

Skuteczność radykalnej radioterapii i zdarzenia niepożądane u pacjentów w wieku 90 lat i starszych

Osamu Tanaka¹ (ABCDEF), Eiichi Tomita² (ABE), Toshiyuki Sawa³ (BD), Yoichi Nishigaki² (BD), Hisao Komeda⁴ (BD), Kazufumi Yoneda⁵ (ABE), Takeshi Takahashi⁶ (CD), Tomohiro Kato² (BD), Takayoshi Iida¹ (AF)

¹ Department of Radiation Oncology, ² Gastroenterology, ³ Respiratory Medicine and Oncology,

⁴ Urology, ⁵ Dermatology, ⁶ Hematology

Gifu Municipal Hospital

WKŁAD AUTORÓW: (A) Projekt badania · (B) Zbieranie Danych · (C) Analiza Statystyczna · (D) Interpretacja Danych · (E) Przygotowanie Rękopisu · (F) Gromadzenie Piśmiennictwa · (G) Gromadzenie Funduszy

STRESZCZENIE

Cel: W ostatnich latach pojawiły się doniesienia o porównywalności kontroli choroby, skuteczności leczenia i zdarzeń niepożądanych u osób w podeszłym wieku i u młodszych pacjentów dorosłych. Celem pracy była ocena skuteczności radykalnej radioterapii u osób w wieku 90 lat lub starszych.

Materiał i metody: Radykalną radioterapię z zamiarem wyleczenia zastosowano u 25 chorych. Dawkę całkowitą 60 Gy (30 frakcji) podano 20 osobom z grupy 25 pacjentów. W pozostałych przypadkach zastosowano: dawkę 30 Gy w 5 frakcjach u jednego chorego z nowotworem skóry, pozaczaskową radioterapię stereotaktyczną w 4 frakcjach do dawki całkowitej 52 Gy i w 20 frakcjach do dawki 48 Gy u dwóch pacjentów z rakiem płuc, dawkę 40 Gy w 20 frakcjach u jednego chorego ze szpiczakiem mnogim oraz 39 Gy w 13 frakcjach u jednego pacjenta z rakiem trzustki. W celu oceny odpowiedzi na leczenie zastosowano kryteria RECIST, a zdarzenia niepożądane oceniono na podstawie kryteriów CTCAE.

Wyniki: Wszyscy badani (25 osób) ukończyli leczenie. Średni wiek chorych wynosił 93,1 lat. W badanej grupie było więcej kobiet niż mężczyzn. Całkowitą + częściową odpowiedź na radioterapię prowadzoną z zamiarem wyleczenia obserwowano w 24 przypadkach.

Wnioski: Wskaźnik odpowiedzi na leczenie wśród pacjentów w wieku lat 90 i starszych był wysoki, szczególnie wśród chorych z nowotworem skóry. Nie obserwowano zdarzeń niepożądanych w stopniu wyższym niż 2.

Słowa kluczowe: pacjenci w podeszłym wieku, radykalna radioterapia, nowotwór skóry, nowotwór

Adres do korespondencji: Osamu Tanaka M.D.
Gifu Municipal Hospital, 7-1 Kashima-cho, Gifu city Gifu,
500-8513, Japan
Phone: +81-58-251-1101; Fax: +81-58-252-1335
E-mail: c.bluered@gmail.com

Liczba słów: 1396 Tabele: 1 Ryciny: 0 Piśmiennictwo: 13

Received: 25.01.2017
Accepted: 17.02.2017
Published: 31.03.2017

WSTĘP

Osoby w wieku 90 lat i starsze stanowią około 1,2% populacji Japonii. Ponadto częstość występowania chorób nowotworowych u osób w tej grupie wiekowej wzrasta. Na przestrzeni lat leczenie pacjentów onkologicznych udoskonalono wprowadzając, między innymi, zabiegi z asystą robota, nowe terapie celowane molekularnie, radioterapię z zastosowaniem modulacji intensywności dawki (intensity-modulated radiotherapy, IMRT), radioterapię stereotaktyczną (stereotactic body radiotherapy, SBRT), a także promieniowanie cząsteczkowe i terapię protonową w leczeniu nowotworów opornych.

