

Analiza wpływu radioterapii śródoperacyjnej przy użyciu akceleratora liniowego na częstość powikłań pooperacyjnych u chorych z nieresekcyjnym rakiem trzustki

Tadeusz Popiela¹, Piotr Richter¹, Marek Sierżęga¹, Teresa Kowalska²,
Czesław Osuch¹, Joanna Pszon², Janusz Legutko¹, Jan Kulig¹

Wstęp. Radioterapia śródoperacyjna przy użyciu wiązki elektronów (IOERT) może przyczynić się do poprawy wyników leczenia chorych na raka trzustki. Ze względu na możliwość uszkodzenia sąsiadujących z guzem tkanek, kluczowym elementem jest ocena bezpieczeństwa proponowanego modelu postępowania.

Cel pracy. Celem pracy była analiza bezpieczeństwa radioterapii śródoperacyjnej w grupie chorych z miejscowo zaawansowanym rakiem trzustki.

Metodyka. Dokonano analizy przebiegu pooperacyjnego w grupie 97 chorych z miejscowo zaawansowanym, nieresekcyjnym rakiem trzustki, w tym 36 osób poddanych IOERT. Czynniki ryzyka powikłań oszacowano przy pomocy analizy jedno- i wieloczynnikowej.

Wyniki. IOERT prowadził do znamiennego wydłużenia czasu trwania zabiegu operacyjnego z 165 ± 47 do 222 ± 55 minut ($p=0,001$) oraz wzrostu odsetka chorych wymagających przetoczenia krwi (z 7% do 19%; $p=0,053$). Powikłania pooperacyjne stwierdzono u 8 z 36 (22%) osób w grupie IOERT i 21 z 61 (34%) chorych bez napromieniania ($p=0,204$), a odsetek zgonów pooperacyjnych odpowiednio 3% i 8%. Zarówno częstość powikłań chirurgicznych (IOERT 11%, bez IOERT 20%; $p=0,272$), jak i powikłań ogólnych (IOERT 14%, bez IOERT 20%; $p=0,469$) była porównywalna między ocenianymi grupami. Wieloczynnikowa analiza potencjalnych czynników wpływających na przebieg pooperacyjny wykazała, że jedynymi niezależnymi czynnikami ryzyka powikłań był przedoperacyjny endoskopowy drenaż dróg żółciowych (iloraz szans 2,93; 95% CI 1,02-8,41) i wykonanie zespolenia omijającego w czasie zabiegu operacyjnego (iloraz szans 3,84; 95% CI 1,24-11,97).

Wnioski. IOERT nie zwiększa w istotnym stopniu ryzyka powikłań po zabiegach operacyjnych u chorych z miejscowo nieresekcyjnym rakiem trzustki.

The effects of intraoperative electron-beam radiotherapy on the incidence of postoperative complications in patients with unresectable pancreatic cancer

Introduction. Intraoperative electron-beam radiotherapy (IOERT) may improve treatment results in patients with pancreatic cancer. However, due to the potential risk of damage to the tumor surrounding tissues, the key-element of the proposed treatment regimen is its safety evaluation.

Aim. The aim of the study was to evaluate the safety of IOERT in patients with locally advanced, unresectable pancreatic cancer.

Methods. The analysis of postoperative outcomes in 97 patients with locally advanced, unresectable pancreatic cancer, including 36 patients undergoing IOERT, was performed. Potential risk factors for postoperative morbidity were evaluated with univariate and multivariate analyses.

Results. The IOERT significantly prolonged duration of surgery from 165 ± 47 to 222 ± 55 minutes ($P=0.001$) and increased the percentage of patients requiring blood transfusions (from 7% to 19%; $P=0.053$). Postoperative complications

¹ I Katedra Chirurgii Ogólnej i Klinika Chirurgii Gastroenterologicznej

Collegium Medicum UJ w Krakowie

² Klinika Nowotworów Jamy Brzuszej

Centrum Onkologii - Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie

Oddział w Krakowie

were found in 8 of 36 (22%) patients subjected to IOERT and 21 of 61 (34%) undergoing surgery without radiotherapy ($P=0.204$). Mortality rates were 3% and 8%, respectively. The incidence of surgical (IOERT 11%, no IOERT 20%; $P=0.272$) and general (IOERT 14%, no IOERT 20%; $P=0.469$) complications was similar in both groups. The multivariate analysis of potential variables influencing early postoperative outcome identified preoperative endoscopic biliary drainage (Odds Ratio 2.93; 95% CI 1.02-8.41) and enteric or biliary bypass procedure (Odds Ratio 3.84; 95% CI 1.24-11.97) as the only independent risk factors for complications.

