieradykalnie (ryc. 3).

Niezgodny z oczekiwaniami i drastycznie różniący się od danych podawanych w piśmiennictwie jest również wynik porównania przeżyć w podgrupach chorych, u których stosowano CTH neoadiuwantową i chorych, u których nie zastosowano takiego leczenia (ryc. 4). Krótkie przeżycia w tej pierwszej grupie (ostatni chory utracony z obserwacji w 6 miesięcy po leczeniu, średnia wartość OS 2,7 miesiąca) mogą wynikać z faktu, że taką terapię stosowano tylko u chorych z miejscowo zaawansowanym, nieoperacyjnym rakiem (kontrolowane badanie kliniczne). U takich chorych Shen i wsp. po zastosowaniu 1 cyklu CTH (gemcytabina) przed radiochirurgią realizowaną za pomocą CyberKnife uzyskali średnią OS 11,4 miesiąca [8]. Po zastosowaniu neoadiuwantowej CTH z intencją radykalną, poprzedzającej leczenie operacyjne i następową uzupełniającą RCTH, w grupie chorych, którzy okazali się resekcyjni, udało się uzyskać średnie OS wynoszące 32 miesiące [2].

Statystycznie znamienne dłuższe przeżycie w grupie chorych, u których zastosowano leczenie skojarzone (RCTH), w porównaniu z grupą leczonych tylko promieniami (ryc. 5)

jest zrozumiałe i zgodne z obecnym stanem wiedzy, według której leczenie skojarzone stanowi standard u chorych na nieoperacyjne raki trzustki leczonych z intencją radykalną oraz u chorych uprzednio operowanych [1]. Na otrzymany wynik wpływał też prawdopodobnie fakt, że samodzielną terapię promieniami prowadzono w większości przypadków u chorych leczonych paliatywnie. Pomimo bardzo wyraźnego rozchodzenia się krzywych przeżycia na rycinie 5, w grupie chorych leczonych w sposób skojarzony wyniki są znacznie gorsze niż najlepsze wyniki podawane w innych publikacjach. Gillmore i wsp. oraz Sudo i wsp. podają średnie przeżycia po leczeniu skojarzonym chorych na miejscowo zaawansowanego, nieoperacyjnego raka trzustki wynoszące 17 miesięcy [5, 6]. W innych badaniach średnie wartości OS są znacznie niższe, np. 9,7 [4], 9,6 [13], 6,5 [14] oraz 8,3 miesiąca [15] i nie odstają od wartości uzyskanej przez autora niniejszej pracy — 7,7 miesiąca.

W prezentowanej pracy bardzo krótkie przeżycia uzyskano w podgrupie chorych leczonych uzupełniająco (średnia 6,9 miesiąca), w porównaniu z opisywanymi przez innych autorów, np. 20,9 miesiąca po radykalnej operacji, RTH uzupełniającej CTH gemcytabiną [12], czy 16,9 miesiąca po CTH opartej o 5-fluorouracyl [12]. Przyczyną tak złych wyników może być zarówno krótki okres obserwacji, jak i charakter badanej grupy (chorzy pooperacyjni i chorzy z miejscowo zaawansowanym nieoperacyjnym rakiem trzustki). Z drugiej strony, nie dziwi brak znamienności statystycznej pomiędzy przeżyciami chorych z uzupełniającą CTH i bez niej. Po radykalnym zabiegu i uzupełniającej RTH opisywano średnie przeżycia wynoszące 17,1 [10] i 21 miesięcy [11]. Wpływ CTH na długość przeżycia może natomiast potwierdzać znamienna (pozytywna) korelacja pomiędzy nią a liczbą podanych cykli CTH.

Pozostałe wyniki regresji logitowej oraz analizy korelacji bądź częściowo zostały wytłumaczone w części „Wyniki”, bądź są oczywiste i zgodne z aktualną wiedzą, a tym samym nie wymagają dodatkowego omówienia.

Wnioski

Uzyskane wyniki, ze względu na niejednorodność materiału klinicznego, jego niewystarczającą liczebność i krótki okres obserwacji nie pozwalają na sformułowanie jednoznacznych wniosków mogących być wskazówkami w terapii chorych na raka trzustki.

Przeanalizowanie jednak grupy chorych leczonych nie w warunkach badania klinicznego, a w ramach rutynowej praktyki klinicznej, pozwala na dostrzeżenie niezgodności pomiędzy wynikami randomizowanych badań klinicznych a codzienną praktyką.

