

## Ireneusz Raczyński<sup>1</sup>, Barbara Radecka<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup>Praktyka Lekarska Ogólna, Warszawa

<sup>2</sup>Oddział Kliniczny Onkologii, Instytut Nauk Medycznych, Uniwersytet Opolski, Opole

<sup>3</sup>Opolskie Centrum Onkologii im. Prof. Tadeusza Koszarowskiego, Opole

# Jakość życia chorych na zaawansowanego raka trzustki

Quality of life of patients with advanced pancreatic cancer

### Artykuł jest tłumaczeniem pracy:

Raczyński I, Radecka B. Quality of life of patients with advanced pancreatic cancer. *Oncol Clin Pract.* 2021; 17. DOI: 10.5603/OCP.2020.0035.

Należy cytować wersję pierwotną.

### Adres do korespondencji:

Lek. Ireneusz Raczyński  
 Praktyka Lekarska Ogólna  
 ul. Cylichowska 23B, 04-769 Warszawa  
 Tel.: 734 466 224  
 e-mail: ireneusz.raczyński@wp.pl

### STRESZCZENIE

Rak trzustki jest jednym z najczęściej występujących nowotworów złośliwych, charakteryzującym się złym rokowaniem i wysoką śmiertelnością. Rozpoznanie choroby w zaawansowanym stadium oraz dominujące objawy kliniczne w istotnym stopniu pogarszają jakość życia chorych. W pracy przedstawiono analizę wyników badań jakości życia chorych na miejscowo zaawansowanego i przerzutowego raka trzustki oraz zależności między decyzjami terapeutycznymi i wskaźnikami jakości życia. Wykazano, że początkowa ocena jakości życia może mieć znaczenie prognostyczne. Właściwe leczenie objawowe chorych na zaawansowanego raka trzustki poprawia komfort życia, poprawia przestrzeganie zaleceń terapeutycznych oraz wydłuża czas przeżycia. Ocena jakości życia chorych na zaawansowanego raka trzustki ma wielowymiarowe znaczenie, które nie ogranicza się jedynie do poprawy komfortu życia.

**Słowa kluczowe:** jakość życia uwarunkowana stanem zdrowia, zaawansowany rak trzustki

### ABSTRACT

Pancreatic cancer is one of the most common malignancies, characterized by poor prognosis and high mortality. The diagnosis of the disease at an advanced stage and the dominant clinical symptoms significantly worsen the quality of life. An analysis of the results of quality of life in patients with locally advanced and metastatic pancreatic cancer and relations between therapeutic decisions and quality of life parameters are presented. It has been shown that the initial assessment of life quality can have prognostic value. Appropriate symptomatic treatment of patients with advanced pancreatic cancer improves the quality of life, increases the compliance with therapeutic recommendations and prolongs survival. The assessment of the quality of life in patients with advanced pancreatic cancer has multivariable significance.

**Key words:** health-related quality of life, advanced pancreatic cancer

*Onkol Prakt Klin Edu* 2021; 7, 2: 93–99

Copyright © 2021 Via Medica

ISSN 2450-1646

e-ISSN 2450-6567

## Wprowadzenie

Zachorowalność na raka gruczołowego trzustki systematycznie wzrasta, a od lat 50. XX wieku zwiększyła się blisko 3-krotnie [1]. Obecnie jest to nowotwór zajmujący 10. pozycję wśród najczęściej występujących u obu płci, co dotyczy zarówno Europy, jak i Stanów Zjednoczonych [1–3]. Szczególnie niepokojący jest fakt, że rak trzustki stanowi 4. przyczynę zgonów z powodu nowotworu

na świecie. Rozbieżność w obu klasyfikacjach wynika przede wszystkim z rozpoznawania nowotworu w zaawansowanym stadium u większości chorych, co wpływa na złe rokowanie. Stosunek umieralności do zachorowalności w raku trzustki wynosi 98%, a rocznie umiera z jego powodu około 40 000 chorych [1]. Prognozy wskazują na dalszy wzrost zachorowalności oraz zakładają, że w 2030 roku rak trzustki będzie 2. najczęstszą przyczyną zgonów spowodowanych nowotworami [4, 5].

W Polsce rak trzustki jest 11. najczęstszym nowotworem u mężczyzn i 14. u kobiet. Obecnie w naszym kraju raka trzustki rozpoznaje się u około 3500 chorych rocznie [6]. Nieco częściej chorują mężczyźni, a szczyt zachorowań stwierdza się w przedziale 65–69 lat. Pod względem liczby zgonów rak trzustki jest na 6. miejscu u mężczyzn (4,4%) i 5. miejscu u kobiet (5,4%) [6]. Zgony odnotowuje się najczęściej w tym samym przedziale wieku.

Rozpoznanie raka trzustki ustala się zazwyczaj w fazie choroby zaawansowanej. Wczesny rak trzustki charakteryzuje się bowiem bezobjawowym lub skąpoobjawowym przebiegiem [7, 8]. W obrazie klinicznym choroby miejscowo zaawansowanej lub uogólnionej dominują ból oraz postępujące wyniszczenie, zmęczenie i bezsenność [4, 9]. Objawy te mają istotny wpływ na jakość życia (QoL, *quality of life*), której pogorszenie obserwowane jest często już w momencie diagnozy. Przeżycie w tej grupie chorych jest krótkie, mediana przeżycia całkowitego (OS, *overall survival*) w stadium zaawansowania miejscowego nie przekracza roku, a w przypadkach uogólnionych wynosi 3–6 miesięcy [2, 10].

Rak trzustki we wczesnym stadium jest rozpoznawany u zaledwie około 10% chorych [11]. Tylko w tej grupie istnieje możliwość podjęcia leczenia radykalnego. Standardowym postępowaniem jest wówczas leczenie chirurgiczne (wycięcie głowy trzustki z dwunastnicą, częściowe obwodowe wycięcie trzustki lub całkowite wycięcie trzustki wraz z dwunastnicą) [3, 12]. Niestety, u 80% operowanych chorych dochodzi do nawrotu w ciągu 2 lat (najczęściej z powodu przerzutów) [2]. W celu poprawy wyników leczenia operacyjne kojarzy się z uzupełniającą chemioterapią lub radioterapią.