Radioterapię często stosuje się u pacjentów starszych, ale zwykle w celach paliatywnych. W ostatnich latach pojawiły się doniesienia o porównywalności kontroli choroby, skuteczności leczenia i zdarzeń niepożądanych u osób w podeszłym wieku i u młodszych pacjentów dorosłych. Jednak większość autorów bardziej skupia się na korzyściach napromieniania w terapii paliatywnej [1–5]. Celem pracy była ocena skuteczności radykalnej radioterapii zastosowanej u chorych w wieku 90 lat lub starszych.

MATERIAŁ I METODY

Radykalną radioterapię z zamiarem wyleczenia zastosowano u 25 pacjentów naszego szpitala w okresie 2009–2014. Z badania wyłączono chorych, u których stosowano radioterapię paliatywną. Dawki promieniowania w celu leczenia radykalnego określono na podstawie wytycznych dotyczących planowania radioterapii [6]. Dawkę całkowitą 60 Gy (30 frakcji) podano 20 osobom z grupy 25 pacjentów. W pozostałych przypadkach zastosowano: dawkę 30 Gy w 5 frakcjach u jednego chorego z nowotworem skóry, SBRT w 4 frakcjach do dawki całkowitej 52 Gy i w 20 frakcjach do dawki 48 Gy u dwóch pacjentów z rakiem płuc, dawkę 40 Gy

Tab. 1. Charakterystyka grupy badanej, metod leczenia oraz wyniku radioterapii

Nr	Lokalizacja	Typ hist.-pat.	Dawka	Płeć	Wiek	PS	Stadium	RT	Odpowiedź	LCT	Wznowa	OS	Terapia	AE
1	Skóra	SCC	2Gy x 30	K	91	2	2	Elektronowa	CR	8		żyje	brak	1
2	Skóra	SCC	2Gy x 30	M	91	2	2	Elektronowa	CR	15		nieznane	brak	1
3	Skóra	BCC	2Gy x 30	K	91	3	2	Elektronowa	CR	18		nieznane	brak	2
4	Skóra	SCC	6Gy x 5	K	102	2	1	Elektronowa	CR	14		żyje	brak	2
5	Skóra	SCC	2Gy x 30	K	97	1	1	Elektronowa	CR	4		18	pooperacyjna	1
6	Skóra	SCC	2Gy x 30	K	97	1	2	Elektronowa	CR	26		nieznane	brak	1
7	Skóra	BCC	2Gy x 30	K	91	3	2	Elektronowa	CR	14		żyje	brak	2
8	Skóra	SCC	2Gy x 30	K	98	1	3	Elektronowa	CR	6		żyje	brak	1
9	Skóra	SCC	2Gy x 30	K	94	2	2	Elektronowa	CR	12		nieznane	brak	1
10	Skóra	SCC	2Gy x 30	K	94	3	3	Elektronowa	CR	30		żyje	brak	2
11	Skóra	SCC	2Gy x 30	K	95	2	3	Elektronowa	PR	18	Miejscowa	nieznane	brak	1
12	Skóra	SCC	2Gy x 30	K	93	2	3	Elektronowa	PR	16	Miejscowa	nieznane	brak	1
13	Pluco	Gruzołakorak	2Gy x 30	K	91	3	2	Fotonowa	PR	36	Miejscowa	żyje	CCRT	1
14	Pluco	Gruzołakorak	2Gy x 30	M	95	2	2	Fotonowa	CR	12		żyje	CCRT	1
15	Pluco	Gruzołakorak	13Gy x 4	K	91	2	2	SBRT	CR	36		żyje	brak	2
16	Pluco	SCC	12Gy x 4	K	95	3	2	SBRT	CR	15		nieznane	brak	2
17	Przełyk	SCC	2Gy x 30	K	97	1	3	Fotonowa	PR	12	Miejscowa	18	brak	2
18	Moczowód	UCC	2Gy x 30	M	91	2	1	Fotonowa	CR	16		nieznane	pooperacyjna	1
19	Język	SCC	2Gy x 30	K	91	1	1	Fotonowa	PR	14	Miejscowa	17	brak	2
20	Nerka	RCC	2Gy x 30	K	92	0	2	Fotonowa	PR	6	Miejscowa	10	brak	1
21	Wątroba	HCC	2Gy x 30	K	90	2	1	Fotonowa	PR	8	Miejscowa	nieznane	TACE	1
22	Pochwa	SCC	2Gy x 30	K	90	3	1	Fotonowa	PR	4		8	brak	2
23	Kość	Szpiczak	2Gy x 30	M	91	3	2	Fotonowa	CR	18		żyje	brak	0
24	Kość	Szpiczak	2Gy x 20	M	91	2	2	Fotonowa	CR	13		żyje	brak	0
25	Trzustka	Gruzołakorak	3Gy x 13	M	93	2	2	Fotonowa	SD	2	Miejscowa	4	brak	1