Uzyskane wyniki wskazują na zasadność bardzo ostrożnego podejścia do dwóch dogmatów w leczeniu chorych na raka trzustki: leczenia operacyjnego i stosowania CTH. Na ich podstawie można sformułować przypuszczenie, że

leczenie operacyjne tych chorych ma sens, jeśli wiąże się ono z wysokim prawdopodobieństwem wykonania zabiegu radykalnego, a leczenie systemowe ma istotne znaczenie w równoczesnym skojarzeniu z RTH, natomiast o zastosowaniu CTH neoadiuwantowej i uzupełniającej być może powinny decydować dodatkowe czynniki (np. determinujące ryzyko rozsiewu).

Prof. dr hab. n. med. Leszek Miszczyk

Zakład Radioterapii

Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie

Oddział w Gliwicach

ul. Wybrzeże AK 15, 44–101 Gliwice

e-mail: leszek@io.gliwice.pl

Otrzymano: 19 sierpnia 2011 r.

Przyjęto do druku: 19 września 2011 r.

Piśmiennictwo

1. Brunner TB, Scott-Brown M. The role of radiotherapy in multimodal treatment of pancreatic carcinoma. *Radiat Oncol* 2010; 8: 64.
2. Turrini O, Ychou M, Moureau-Zabotto L i wsp. Neoadjuvant docetaxel-based chemoradiation for resectable adenocarcinoma of the pancreas: new neoadjuvant regimen was safe and provided an interesting pathologic response. *Eur J Surg Oncol* 2010; 36: 987–992.
3. McDade TP, Hill JS, Simons JP i wsp. A national propensity-adjusted analysis of adjuvant radiotherapy in the treatment of resected pancreatic adenocarcinoma. *Cancer* 2010; 116: 3257–3266.
4. Jackson AS, Jain P, Watkins GR i wsp. Efficacy and tolerability of limited field radiotherapy with concurrent capecitabine in locally advanced pancreatic cancer. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2010; 22: 570–577.
5. Sudo K, Yamaguchi T, Ishihara T i wsp. Phase II study of oral s-1 and concurrent radiotherapy in patients with unresectable locally advanced pancreatic cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010; 80: 119–125.
6. Gillmore R, Laurence V, Raouf S i wsp. Chemoradiotherapy with or without induction chemotherapy for locally advanced pancreatic cancer: a UK multi-institutional experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010; 22: 564–569.
7. Rwigyema JC, Heron DE, Parikh SD i wsp. Adjuvant stereotactic body radiotherapy for resected pancreatic adenocarcinoma with close or positive margins. *Gastrointest Cancer* 2010; Sep 1 [Epub].
8. Schellenberg D, Goodman KA, Lee F i wsp. Gemcitabine chemotherapy and single-fraction stereotactic body radiotherapy for locally advanced pancreatic cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 72: 678–686.
9. Shen ZT, Wu XH, Li B i wsp. Preliminary efficacy of CyberKnife radiosurgery for locally advanced pancreatic cancer. *Chin J Cancer* 2010; 29: 802–809.
10. Klinkenbijl JH, Jeekel J, Sahmoud T i wsp. Adjuvant chemoradiotherapy and 5-fluorouracil after curative resection of cancer of the pancreas and periampullary region: phase III trial of the EORTC gastrointestinal tract cancer cooperative group. *Ann Surg* 1999; 230: 776–782.
11. Kalser MH, Ellenberg SS. Pancreatic cancer. Adjuvant combined radiation and chemotherapy following curative resection. *Arch Surg* 1985; 120: 899–903.
12. Regine WF, Winter KA, Abrams RA i wsp. Fluorouracil vs gemcitabine chemotherapy before and after fluorouracil-based chemoradiation following resection of pancreatic adenocarcinoma: a randomized controlled trial. *JAMA* 2008; 299: 1019–1026.
13. GITSG. Radiation therapy combined with adriamycin or 5-Fluorouracil for the treatment of locally unresectable pancreatic carcinoma. *Cancer* 1985; 56: 2563–2568.
14. GITSG. Treatment of locally unresectable carcinoma of the pancreas: comparison of combined modality therapy (chemotherapy plus radiotherapy) to chemotherapy alone. Gastrointestinal Tumor Study Group. *J Natl Cancer Inst* 1988; 80: 751–755.
15. Klassen DJ, MacIntyre JM, Catton GE i wsp. Treatment of locally unresectable cancer of the stomach and pancreas: a randomized comparison of 5-fluorouracil alone with radiation plus concurrent and maintenance 5-fluorouracil — an Eastern Cooperative Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 1985; 2: 373–378.