W leczeniu chorych na zaawansowanego raka trzustki stosuje się chemioterapię w postaci monoterapii lub schematów wielolekowych, najczęściej opartych na gemcytabinie, fluoropirymidynie, nab-paklitakselu lub irynotekanie. Skuteczność tego leczenia jest jednak ograniczona, a odsetek 5-letnich przeżyć nadal nie przekracza 5% [9, 13]. Wobec takiej charakterystyki klinicznej raka trzustki, ograniczonych możliwości terapeutycznych oraz złego rokowania szczególnego znaczenia nabiera ocena jakości życia chorych.

Celem niniejszego opracowania jest przedstawienie dostępnych wyników badań jakości życia u chorych na miejscowo zaawansowanego i przerzutowego raka trzustki oraz szczególnej roli jakości życia w podejmowaniu decyzji terapeutycznych w tej grupie chorych.

## Znaczenie i sposoby oceny jakości życia u chorych na nowotwory

Zgodnie ze stanowiskiem Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) za jakość życia (QoL) uważa się indywidualny odbiór przez czło-

wieka jego sytuacji życiowej w kontekście określonych standardów i systemu wartości, w których żyje, i w odniesieniu do jego osiągnięć, oczekiwań i zainteresowań. W medycynie mówiąc o QoL, mamy na uwadze jakość życia uwarunkowaną stanem zdrowia (HRQoL, *health-related quality of life*) [14, 15]. Jest to zagadnienie węższe niż QoL w ogóle, jednak w praktyce często HRQoL jest zastępowana QoL.

Ocena jakości życia jest metodą wielowymiarowej oceny samopoczucia i funkcjonowania chorych w różnych obszarach — czynności fizycznych, emocji, pełnionych ról społecznych, zdrowia psychicznego, sytuacji społeczno-ekonomicznej oraz życia seksualnego. Wysoka wartość wskaźnika HRQoL świadczy o tym, że mimo choroby chory postrzega siebie jako osobę dobrze funkcjonującą; niska wartość HRQoL jest wykładnikiem ograniczeń, jakie odczuwa. Jakość życia ma istotne znaczenie w badaniach klinicznych, gdzie stanowi bardzo przydatne narzędzie oceny wartości procedur medycznych w odniesieniu do wyników leczenia i przeżycia chorych na nowotwory [16]. Ułatwia zaplanowanie i zorganizowanie doraźnej i długofalowej opieki, stratyfikację ryzyka zgonu lub dodatkowych hospitalizacji, co ma szczególne znaczenie w przypadku schorzeń przewlekłych.

Metody oceny QoL stosowane w badaniach klinicznych są bardzo zróżnicowane, co niejednokrotnie utrudnia interpretację wyników. Fenomen polega na tym, że QoL jest istotna i znacząca dla chorych, bywa jednak trudna do wyrażenia w kategoriach metodologicznych. Do lat 80. XX wieku oceny QoL dokonywano w zaledwie 5% badań klinicznych. W 1981 roku Europejska Organizacja ds. Badań i Leczenia Raka (EORTC, *European Organization for Research and Treatment of Cancer*) powołała Grupę Badań Jakości Życia (Quality of Life Group), której cele obejmowały m.in. opracowanie wielowymiarowych instrumentów oceny QoL i standaryzację kwestionariuszy. Opracowany przez Grupę kwestionariusz podstawowy (QLQ-C30, *quality of life questionnaire C-30*) należy do najważniejszych w onkologii [17]. Stanowi on zwalidowane narzędzie, opracowane z myślą o chorych na nowotwory i przeznaczone do badań prospektywnych, oceniające — na podstawie odpowiedzi na 30 określonych pytań — 5 obszarów (domen) aktywności: fizycznej, emocjonalnej, społecznej, poznawczej oraz nasilenie objawów (ból, zmęczenie, utrata łaknienia, nudności/wymioty, biegunki, zaparcia, zaburzenia snu), a także całkowitą QoL. Pełna ocena w tym kwestionariuszu pozwala na uzyskanie 0–100 punktów, przy czym większa liczba punktów wskazuje na lepsze funkcjonowanie i mniej nasilone objawy [18, 19].

Kwestionariusz EQ-5D (*Euro QoL*) jest narzędziem stosowanym do oceny ogólnie pojętego stanu zdrowia [20]. Zawiera 5 pytań zamkniętych, dotyczących fizycznej i psychicznej sfery funkcjonowania (zdolność poruszania

się, samoopieka, codzienna działalność, ból/dyskomfort oraz niepokój/przygnębienie). Pozwala na odniesienie jakości życia chorych do normy populacyjnej. Dzięki zastosowanej metodologii jest to narzędzie rekomendowane między innymi przez brytyjski Narodowy Instytut Zdrowia i Opieki (NICE, *National Institute for Health and Care Excellence*) do oceny farmakoekonomicznej, choć ma charakter uproszczony w porównaniu ze skalą EORTC.

Ocena jakości życia stała się w onkologii niezbędnym elementem w badaniach III fazy. W opracowanych w 2013 roku przez Komitet ds. Badań nad Nowotworami (CRC, *Cancer Research Committee*) Amerykańskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (ASCO, *American Society of Clinical Oncology*) wytycznych, dotyczących oceny wyników badań klinicznych nad lekami przeciwnowotworowymi, istotną poprawę jakości życia wskazano — obok poprawy czasu przeżycia — jako jeden z czynników, które określają istotne klinicznie wyniki badań [21]. W 2013 roku również Europejskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (ESMO, *European Society of Medical Oncology*) rozpoczęło prace nad skalą kompleksowej oceny przewidywanej korzyści terapeutycznej (ESMO MCBS, *ESMO Magnitude of Clinical Benefit Scale*), w której określenie QoL jest jednym z istotnych parametrów [22].