Conclusions. IOERT does not increase significantly the risk of postoperative complications in patients with locally advanced, unresectable pancreatic cancer.

Słowa kluczowe: rak trzustki, leczenie skojarzone, chemioterapia, radioterapia

Key words: pancreatic cancer, combined therapy, chemotherapy, radiotherapy

Wstęp

W ciągu ostatnich 20 lat dokonał się znaczny postęp w chirurgii raka trzustki, który jednak w głównej mierze dotyczył zmniejszenia częstości powikłań i śmiertelności pooperacyjnej; w dużo mniejszym zakresie uległy poprawie odległe wyniki leczenia chorych [1-3]. Interwencja chirurgiczna pozostaje podstawowym elementem leczenia tylko u około 20-30% chorych, u których możliwe jest usunięcie guza. W przypadku nowotworów nieresekcyjnych, zabiegi chirurgiczne stanowią natomiast tylko jeden z elementów leczenia objawowego i coraz częściej zastępowane są przez zabiegi endoskopowe [4-6]. Rosnącą rolę odgrywa także leczenie skojarzone, w którym, obok zabiegów chirurgicznych i/lub endoskopowych, stosuje się chemioterapię lub chemo-radioterapię, mające na celu łagodzenie objawów i przedłużenie życia chorych.

Od samego początku koncepcji skojarzonego leczenia nowotworów, w tym także raka trzustki, integralnym elementem takiego postępowania była radioterapia [7, 8]. Niezależnie jednak od rodzaju proponowanych schematów terapeutycznych (neoadiuwantowe, adiuwantowe, paliatywne), liczne rozbieżności między badaniami nie pozwalają jednoznacznie określić rzeczywistych korzyści związanych z radioterapią [9-11]. Jedną z prób poprawy dotychczasowych wyników leczenia było wprowadzenie radioterapii śródoperacyjnej przy użyciu wiązki elektronów (*IntraOperative Electron RadioTherapy* – IOERT) [12-13]. Metoda ta ze względu na ograniczoną dostępność wysokospecjalistycznych urządzeń znajduje zastosowanie jednak u niewielkiej liczby chorych, a publikowane badania dotyczące IOERT w większości mają charakter retrospektywny, utrudniając właściwą ocenę wyników [14]. Biorąc pod uwagę brak jednoznacznych korzyści napromieniania śródoperacyjnego, kluczowym elementem, decydującym o możliwości stosowania go w praktyce klinicznej, jest analiza bezpieczeństwa.

Ze względu na brak w dotychczasowym piśmiennictwie polskim odniesień dotyczących IOERT u chorych na raka trzustki, celem niniejszej pracy było przedstawienie analizy bezpieczeństwa radioterapii śródoperacyjnej w grupie chorych z miejscowo zaawansowanym nowotworem.

Metodyka

W 2004 roku w I Katedrze Chirurgii Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego rozpoczęto badanie kliniczne, którego celem była ocena możliwości zastosowania IOERT jako jednego z elementów schematu skojarzonego leczenia chorych z nieresekcyjnym, miejscowo zaawansowanym rakiem trzustki. Głównym kryterium oceny w pierwszym etapie był wpływ radioterapii na chorobowość pooperacyjną. Projekt badania zatwierdzony został przez Komisję Bioetyczną Uniwersytetu Jagiellońskiego, a wszyscy chorzy wyrazili pisemną zgodę przed kwalifikacją do proponowanego leczenia.