SCC: rak płaskonabłonkowy; BCC: rak podstawonabłonkowy; UCC: rak podstawonabłonkowy (urethral cell carcinoma); RCC: rak nerki; HCC: rak wątrobowokomórkowy; PS: stan sprawności (performance status); RT: radioterapia; SBRT: radioterapia stereotaktyczna; LCT: czas kontroli miejscowej (w miesiącach); OS: przeżycie całkowite (overall survival); Terapia: dodatkowa terapia; AE: zdarzenia niepożądane (adverse events); CR: odpowiedź całkowita; PR: odpowiedź częściowa; SD: stabilizacja choroby; CCRT: jednoczasowa radiochemioterapia (concurrent chemoradiotherapy); TACE: przężętnicza chemoembolizacja (transarterial chemoembolization)

w 20 frakcjach u jednego chorego ze szpiczakiem mnogim oraz 39 Gy w 13 frakcjach u jednego pacjenta z rakiem trzustki.

Oceniono następujące zmienne: nawrotowość, przeżycie całkowite, zastosowanie dodatkowego leczenia, zdarzenia niepożądane, czas kontroli miejscowej zmiany pierwotnej (w miesiącach), typ histopatologiczny nowotworu, płeć, wiek, stan sprawności, stadium choroby oraz metodę napromieniania (elektronowa lub protonowa). W ocenie nie uwzględniono czasu obserwacji, stopnia kontroli miejscowej oraz odsetka przeżyć, ponieważ w dziewięciu przypadkach (na 25 chorych) niemożliwa była obserwacja aż do śmierci chorego.

Obszar napromieniania określano na podstawie wytycznych dotyczących planowania radioterapii [6]. W celu oceny odpowiedzi na leczenie zastosowano kryteria RECIST (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors). Odpowiedź całkowitą (complete response, CR) definiowano jako ustąpienie wszelkich zmian chorobowych. Odpowiedź częściową (partial response, PR) rozumiano jako zmniejszenie sumy największych wymiarów zmian o co najmniej 30% w porównaniu z wartościami wyjściowymi. Stabilizację choroby (stable disease, SD) określano na podstawie najmniejszej sumy wymiarów zmian i definiowano jako redukcję zmian niewystarczającą do zakwalifikowania jako PR lub powiększenie zmian niespełniające kryteriów progresji choroby (progressive disease, PD). Z kolei PD rozumiano jako powiększenie najmniejszej sumy wymiarów zmian o co najmniej 20% lub pojawienie się co najmniej jednej nowej zmiany.

Reakcje niepożądane oceniano na podstawie Powszechnych Kryteriów Terminologicznych dla Zdarzeń Niepożądanych (Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE), wersja 4.0. Nie przeprowadzono szczególnej analizy statystycznej ze względu na ograniczoną liczbę chorych.