### Systemowe leczenie chorych na zaawansowanego raka trzustki

Standardowym leczeniem chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka trzustki jest chemioterapia. Pierwszym lekiem stosowanym w tym wskazaniu był fluorouracyl. Jego podawanie pozwalało wprawdzie uzyskać około 10% obiektywnych odpowiedzi, jednak nie przynosiło poprawy w zakresie QoL i OS [23]. Niemal do końca XX wieku — mimo przeprowadzenia szeregu badań klinicznych — nie wykazano znaczącej korzyści ze stosowania schematów wielolekowych opartych na fluorouracylu [24]. Pewien postęp odnotowano dopiero w 1997 roku, kiedy wykazano przewagę gemcytabiny w monoterapii w porównaniu z fluorouracylem. Wprawdzie uzyskana korzyść w zakresie OS była minimalna (mediana nadal nie przekraczała 6 miesięcy), jednak zaobserwowano poprawę stanu sprawności, lepszą kontrolę bólu i poprawę QoL chorych pod wpływem leczenia gemcytabiną [25]. Gemcytabina stała się standardem leczenia w tym wskazaniu na wiele lat. W dalszych badaniach III fazy oceniano skojarzenie gemcytabiny z wieloma lekami o odmiennym mechanizmie działania (np. kapecytabina, irynotekan, oksaliplatylna, wismodegib, sorafenib, masytynib), jednak nie wykazano znamiennej poprawy w zakresie OS. Wyjątek stanowi badanie przeprowadzo-

ne w grupie 569 chorych na nieresekcyjnego, miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka trzustki, w którym wykazano, że dołączenie erlotynibu do gemcytabiny znamienne poprawia wyniki — mediana OS była jednak dłuższa o zaledwie 2 tygodnie [6,24 wobec 5,91 miesiąca; współczynnik ryzyka (HR, *hazard ratio*) 0,82;  $p = 0,038$ ], a czas przeżycia wolnego od progresji (PFS, *progression-free survival*) o kilka dni (3,75 wobec 3,55 miesiąca; HR 0,77;  $p = 0,004$ ). Odsetki obiektywnych odpowiedzi (ORR, *objective response rate*) (8,6% wobec 8%) i kontroli choroby (57,5% wobec 49,2%;  $p = 0,07$ ) były porównywalne. Leczenie skojarzone prowadziło do zwiększenia toksyczności, lecz pozostało to bez większego wpływu na wskaźniki QoL [25]. Lata 2000–2010 bywają zatem nazywane dekadą porażek w zakresie leczenia zaawansowanego raka trzustki.

Przez wiele lat stosowanie schematów wielolekowych u chorych na zaawansowanego raka trzustki było przedmiotem kontrowersji. Postęp odnotowano dopiero w ostatnich latach, kiedy to opublikowano wyniki dwóch badań III fazy wskazujących na znamienne i klinicznie znaczącą korzyść z zastosowania chemioterapii wielolekowej w odniesieniu do OS.

W akademickim badaniu III fazy PRODIGE 4, przeprowadzonym w grupie 342 chorych na uogólnionego raka trzustki, będących w dobrym stanie sprawności (0 lub 1 w skali *Eastern Cooperative Oncology Group* — ECOG), porównano leczenie skojarzone według schematu FOLFIRINOX (oksaliplatylna, irynotekan, leukoworyna i fluorouracyl) z monoterapią gemcytabiną, uzyskując znamienne poprawę mediany PFS (6,4–3,3 miesiąca,  $p < 0,001$ ) i OS (11,1–6,8 miesiąca,  $p < 0,001$ ), jednak kosztem wyższej toksyczności [26]. Takie leczenie jest obecnie zalecane dla chorych pozostających w dobrym i bardzo dobrym stanie sprawności.

W badaniu III fazy MPACT u 861 chorych na przerzutowego raka trzustki porównano innowacyjną postać paklitakselu związanego z albuminą (nab-P, nab-paklitaksel) w skojarzeniu z gemcytabiną w monoterapii. W grupie otrzymującej leczenie skojarzone wykazano znamienne wydłużenie OS (8,5 wobec 6,7 miesiąca w grupie otrzymującej gemcytabinę w monoterapii) oraz zmniejszenie o 28% ryzyka zgonu (HR 0,72;  $p < 0,001$ ) [27]. Odsetek chorych przeżyjących 12 miesięcy był znamienne wyższy w grupie otrzymującej nab-P i gemcytabinę (35% wobec 22% w grupie otrzymującej monoterapię;  $p = 0,0002$ ). Mediana PFS w grupie otrzymującej leczenie skojarzone i w grupie otrzymującej gemcytabinę w monoterapii wyniosła odpowiednio 5,5 i 3,7 miesiąca (HR = 0,69;  $p = 0,000024$ ), a ORR — odpowiednio 23% i 7%. W trakcie leczenia skojarzonego nab-paklitaksel i gemcytabiną obserwowano umiarkowaną toksyczność, a poszczególne działania niepożądane poddawały się leczeniu. Pojawiły się także dane wskazujące na możliwość redukcji dawki nab-P

w przypadku toksyczności, co pozwala uzyskać optymalne wyniki leczenia przy akceptowalnej toksyczności [3]. Skojarzenie nab-paklitakselu z gemcytabiną stało się nowym standardem terapii systemowej u chorych na zaawansowanego lub przerzutowego raka trzustki.

## Ocena jakości życia u chorych na raka trzustki w stadium zaawansowanym

Ocena wskaźników QoL chorych na raka trzustki była przedmiotem badań już w latach 90. XX wieku. Z dotychczasowych nielicznych badań nad QoL u chorych na raka trzustki wynika, że jest ona obniżona już na początku choroby, a funkcjonowanie psychiczne chorych jest znacząco gorsze niż w przypadku innych nowotworów [16]. Ocena QoL u chorych na raka trzustki jest jednak wyjątkowo trudna z uwagi na naturę choroby, duże obciążenie związane z zachorowalnością i śmiertelnością, powikłania leczenia oraz wiodące objawy kliniczne (ból, kacheksja, zmęczenie), które wywierają dodatkowy, niekorzystny wpływ na QoL [9]. Starsze badania miały szereg ograniczeń, wynikających z niewielkiej liczebności badanych populacji, braku pełnej charakterystyki chorych oraz metodologii (np. stosowanie różnych — często niepoddanych walidacji — narzędzi lub zróżnicowanie kryteriów wyboru danych do analizy oraz stosowanie wyłącznie statystyki opisowej, co praktycznie wyklucza wiarygodne porównania poszczególnych parametrów) [16].