Do badania prowadzonego metodą otwartej próby bez randomizacji kwalifikowano kolejnych chorych, poddanych planowym zabiegom operacyjnym z powodu zweryfikowanego histopatologicznie raka części zewnątrzwydzielniczej trzustki. Kryteria wykluczające obejmowały brak zgody na proponowaną radioterapię, obecność przerzutów odległych, poniżej 70 punktów według skali sprawności Karnofsky'ego, oraz ogólny stan chorego lub wyniki badań laboratoryjnych, wykluczające stosowanie radiochemioterapii. W trakcie zabiegu operacyjnego miejscowe zawiązanie nowotworu, uniemożliwiającej resekcję guza, potwierdzano w badaniu makroskopowym oraz śródoperacyjnym badaniu ultrasonograficznym (*IntraOperative UltraSound* – IOUS). Radioterapię śródoperacyjną prowadzono przy pomocy liniowego akceleratora elektronów Mobetron (IntraOp, Sunnysvale, California). Wielkość kolimatora oraz parametry IOERT określano przy użyciu pomiarów wielkości guza, dokonanych w czasie IOUS. U chorych z guzami zlokalizowanymi w zakresie trzonu i ogona trzustki zabieg ograniczono zwykle do laparotomii zwiadowczej, a w wybranych przypadkach wykonywano zespolenia żołądkowo-jelitowe. W przypadku nowotworów głowy trzustki wykonywano najczęściej zespolenie żołądkowo-jelitowe oraz przewodowo-jelitowe lub przewodowo-dwunastnicze, o ile chorego wcześniej nie poddano endoskopowemu protezowaniu dróg żółciowych. Przed zakończeniem zabiegu u wszystkich chorych pozostawiono drenaż jamy brzusznej, utrzymywany w okresie pooperacyjnym do czasu zmniejszenia się wydzielania do około 100 ml/d. Przed usunięciem drenu rutynowo wykonywano USG jamy brzusznej w celu wykluczenia obecności zbiorników płynowych. W okresie okołoperacyjnym u wszystkich chorych stosowano rutynowo profilaktykę antybiotykową (głównie cefalosporyny pierwszej i drugiej generacji) oraz profilaktykę przeciwzakrzepową w postaci heparyn drobnocząsteczkowych.

W pierwszym etapie badania, głównym kryterium oceny była częstość i rodzaj występowania powikłań w okresie pooperacyjnym. Przetokę trzustkową zdefiniowano jako obecność w drenach treści z aktywnością amylazy trzykrotnie przekraczającej aktywność enzymu we krwi, poczynając od 3. dnia po zabiegu [15]. Przedłużone zaleganie żołądkowe zdefiniowano jako brak możliwości pełnego doustnego odżywiania chorego przez okres dłuższy niż tydzień od zabiegu operacyjnego [16]. Obecność zbiorników płynowych oceniano na podstawie USG wykonywanego u wszystkich chorych w okresie pooperacyjnym. Ropień wewnątrzbrzuszny rozpoznawano w oparciu o wynik

bakteriologicznego badania treści ze zbiorników płynowych, pobranej w czasie drenażu przezskórno pod kontrolą USG lub w czasie reoperacji. Pozostałe powikłania oceniano zgodnie z powszechnie przyjętymi kryteriami [17]. Wszystkie przypadki zgonów w okresie 30 dni od zabiegu lub w czasie hospitalizacji związanej z zabiegiem przyjęto jako śmiertelność pooperacyjną. Dane dotyczące parametrów kliniczno-epidemiologicznych, zastosowanego leczenia oraz przebiegu pooperacyjnego gromadzono przy pomocy opracowanej na potrzeby badania elektronicznej bazy danych.

Wyniki dotyczące przebiegu pooperacyjnego osób poddanych IOERT porównano z grupą chorych z nieresekcyjnym, miejscowo zaawansowanym rakiem trzustki, u których wykonano jedynie zabiegi operacyjne. Różnice w częstości występowania poszczególnych powikłań oraz proporcji zmiennych jakościowych oceniano przy pomocy testu chi-kwadrat. Zmienne ilościowe porównywano przy pomocy testu U Manna i Whitneya. Potencjalne czynniki ryzyka powikłań pooperacyjnych oceniano najpierw za pomocą analizy jednoczynnikowej, a następnie wieloczynnikowej analizy regresji logistycznej. Wszystkie obliczenia wykonano przy użyciu programu SPSS v. 14 (SPSS Inc., Chicago, Illinois). Wartość $p=0,05$ przyjęto jako znamiennej statystycznie.

Wyniki

W okresie od stycznia 2004 r. do grudnia 2007 r. operowano 97 chorych z miejscowo zaawansowanym, nieresekcyjnym rakiem części zewnątrzwydzielniczej trzustki, przy czym u 36 chorych wykonano IOERT. Szczegółową charakterystykę grupy przedstawia Tabela I. Mediana