WYNIKI

Tabela 1. przedstawia ogólną charakterystykę badanej populacji. Wszyscy chorzy (25 osób) ukończyli leczenie. Mediana czasu obserwacji wynosiła 13,6 miesięcy (zakres 2–36). Pacjenci mieli średnio 93,1 lat (w przedziale 90–102). W badanej grupie było więcej kobiet niż mężczyzn. Średnia ocena sprawności pacjentów wynosiła 2 (zakres 1–3).

W grupie badanej dominowali chorzy z nowotworem skóry (12/25). W okresie obserwa-

cji nie odnotowano zgonów w tej grupie nawet w przypadku osób z PR, u których zmiany nowotworowe powiększyły się. U pozostałych 13 pacjentów rozpoznano różne nowotwory. Odpowiedzi na radioterapię nie zaobserwowano tylko u jednego chorego z rakiem trzustki (SD). Ogólny wskaźnik przeżycia nie został oszacowany ze względu na krótki okres obserwacji.

OMÓWIENIE

Niniejsze badanie wykazało, że radykalną radioterapię można stosować u osób w podeszłym wieku, a wyniki te są zgodnie z dostępną literaturą i naszymi wcześniejszymi obserwacjami [1–5]. Minusem badania jest jego retrospektywny charakter i prawdopodobnie dlatego niedostępne są dane dotyczące czasu przeżycia wielu ocenianych pacjentów. Badana grupa jest wysocce heterogenna pod kątem rozpoznanych nowotworów i zastosowanego leczenia. Nie przeprowadzono analizy statystycznej ani porównawczej z młodszymi pacjentami dorosłymi, która mogłaby potwierdzić podobieństwo wyników leczenia w tych dwóch grupach wiekowych. Dlatego też wnioski z badania ujęto jedynie w formie opisu jego wyników. Większość ocenianych przez nas pacjentów poddano napromienianiu z powodu nowotworu skóry, prawdopodobnie ze względów estetycznych; w 11 na 12 przypadków napromieniano obszar głowy i szyi. U jednego chorego, który otrzymał dawkę całkowitą 30 Gy w 5 frakcjach, napromieniano obszar palca u ręki. Wielkość zmian wahała się od 1×1 cm to 5×7 cm. Wyłączając dwa przypadki raka podstawnokomórkowego (basal cell carcinoma, BCC) głównym typem histopatologicznym był rak płaskonabłonkowy (squamous cell carcinoma, SCC). CR uzyskano w 10 na 12 przypadków, a w pozostałych dwóch – PR. Czas kontroli miejscowej w grupie CR + PR wahał się od 4–30 miesięcy. W okresie obserwacji nie odnotowano zgonów nawet w przypadku osób z PR, u których zmiany nowotworowe powiększyły się.

Ze względu na powierzchowne umiejscowienie zmian nowotworu skóry można z łatwością leczyć za pomocą wiązki elektronowej. Odnotowano niewiele zdarzeń niepożądanych oraz obserwowano działanie na hemostazę. Warto zaznaczyć, że obraz histopatologiczny nowotworów skóry różni się w zależności od rasy. W badanej populacji japońskiej rzadko obserwowano czerniaka, ale SCC oraz w drugiej kolejności BCC występowały częściej. W przypadku tych dwóch nowotworów radio-

terapia niesie ryzyko niewielu zdarzeń niepożądanych.

Nquyen i wsp. w badaniu retrospektywnym ocenili 15 chorych leczonych z użyciem radioterapii jako metody samodzielnej (11 osób) lub pooperacyjnej (4 osoby) z powodu raka płaskonabłonkowego (9 osób) i podstawnokomórkowego (6 osób) obszaru głowy. Nie obserwowano wznowy lokoregionalnej u żadnego z chorych [7]. W związku z powyższym w przypadku nowotworów skóry radykalne napromienianie można uznać za terapię małoinwazyjną, zachowującą wygląd skóry, co ma wpływ na jakość życia.