W najnowszych badaniach stosuje się najczęściej wspomniane już kwestionariusze EORTC-QLQ-C30 i EQ-5D. W opublikowanym w 2006 roku badaniu, obejmującym tylko 57 chorych na raka trzustki, wykazano na podstawie EQ-5D pogorszenie QoL w porównaniu z normą populacyjną już od chwili rozpoznania [9]. U mężczyzn pogorszenie to obejmowało wszystkie domeny, u kobiet natomiast wykazano wyraźną skłonność do występowania niepokoju i depresji. Ocena QoL przy użyciu skali EORTC-QLQ-C30 potwierdziła pogorszenie wszystkich pięciu obszarów jakości życia u mężczyzn, z kolei u kobiet dotyczyło ono głównie funkcjonowania fizycznego, pełnienia ról społecznych oraz funkcji poznawczych [9]. Różnice dotyczące obu płci w zakresie obszarów funkcjonowania, do których pogorszenia dochodzi w przebiegu raka trzustki, stanowią ważną obserwację wynikającą z tego badania, a jednocześnie są warte dalszych badań.

W 2013 roku Gourguo i wsp. opublikowali pierwszą pełną analizę oceniającą jakość życia chorych na zaawansowanego raka trzustki otrzymujących chemioterapię według schematu FOLFIRINOX lub gemcytabinę w ramach badania PRODIGE 4 [10]. Wcześniejsze, ograniczone doniesienia wskazywały już na zaburzenia ogólnego stanu zdrowia (GHS,

*global health status*) oraz występowanie zmęczenia, bólu i pogorszenia czynności fizycznych, emocjonalnych, a także możliwości wypełniania ról społecznych u chorych na raka trzustki otrzymujących chemioterapię według schematu FOLFIRINOX [26]. W badaniu zastosowano kwestionariusz EORTC-QLQ-C30, który chorzy wypełniali na początku badania (przed randomizacją), a następnie co 2 tygodnie do progresji choroby. Ze względu na częstość oceny zdecydowano, że analizy pod kątem zarówno odsetka chorych wypełniających kwestionariusz, jak i uzyskanych odpowiedzi zostaną przeprowadzone na początku badania, po 15 i 30 dniach, a następnie po 2, 4, 6, 8 i 10 miesiącach. Na początku badania kwestionariusz wypełniło 95% chorych leczonych schematem FOLFIRINOX i 92% chorych otrzymujących gemcytabinę. W trakcie badania odsetek ten stopniowo się zmniejszał i 10 miesięcy wyniósł odpowiednio 40% i 67%.

Analizą jakości życia objęto 342 chorych na zaawansowanego raka trzustki — po 171 chorych w ramieniu otrzymującym chemioterapię według schematu FOLFIRINOX i w ramieniu otrzymującym jedynie gemcytabinę. Jednym z kryteriów włączenia do badania był stan sprawności (PS, *performance status*), wynoszący 0–1 w skali ECOG, co wydaje się zrozumiałe w przypadku stosowania u chorych chemioterapii wielolekowej. Zastanawia zatem fakt, że 30 chorych (18,4%) otrzymujących FOLFIRINOX i 26 chorych (16,6%) w grupie leczonej gemcytabiną stwierdziło podczas wyjściowej oceny QoL, że muszą pozostawać w łóżku lub fotelu „całkiem sporo” lub „bardzo dużo” czasu. To spostrzeżenie potwierdza wcześniejsze obserwacje o gorszej QoL u chorych na raka trzustki już w chwili rozpoznania. Wskazuje także na podnoszony wielokrotnie w piśmiennictwie fakt, że ocena QoL jest subiektywna i zmienna. Początkowa ocena QoL była podobna w obu ramionach badania. Wskazywała ona na nasilenie takich objawów, jak jadłowstręt, zmęczenie, ból, bezsenność i zaparcia, ale jednocześnie była wysoka w zakresie ogólnego funkcjonowania chorych. W trakcie leczenia nie odnotowano istotnego pogorszenia QoL, mimo wzrostu nasilenia biegunki, szczególnie w grupie otrzymującej FOLFIRINOX. Zmiana GHS w czasie badania była podobna w obu ramionach. U chorych otrzymujących chemioterapię według schematu FOLFIRINOX wykazano znamienne poprawę funkcjonowania fizycznego ( $p < 0,001$ ), a znamienne poprawę w zakresie funkcjonowania emocjonalnego odnotowano w obu ramionach ( $p < 0,001$ ). Do umiarkowanego pogorszenia GHS (różnica z porównaniem z oceną początkową  $\geq 10$  punktów) doszło u 30,1% chorych otrzymujących chemioterapię według schematu FOLFIRINOX i 18,5% chorych leczonych gemcytabiną.

W badaniu tym analizowano też czas do zdecydowanego pogorszenia GHS i jakości życia (TUDD,

*time until definitive deterioration*). Mediana TUDD (do pogorszenia  $\geq 10$  punktów) była statystycznie istotnie dłuższa w grupie otrzymującej FOLFIRINOX niż w grupie leczonej gemcytabiną w zakresie GHS/QoL, wszystkich 5 obszarów funkcjonowania oraz nasilenia 6 głównych objawów (zmęczenie, nudności/wymioty, ból, duszność, jadłowstręt, zaparcia). Istotność statystyczna utrzymywała się w przypadku TUDD do pogorszenia  $\geq 20$  punktów, z wyjątkiem funkcjonowania emocjonalnego, a mediana TUDD była również dłuższa w ramieniu z leczeniem skojarzonym (dla GHS/QoL nie została osiągnięta). Stwierdzono także statystycznie istotną zależność pomiędzy poprawą niektórych analizowanych parametrów a dobrą odpowiedzią na leczenie. W ramieniu otrzymującym chemioterapię według schematu FOLFIRINOX były to GHS, ból i bezsenność, natomiast w obu ramionach zmęczenie i duszność. Analiza jednoczynnikowa Coxa wykazała, że w obu ramionach poszczególne domeny QoL (funkcjonowanie fizyczne, pełnienie ról społecznych oraz nasilenie takich objawów, jak zmęczenie, zaparcia, duszność i jadłowstręt) są istotnymi czynnikami prognostycznymi dla OS. Po uwzględnieniu tych parametrów w modelu obejmującym dane kliniczne i demograficzne istotność statystyczną potwierdzono dla funkcjonowania fizycznego oraz nasilenia zaparć i duszności [10].