dawki radioterapii wynosiła 20 Gy (zakres 17–25 Gy), a mediana zastosowanej energii 12 eV (zakres 9–12 eV). Porównując parametry kliniczno-epidemiologiczne chorych poddanych IOERT i leczonych jedynie operacyjnie stwierdzono znamienne częstszą lokalizację zmian w obwodowej części trzustki u osób napromieniowanych (odpowiednio 53% i 25%; $p=0,004$), co prowadziło do różnic między rodzajem wykonywanych zabiegów operacyjnych. W grupie IOERT znamienne częściej stwierdzano występowanie cukrzycy (47% i 26%; $p=0,035$) i chorób układu oddechowego (19% i 3%; $p=0,008$) oraz niższą średnią wartość BMI ($23,2 \pm 2,2$ i $25,5 \pm 3,6$; $p=0,002$). Z uwagi na fakt, że stężenie albumin we krwi, liczba limfocytów, oraz liczba osób z BMI poniżej 18 były analogiczne w obu grupach, stan odżywienia chorych przyjęto za porównywalny. Czas trwania zabiegu operacyjnego z zastosowaniem IOERT był znamienne dłuższy niż w przypadku zabiegu klasycznego, odpowiednio 222 ± 55 i 165 ± 47 minut ($p=0,001$). Mediana czasu trwania drenażu jamy brzusznej nie różniła się znacząco i wynosiła 7 dni (95% CI 6–9 dni) u chorych poddanych IOERT i 6 dni (95% CI 5–8 dni) u pozostałych chorych. Natomiast różnice między odsetkiem osób wymagających przetoczenia krwi w okresie pooperacyjnym niemal osiągnęły poziom znamienności statystycznej, wskazując na większą częstość przetoczeń po IOERT (19% i 7%; $p=0,053$). Średni czas pobytu w szpitalu po zabiegu operacyjnym u chorych

Tab. I. Charakterystyka leczonych chorych

| | IOERT (n=36) | | Bez IOERT (n=61) | | p |
|-------------------------------------|-----------------|--------|---------------------|--------|--------|
| Płeć | | | | | 0,304* |
| M | 15 | (42%) | 32 | (52%) | |
| K | 21 | (58%) | 29 | (48%) | |
| Wiek, średnia (SD) | 60,5 | (15,4) | 61,6 | (11,3) | 0,554† |
| Choroby współistniejące: | | | | | |
| układ krążenia | 22 | (61%) | 34 | (56%) | 0,358* |
| cukrzyca | 17 | (47%) | 16 | (26%) | 0,035* |
| układ oddechowy | 7 | (19%) | 2 | (3%) | 0,008* |
| ERCP i drenaż | 15 | (42%) | 34 | (55%) | 0,180* |
| BMI | 23,2 | (2,2) | 25,5 | (3,6) | 0,002† |
| Albumina (g/l) | 40,6 | (4,3) | 41,2 | (5,1) | 0,376† |
| Limfocyty (liczba/mm ³) | 1920 | (873) | 1880 | (933) | 0,553† |
| Lokalizacja guza: | | | | | 0,004* |
| głowa | 17 | (47%) | 46 | (75%) | |
| trzon/ogon | 19 | (53%) | 15 | (25%) | |
| Rodzaj zabiegu: | | | | | 0,001* |
| laparotomia | 25 | (69%) | 9 | (18%) | |
| zespolecie żołądkowo-jelitowe | 8 | (22%) | 23 | (34%) | |
| zespolenie przewodowo-jelitowe | 1 | (3%) | 4 | (7%) | |
| dwa rodzaje zespożeń | 2 | (6%) | 25 | (41%) | |
| Czas trwania zabiegu, minuty (SD) | 222 | (55) | 165 | (47) | 0,001† |
| Liczba chorych z przetoczeniem krwi | 7 | (19%) | 4 | (7%) | 0,053* |

* test χ^2

† test U Manna i Whitneya

Tab. II. Powikłania pooperacyjne

| | IOERT (n=36) | Bez IEORT (n=61) | p* |
|-----------------------------------|-----------------|------------------------|-------|
| Powikłania chirurgiczne | 4 (11%) | 12 (20%) | 0,272 |
| Zakażenie rany | 2 (6%) | 7 (11%) | 0,331 |
| Przetoka trzustkowa | 0 (0%) | 1 (2%) | 0,511 |
| Przetoka jelitowa | 1 (3%) | 4 (6%) | 0,416 |
| Zbiornik płynu w jamie brzusznej | 3 (8%) | 4 (6%) | 0,744 |
| Ropień jamy brzusznej | 0 (0%) | 3 (5%) | 0,176 |
| Niedrożność mechaniczna | 0 (0%) | 1 (2%) | 0,511 |
| Krwawienie do jamy brzusznej | 1 (3%) | 1 (2%) | 0,703 |
| Powikłania ogólne | 5 (14%) | 12 (20%) | 0,469 |
| Zapalenie płuc | 3 (8%) | 7 (11%) | 0,623 |
| Niewydolność krążeniowo-oddechowa | 2 (6%) | 6 (10%) | 0,459 |
| Niewydolność wątroby | 0 (0%) | 1 (2%) | 0,511 |
| Niewydolność nerek | 1 (3%) | 4 (6%) | 0,416 |
| Posocznica | 2 (6%) | 1 (2%) | 0,281 |
| Nasilenie dolegliwości bólowych | 2 (6%) | 1 (2%) | 0,281 |
| Przedłużone opróżnianie żołądkowe | 1 (3%) | 4 (6%) | 0,416 |
| Zakrzepica żył kończyn dolnych | 1 (3%) | 0 (0%) | 0,190 |
| Powikłania ogółem | 8 (22%) | 21 (34%) | 0,204 |
| Zgon pooperacyjny | 1 (3%) | 5 (8%) | 0,284 |