Wyniki napromieniania pacjentów z rakiem płuc uzyskane w naszym badaniu są zbliżone do wyników prezentowanych przez Paul i wsp. oraz Hayashi i wsp. [8,9]. Warto zaznaczyć, iż autorzy ci również uznali SBRT za metodę bezpieczną u pacjentów w podeszłym wieku.

W przypadku jednego chorego z rakiem języka i przerzutami do węzłów chłonnych szyi uzyskano PR na okres 14 miesięcy (Przypadek 19.). Skuteczność radykalnego napromieniania zmian w obszarze głowy i szyi zgłasza wielu autorów [10,11]. Dlatego też radykalna radioterapia z zamiarem wyleczenia jest postępowaniem koniecznym w przypadku zaawansowanych nowotworów w tej lokalizacji. W jednym przypadku raka wątrobowokomórkowego naciekającego układ wrotny (Przypadek 21.) udało się zmniejszyć wielkość zmiany i uzyskać prawie całkowitą odpowiedź dzięki zastosowaniu dawki 60 Gy z następową chemoembolizacją przez tętniczą, co zapewniło osiem miesięcy PR i kontrolę choroby. Co więcej wzrost guza zahamowano bez zmian czynności wątroby na okres ośmiu miesięcy.

Na podstawie doświadczenia własnego wskazującego dobrą odpowiedź na napromienianie szpiczaka mnogiego, w przypadku którego obszar leczenia jest niewielki, zalecamy podanie wyłącznie małych, choć wystarczających w leczeniu radykalnym, dawek promieniowania. CR uzyskano u dwóch chorych (Przypadek 23. i 24.).

W przypadku raka przełyku, dzięki radykalnej radioterapii z zamiarem wyleczenia, ale bez profilaktycznego napromieniania węzłów chłonnych, uzyskano odpowiedź na leczenie i odnotowano minimalne reakcje niepożądane. Obserwacje te są zgodne z wynikami wcześniejszego badania [12].

U pacjenta z rakiem trzustki obserwowano miejscową progresję choroby. Ze względu na ograniczenia dawek promieniowania dostarczanych do sąsiadujących narządów, np. dwunastnicy, radioterapia zmian w trzustce często wiąże się z napromienianiem wyłącznie obszaru pierwotnego guza, a co za tym idzie, najlepszym możliwym wynikiem była w tym przypadku SD, nawet przy podaniu dawki z zamiarem wyleczenia [13]. W tego typu przypadkach zastosowanie IMRT lub terapii protonowej mogłoby dać odmienne wyniki. U naszego pacjenta leczenie realizowano z użyciem wiązki elektronowej lub za pomocą trójwymiarowej fotonowej radioterapii konformalnej bez IMRT.

W przypadku nowotworów w innych lokalizacjach u większości chorych PR uzyskano podając dawkę 60 Gy, a reakcje niepożądane nie różniły się w porównaniu z tymi obserwowanymi u młodszych pacjentów dorosłych. Naszym zdaniem w populacji chorych w podeszłym wieku (starszych niż 90 lat), nawet tych z niskim stopniem sprawności przed rozpoczęciem leczenia, radioterapię można stosować w sposób bezpieczny w dawkach zbliżonych do tych podawanych młodszym pacjentom dorosłym, jeśli nie występują schorzenia, takie jak upośledzona czynność płuc i marskość wątroby. W naszym retrospektywnym badaniu nie obserwowano zdarzeń niepożądanych ze stopniem wyższym niż 3.

Leczenie w trybie ambulatoryjnym starszych pacjentów onkologicznych może być kłopotliwe, szczególnie, w przypadku osób samotnych. W związku z tym konieczny staje się pobyt w szpitalu. Jednak podanie dawki 60 Gy w 30 frakcjach może przedłużyć hospitalizację. Zastosowanie radioterapii hipofrakcjonowanej może skrócić czas pobytu w szpitalu i zredukować ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych. Podejmując takie próby ważna jest także obserwacja efektów leczenia przy jednoczesnym podjęciu próby nawiązania współpracy z lekarzem rodzinnym.