Podsumowując, można stwierdzić, że mimo większej toksyczności chemioterapia według schematu FOLFIRINOX korzystnie wpływała na wskaźniki QoL, zmniejszając względne ryzyko jej pogorszenia o 63% [HR 0,47; 95-procentowy przedział ufności (CI, *confidence interval*): 0,3–0,7;  $p < 0,001$ ]. Po 6 miesiącach do istotnego pogorszenia QoL doszło u 66% chorych otrzymujących gemcytabinę w porównaniu z 31% otrzymujących schemat wielolekowy [26].

W 2016 roku opublikowano przegląd systematyczny badań oceniających QoL u chorych na raka trzustki [2]. Na podstawie przeglądu baz piśmiennictwa do 2013 roku wytypowano łącznie 36 publikacji przedstawiających wyniki 30 badań, z medianą liczebności badanych grup wynoszącą 311 osób (zakres 103–832), głównie w wieku 58–66 lat. Odnotowano niewielką przewagę mężczyzn (48–65%). Odsetek chorych z nowotworem uogólnionym był bardzo zróżnicowany (31–100%). Wskaźniki HRQoL oceniano we wszystkich spośród tych badań (porównanie gemcytabiny z innym lekiem w monoterapii — 4, porównanie gemcytabiny z chemioterapią skojarzoną — 22, inne schematy leczenia — 4), a do analizy włączono ostatecznie 23 badania, z których w 19 nie wykazano istotnych różnic w zakresie QoL pomiędzy ramionami terapeutycznymi, natomiast w 4 (w tym w opisanym wcześniej badaniu PRODIGE 4) stwierdzono różnice.

W badaniu kanadyjskim porównującym inhibitor metaloproteinaz BAY12-9566 z gemcytabiną wykazano

przewagę gemcytabiny w zakresie ocenianych parametrów przeżycia (OS, PFS), a także w odniesieniu do QoL ocenianej przy pomocy formularza EORTC-QLQ-C30. Ocena ogólnego stanu zdrowia, funkcjonowania fizycznego, poznawczego, możliwości pełnienia ról społecznych i poziomu zmęczenia wypadła na korzyść gemcytabiny [28]. W kolejnym badaniu oceniającym wartość metaloproteinaz w leczeniu chorych na raka trzustki zastosowano marimastat w skojarzeniu z gemcytabiną [29]. Nie wykazano wyższości tego leczenia nad gemcytabiną z placebo w zakresie przeżycia. Jakość życia oceniano przy użyciu kwestionariusza czynnościowej oceny leczenia przeciwnowotworowego specyficznej dla raka trzustki (FACT-Pa, *Functional Assessment of Cancer Therapy — Pancreas*). Po 2 miesiącach od rozpoczęcia leczenia stwierdzono poprawę QoL w grupie otrzymującej gemcytabinę/placebo, natomiast nieznaczne pogorszenie w grupie otrzymującej gemcytabinę z marimastatem ( $p = 0,048$ ).

Autorzy cytowanego przeglądu zwrócili też uwagę na pewne ograniczenia zastosowanej metodologii. Przede wszystkim oceniane wyniki dotyczą najczęściej chorych pozostałych w badaniu w określonym punkcie czasowym, w którym przeprowadzano analizę QoL, a nie całej populacji. Znaczny odsetek chorych kończy badanie (np. z powodu progresji choroby lub zgonu) i populacja poddana ocenie może być niereprezentatywna, na co wskazywali także autorzy innych opracowań [2, 13].

W większości badań ból oceniano w ramach analizy jednoczynnikowej i w 7 na 24 badania wykazano statystycznie istotną różnicę w zakresie nasilenia tego objawu pomiędzy ramionami terapeutycznymi. U chorych leczonych gemcytabiną odnotowano zmniejszenie nasilenia bólu o 50% i zmniejszenie zapotrzebowania na leki przeciwbólowe o 24%, natomiast w grupie leczonej fluorouracyłem odsetek ten wyniósł jedynie 5%. W zakresie łagodzenia bólu gemcytabina w monoterapii okazała się również lepsza od inhibitora metaloproteinaz BAY12-9566. Wyniki dotyczące wyniszczenia nowotworowego okazały się niejednoznaczne — obserwowano zarówno nasilenie, jak i złagodzenie czy stabilizację poziomu wyniszczenia.

W opublikowanej w 2015 roku przez Carrato i wsp. [4] metaanalizie 91 badań klinicznych dotyczących raka trzustki tylko w 5 znaleziono wyniki analiz QoL. Niewielka liczebność badanych grup oraz heterogenność tej populacji pozwoliły jedynie na wykazanie statystycznie istotnego zmniejszenia wartości oceny QoL przy użyciu różnych walidowanych kwestionariuszy EORTC oraz częstszego występowania niepokoju i depresji w porównaniu z normami populacyjnymi [4].

Interesujące podejście do oceny QoL chorych na raka trzustki przedstawiono w analizie opublikowanej w 2018 roku, do której po raz pierwszy dołączono ocenę opiekunów chorych [16]. Autorzy wyszli bowiem

z założenia, że tak obciążająca i źle rokująca choroba nowotworowa nie pozostaje bez wpływu na QoL opiekunów oraz ich relacje z chorymi. Analizą objęto łącznie 29 badań z oceną jakościową i 7 z ilościową. W zakresie domen ocenianych w ramach QoL stwierdzono tendencję do pogorszenia wskaźników u chorych na raka trzustki w porównaniu z osobami zdrowymi (normą populacyjną). Ponadto wyniki dotyczące stanu psychicznego chorych na raka trzustki były gorsze niż w przypadku innych nowotworów. W badaniach rzadko poddawano szczegółowej analizie czynniki przyczyniające się do pogorszenia funkcjonowania psychicznego, podkreślono jednak, że niekorzystne rokowanie, trudne leczenie oraz zaburzenia immunologiczne i endokrynologiczne wiążą się ze szczególnym ryzykiem zaburzeń w tym obszarze. Wyniki analizy w obszarach dotyczących funkcjonowania fizycznego i społecznego oraz oceny ogólnej QoL były zróżnicowane i wskazywały na różne obciążenie i częstość występowania objawów (ból, zmęczenie lub zaburzenia czynności przewodu pokarmowego).

W badaniach dotyczących opiekunów w ocenie jakościowej wykazano wysoki stopień występujących u nich negatywnych emocji, a w badaniach ilościowych stwierdzono, że odpowiednio 14% i 32% opiekunów osiąga w stosownych kwestionariuszach próg rozpoznania depresji klinicznej. W niektórych badaniach wykazano też, że opiekunowie doświadczają niepokoju częściej niż sami chorzy. Autorzy wysunęli wniosek, że udziałem zarówno chorych, jak i opiekunów są trudne sytuacje o istotnym znaczeniu dla QoL. Jednocześnie wskazali na zasadność przeprowadzania rutynowych badań przesiewowych w kierunku zaburzeń psychofizycznych u osób z chorobami nowotworowymi, co jest zgodne ze stanowiskiem Amerykańskiego Towarzystwa Chirurgicznego (ACS, *American College of Surgeons*) [16]. W odniesieniu do przyszłych badań autorzy tej analizy podkreślili konieczność zebrania dobrze zdefiniowanej grupy, prowadzenia dłuższych obserwacji oraz stosowania wiarygodnych metod statystycznych, a w tym kontekście także zapewnienia odpowiedniej liczebności badanej kohorty [16].

Pierwszą analizą porównującą wskaźniki QoL chorych leczonych gemcytabiną w skojarzeniu z nab-paklitakselem lub w monoterapii było opublikowane w 2020 roku badanie II fazy z randomizacją, przeprowadzone w grupie 125 wcześniej nieleczonych chorych na przerzutowego (102 — 81,6%) lub miejscowo zaawansowanego (23 — 18,4%) raka trzustki [13]. Chorych przydzielano losowo do obu sposobów leczenia w proporcji 1:1, a całe leczenie prowadzono w warunkach ambulatoryjnych. Należy podkreślić, że w świetle wcześniejszych uwag dotyczących pogorszenia QoL u chorych na raka trzustki już w momencie rozpoznania z badania wykluczano chorych z obecnością czynników pogarszających stan fizyczny (tzn. wieku powyżej 76 lat, ciężkich chorób układu sercowo-naczyniowego, nasilonej niewydolności nerkowej, zaburzeń związkujących w opinii eks-

pertów ryzyko związane z leczeniem, przewidywanego czasu przeżycia poniżej 12 tygodni, zaburzeń ze strony przewodu pokarmowego, koagulopatii oraz neuropatii). Takie podejście znacząco ograniczyło populację. Ostatecznie chorzy w grupie otrzymującej nab-paklitaksel z gemcytabiną byli znamienne młodszy. Rozkład płci był podobny w obu ramionach. Pierwszorzędowy punkt końcowy badania stanowił odsetek chorych bez pogorszenia wskaźników QoL po 3 miesiącach. Analizowano także czas do zdecydowanego pogorszenia QoL (TUDD), czas do obniżenia oceny według kwestionariusza EORTC-QLQ-C30 o co najmniej 10 punktów oraz porównano QoL pomiędzy ramionami. Podobnie jak w badaniu PRODIGE 4, chorzy wypełniali kwestionariusz EORTC-QLQ-C30 co 4 tygodnie, zgodnie z zaleceniami EORTC.

Odsetek chorych bez pogorszenia po 3 miesiącach wyniósł 34% w grupie otrzymującej gemcytabinę w monoterapii i 58,3% w grupie leczonej nab-paklitakselem z gemcytabiną ( $p = 0,018$ ), a po 6 miesiącach odpowiednio 27,3% i 36,6% ( $p = 0,357$ ). Średnia zmiana odsetkowa oceny po 3 miesiącach w poszczególnych domenach czynnościowych wskazywała na statystycznie istotną poprawę w grupie otrzymującej leczenie skojarzone, z wyjątkiem funkcjonowania czynnościowego, w którym istotność była graniczna ( $p = 0,051$ ). Z kolei zmiana odsetkowa ocen poszczególnych objawów klinicznych była podobna w obu grupach terapeutycznych z wyjątkiem zmęczenia, które uległo statystycznie istotnie większemu nasileniu w grupie otrzymującej gemcytabinę w monoterapii niż w grupie otrzymującej leczenie skojarzone (60,4% wobec 5,9%;  $p = 0,027$ ). Po 6 miesiącach zmiany odsetkowe w odniesieniu do wcześniejszych ocen nie różniły się statystycznie istotnie pomiędzy obydwoimi grupami. Mediana TUDD wyniosła 5,36 miesiąca w grupie otrzymującej leczenie skojarzone i 3,68 miesiąca w grupie leczonej gemcytabiną. Odsetek chorych wypełniających kwestionariusz był podobny w obu ramionach, bez istotnych różnic w trakcie całego badania, nie miał więc wpływu na wyniki.

## Podsumowanie

Analizy wieloczynnikowe u chorych na nowotwory potwierdzają znaczenie prognostyczne funkcjonowania fizycznego oraz nasilenia bólu i jadłowstrętu, a także wskazują na związek pomiędzy QoL i OS, choć dotychczas brak było jednoznacznych danych dla homogennej populacji raka trzustki.