WNIOSKI

Podsumowując, radioterapia z zamiarem wyleczenia zastosowana w grupie 25 pacjentów onkologicznych w wieku 90 lat lub starszych pozwoliła uzyskać CR + PR w 24 przypadkach, szczególnie u chorych na nowotwór skóry. Nie obserwowano zdarzeń niepożądanych w stopniu wyższym niż 2.

- | | |
|--|---|
| <ol style="list-style-type: none"> 1. Zachariah B, Balducci L, Venkattaramanabalaji GV, et al. Radiotherapy for cancer patients aged 80 and older: a study of effectiveness and side effects. <i>Int J Radiat Oncol Biol Phys.</i> 1997;39:1125-1129. 2. Mitsuhashi N, Hayakawa K, Yamakawa M, et al. Cancer in patients aged 90 years or older: radiation therapy. <i>Radiology.</i> 1999;211:829-833. 3. Oguchi M, Ikeda H, Watanabe T, et al. Experiences of 23 patients > or = 90 years of age treated with radiation therapy. <i>Int J Radiat Oncol Biol Phys.</i> 1998;41:407-413. 4. Pignon T, Horiot JC, Bolla M, et al. Age is not a limiting factor for radical radiotherapy in pelvic malignancies. <i>Radiother Oncol.</i> 1997;42:107-120. 5. Khor RC, Bressel M, Tedesco J, et al. Tolerability and outcomes of curative radiotherapy in patients aged 85 or more years. <i>Med J Aust.</i> 2015;202:153-155. 6. Radiotherapy planning guideline. The Japanese Society for Therapeutic Radiology and Oncology, (2008 or 2012 version). Kanahara Publish company, 2-31-14 Yushima Bunkyo Tokyo Japan, ISBN978-4-307-07092-8 C3047). 7. Nguyen NP, Ries T, Vock J, et al. Effectiveness of radiotherapy for elderly patients with non-melanoma skin cancer of the head. <i>Geriatr Gerontol Int.</i> 2015;15:601-605 | <ol style="list-style-type: none"> 8. Amini A, Jones BL, McDermott JD, et al. Survival outcomes with concurrent chemoradiation for elderly patients with locally advanced head and neck cancer according to the National Cancer Data Base. <i>Cancer.</i> 2016;122:1533-1543. 9. Paul S, Lee PC, Mao J, Isaacs AJ, Sedrakyan A. Long term survival with stereotactic ablative radiotherapy (SABR) versus thoracoscopic sublobar lung resection in elderly people: national population based study with propensity matched comparative analysis. <i>BMJ.</i> 2016;354:i3570. 10. Hayashi S, Tanaka H, Kajiura Y, Ohno Y, Hoshi H. Stereotactic body radiotherapy for very elderly patients (age, greater than or equal to 85 years) with stage I non-small cell lung cancer. <i>Radiat Oncol.</i> 2014;9:138. 11. David T M, Harvey J, et al. Outcomes and Tolerability of Chemoradiation Therapy for Pancreatic Cancer Patients Aged 75 Years or Older. <i>Int J Radiat Oncol Biol Phys.</i>2009;77:1171-1177. 12. Kawashima M, Kagami Y, Toita T, et al. Prospective trial of radiotherapy for patients 80 years of age or older with squamous cell carcinoma of the thoracic esophagus. <i>Int J of Radiat Oncol Biol Phys,</i> 2005;64:1112-1121. 13. Yamazaki H, Inoue T, Yoshida K, et al. Influence of age on the results of brachytherapy for early tongue cancer. <i>Int J Radiat Oncol Biol Phys,</i> 2001;499:931-936 |
|--|---|