W opisanych badaniach wykazano, że połączenie początkowej oceny QoL z danymi demograficznymi i klinicznymi umożliwi dokładniejszą ocenę prawdopodobieństwa przeżycia, czyli może mieć znaczenie prognostyczne. We wszystkich badaniach, w których wykazano różnice w zakresie OS pomiędzy ramionami terapeutycznymi, odnotowano równoległe poprawę QoL i zmniejszenie nasilenia bólu.

Odpowiednie metody leczenia objawowego (w tym postępowanie związane z działaniami niepożądanymi) u chorych na zaawansowanego raka trzustki poprawiają ich komfort życia, zwiększają stopień przestrzegania zaleceń terapeutycznych oraz przyczyniają się do wydłużenia przeżycia. Monitorowanie jakości życia i podejmowanie interwencji mających na celu złagodzenie objawów choroby korzystnie wpływają na wyniki leczenia.

Wysoki stopień korelacji nasilenia objawów klinicznych i wyników oceny QoL wskazuje, że określanie wartości wymienionego parametru powinno być uwzględniane podczas podejmowania decyzji terapeutycznych.

Przytoczone obserwacje wskazują, że ocena QoL u chorych na zaawansowanego raka trzustki ma wielowymiarowe znaczenie — obejmuje nie tylko poprawę komfortu chorych, ale także ich przeżycie. Można też postawić hipotezę, że nie pozostaje bez wpływu na QoL opiekunów. Z tego względu konieczne są dalsze badania w tym obszarze, które dokładniej oceniałyby ilościowe zależności pomiędzy jakością życia a czynnikami demograficznymi i klinicznymi badanych chorych, jak również relacjami społecznymi i interpersonalnymi. Szczególną uwagę należy zwrócić na prawidłową metodologię, liczebność badanych grup oraz metody analizy statystycznej.

## Konflikt interesów

Brak.

## Piśmiennictwo

1. Yalcin S, Dane F, Oksuzoglu B, et al. Quality of life study in patients with unresectable locally advanced or metastatic pancreatic cancer treated with gemcitabine in combination with nab-paclitaxel versus gemcitabine alone: ax-panc-sy001: A phase II randomized study. *J Clin Oncol*. 2018; 36(4 suppl): 346–346, doi: [10.1200/jco.2018.36.4\\_suppl.346](https://doi.org/10.1200/jco.2018.36.4_suppl.346).
2. Kristensen A, Vagnildhaug OM, Grønberg BH, et al. Does chemotherapy improve health-related quality of life in advanced pancreatic cancer? A systematic review. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2016; 99: 286–298, doi: [10.1016/j.critrevonc.2016.01.006](https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2016.01.006), indexed in Pubmed: 26819138.
3. Scheithauer W, Ramanathan RK, Moore M, et al. Dose modification and efficacy of nab-paclitaxel plus gemcitabine vs. gemcitabine for patients with metastatic pancreatic cancer: phase III MPACT trial. *J Gastrointest Oncol*. 2016; 7(3): 469–478, doi: [10.21037/jgo.2016.01.03](https://doi.org/10.21037/jgo.2016.01.03), indexed in Pubmed: 27284481.
4. Carrato A, Falcone A, Ducreux M, et al. A Systematic Review of the Burden of Pancreatic Cancer in Europe: Real-World Impact on Survival, Quality of Life and Costs. *J Gastrointest Cancer*. 2015; 46(3): 201–211, doi: [10.1007/s12029-015-9724-1](https://doi.org/10.1007/s12029-015-9724-1), indexed in Pubmed: 25972062.
5. Mackay TM, Smits FJ, Latenstein AEJ, et al. Dutch Pancreatic Cancer Group. Impact of nationwide enhanced implementation of best practices in pancreatic cancer care (PACAP-1): a multicenter stepped-wedge cluster randomized controlled trial. *Trials*. 2020; 21(1): 334–351, doi: [10.1186/s13063-020-4180-z](https://doi.org/10.1186/s13063-020-4180-z), indexed in Pubmed: 32299515.
6. Didkowska J, Wojciechowska U, Czaderny K, et al. Nowotwory złośliwe w Polsce w 2017r. Krajowy Rejestr Nowotworów. MZ 2019 [http://onkologia.org.pl/wp-content/uploads/Nowotwory\\_2017.pdf](http://onkologia.org.pl/wp-content/uploads/Nowotwory_2017.pdf) (Dostęp 10.05.2020).
7. Kamisawa T, Wood L, Itoi T, et al. Pancreatic cancer. *The Lancet*. 2016; 388(10039): 73–85, doi: [10.1016/s0140-6736\(16\)00141-0](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(16)00141-0).
8. Wolfgang CL, Herman JM, Laheru DA, et al. Recent progress in pancreatic cancer. *CA Cancer J Clin*. 2013; 63(5): 318–348, doi: [10.3322/caac.21190](https://doi.org/10.3322/caac.21190), indexed in Pubmed: 23856911.
9. Müller-Nordhorn J, Roll S, Böhmig M, et al. Health-related quality of life in patients with pancreatic cancer. *Digestion*. 2006; 74(2): 118–125, doi: [10.1159/000098177](https://doi.org/10.1159/000098177), indexed in Pubmed: 17191029.
10. Gourgu-Bourgade S, Bascoul-Mollevis C, Desseigne F, et al. Impact of FOLFIRINOX compared with gemcitabine on quality of life in patients with metastatic pancreatic cancer: results from the PRODIGE 4/ACCORD 11 randomized trial. *J Clin Oncol*. 2013; 31(1): 23–29, doi: [10.1200/JCO.2012.44.4869](https://doi.org/10.1200/JCO.2012.44.4869), indexed in Pubmed: 23213101.
11. NCI SEER Cancer statistics. <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/pancreas.html> (Dostęp 10.05.2020).
12. McGuigan A, Kelly P, Turkington RC, et al. Pancreatic cancer: A review of clinical diagnosis, epidemiology, treatment and outcomes. *World J Gastroenterol*. 2018; 24(43): 4846–4861, doi: [10.3748/wjg.v24.i43.4846](https://doi.org/10.3748/wjg.v24.i43.4846), indexed in Pubmed: 30487695.
13. Yalcin S, Dane F, Oksuzoglu B, et al. Quality of life study of patients with unresectable locally advanced or metastatic pancreatic adenocarcinoma treated with gemcitabine+nab-paclitaxel versus gemcitabine alone: AX-PANC-SY001, a randomized phase-2 study. *BMC Cancer*. 2020; 20(1): 259–265, doi: [10.1186/s12885-020-06758-9](https://doi.org/10.1186/s12885-020-06758-9), indexed in Pubmed: 32228512.
14. Juniper EF, Guyatt GH, Feeny DH, et al. Measuring health-related quality of life. *Ann Intern Med*. 1993; 118(8): 622–629, doi: [10.7326/0003-4819-118-8-199304150-00009](https://doi.org/10.7326/0003-4819-118-8-199304150-00009), indexed in Pubmed: 8452328.
15. Felce D, Perry J. Quality of life: its definition and measurement. *Res Dev Disabil*. 1995; 16(1): 51–74, doi: [10.1016/0891-4222\(94\)00028-8](https://doi.org/10.1016/0891-4222(94)00028-8), indexed in Pubmed: 7701092.
16. Bauer MR, Bright EE, MacDonald JJ, et al. Quality of life in patients with pancreatic cancer and their caregivers: a systematic review. *Pancreas*. 2018; 47(4): 368–375, doi: [10.1097/MPA.0000000000001025](https://doi.org/10.1097/MPA.0000000000001025), indexed in Pubmed: 29521939.
17. Meyza J. Grupa studiująca jakość życia EORTC. W: de Walden-Galuszko K, Majkowicz M (red.). *Jakość życia w chorobie nowotworowej*. Wyd. Uniwersytetu Gdańskiego, Gdańsk 1994: 85–88.
18. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst*. 1993; 85(5): 365–376, doi: [10.1093/jnci/85.5.365](https://doi.org/10.1093/jnci/85.5.365), indexed in Pubmed: 8433390.
19. Quinten C, Coens C, Mauer M, et al. EORTC Clinical Groups. Baseline quality of life as a prognostic indicator of survival: a meta-analysis of individual patient data from EORTC clinical trials. *Lancet Oncol*. 2009; 10(9): 865–871, doi: [10.1016/S1470-2045\(09\)70200-1](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(09)70200-1), indexed in Pubmed: 19695956.
20. Rabin R, de Charro F. EQ-5D: a measure of health status from the EuroQol Group. *Ann Med*. 2001; 33(5): 337–343, doi: [10.3109/07853890109002087](https://doi.org/10.3109/07853890109002087), indexed in Pubmed: 11491192.
21. Ellis LM, Bernstein DS, Voest EE, et al. American Society of Clinical Oncology perspective: Raising the bar for clinical trials by defining clinically meaningful outcomes. *J Clin Oncol*. 2014; 32(12): 1277–1280, doi: [10.1200/JCO.2013.53.8009](https://doi.org/10.1200/JCO.2013.53.8009), indexed in Pubmed: 24638016.
22. Cheng S, McDonald EJ, Cheung MC, et al. Do the American Society of Clinical Oncology Value Framework and the European Society of Medical Oncology Magnitude of Clinical Benefit Scale Measure the Same Construct of Clinical Benefit? *J Clin Oncol*. 2017; 35(24): 2764–2771, doi: [10.1200/JCO.2016.71.6894](https://doi.org/10.1200/JCO.2016.71.6894), indexed in Pubmed: 28574778.
23. Ahlgren J. Chemotherapy for pancreatic carcinoma. *Cancer*. 1996; 78(3): 654–663, doi: [10.1002/\(sici\)1097-0142\(19960801\)78:3<654::aid-cnrcr46>3.0.co;2-v](https://doi.org/10.1002/(sici)1097-0142(19960801)78:3<654::aid-cnrcr46>3.0.co;2-v).
24. Pasetto LM, Jirillo A, Stefani M, et al. Old and new drugs in systemic therapy of pancreatic cancer. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2004; 49(2): 135–151, doi: [10.1016/S1040-8428\(03\)00170-7](https://doi.org/10.1016/S1040-8428(03)00170-7), indexed in Pubmed: 15012974.
25. Burris HA. Recent updates on the role of chemotherapy in pancreatic cancer. *Semin Oncol*. 2005; 32(4 Suppl 6): S1–S3, doi: [10.1053/j.seminoncol.2005.06.022](https://doi.org/10.1053/j.seminoncol.2005.06.022), indexed in Pubmed: 16143160.
26. Conroy T, Desseigne F, Ychou M, et al. Groupe Tumeurs Digestives of Unicancer, PRODIGE Intergroup. FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. *N Engl J Med*. 2011; 364(19): 1817–1825, doi: [10.1056/NEJMoa1011923](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1011923), indexed in Pubmed: 21561347.
27. Von Hoff DD, Ervin T, Arena FP, et al. Increased survival in pancreatic cancer with nab-paclitaxel plus gemcitabine. *N Engl J Med*. 2013; 369(18): 1691–1703, doi: [10.1056/NEJMoa1304369](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1304369), indexed in Pubmed: 24131140.
28. Moore MJ, Hamm J, Dancy J, et al. National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. Comparison of gemcitabine versus the matrix metalloproteinase inhibitor BAY 12-9566 in patients with advanced or metastatic adenocarcinoma of the pancreas: a phase III trial of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J Clin Oncol*. 2003; 21(17): 3296–3302, doi: [10.1200/JCO.2003.02.098](https://doi.org/10.1200/JCO.2003.02.098), indexed in Pubmed: 12947065.
29. Bramhall SR, Schulz J, Nemunaitis J, et al. A double-blind placebo-controlled, randomised study comparing gemcitabine and marimastat with gemcitabine and placebo as first line therapy in patients with advanced pancreatic cancer. *Br J Cancer*. 2002; 87(2): 161–167, doi: [10.1038/sj.bjc.6600446](https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6600446), indexed in Pubmed: 12107836.