* test χ^2

po IOERT i bez napromieniania wynosił odpowiednio $13 \pm 7,6$ dni i $17,8 \pm 10,5$ ($p=0,189$).

Powikłania pooperacyjne stwierdzono u 8 z 36 (22%) osób w grupie IOERT i 21 z 61 (34%) operowanych bez napromieniania ($p=0,204$). Zarówno częstość powikłań chirurgicznych (odpowiednio 11% i 20%; $p=0,272$), jak i powikłań ogólnych (odpowiednio 14% i 20%; $p=0,469$) była porównywalna między ocenianymi grupami (Tab. II). Nie stwierdzono także istotnych rozbieżności między częstością występowania indywidualnych powikłań. Relaparotomię wykonano u 1 chorego w grupie IOERT (nieszczelność zespolenia przewodowo-jelitowego) i 5 chorych po zabiegach klasycznych (wczesna niedrożność zrostowa – 2, ropień wewnątrztrzewnowy – 1, nieszczelność zespolenia przewodowo-jelitowego – 1, krwotok wewnątrztrzewnowy – 1). Odsetek zgonów pooperacyjnych wynosił 3% w grupie IOERT i 8% u chorych bez napromieniania.

Analizę jednoczynnikową potencjalnych czynników ryzyka występowania powikłań podsumowano w Tabeli III. Powikłania stwierdzano znacznie częściej u osób ze schorzeniami układu krążenia (76% i 50%; $p=0,018$), w przypadku przedoperacyjnego endoskopowego protezowania dróg żółciowych (69% i 43%; $p=0,018$) oraz u chorych, u których w czasie zabiegu wykonywano zespolenia przewodowo-jelitowe lub żołądkowo-jelitowe (79% i 56%; $p=0,029$). Osoby z powikłaniami były również znacznie starsze ($67 \pm 12,9$ i $63 \pm 11,8$; $p=0,044$). Analiza regresji logistycznej wykazała natomiast, że jedynymi niezależnymi czynnikami ryzyka powikłań pooperacyjnych był przedoperacyjny endosko-

Tab. III. Analiza jednoczynnikowa ryzyka powikłań pooperacyjnych

| Czynnik ryzyka | Powikłania (N=29) | | Bez powikłań (N=68) | | P |
|-------------------------------------|----------------------|--------|------------------------|--------|--------|
| Płeć | | | | | 0,362* |
| M | 12 | (41%) | 35 | (51%) | |
| K | 17 | (59%) | 33 | (49%) | |
| Wiek | 67 | (12,9) | 63 | (11,8) | 0,044† |
| Schorzenia współistniejące: | | | | | |
| układ krążenia | 22 | (76%) | 34 | (50%) | 0,018* |
| układ oddechowy | 3 | (10%) | 6 | (9%) | 0,813* |
| cukrzyca | 8 | (28%) | 25 | (37%) | 0,381* |
| ERCP i drenaż | 20 | (69%) | 29 | (43%) | 0,018* |
| BMI | 25 | (4,1) | 24 | (2,9) | 0,461* |
| Limfocyty (liczba/mm ³) | 1920 | (934) | 1908 | (847) | 0,882† |
| Albuminy (g/l) | 37 | (2,1) | 41 | (4,3) | 0,138† |
| Lokalizacja guza w głowie trzustki | 22 | (76%) | 41 | (60%) | 0,121* |
| Zespolenia omijające | 23 | (79%) | 38 | (56%) | 0,029* |
| Czas trwania zabiegu, minuty (SD) | 188 | (60) | 193 | (58) | 0,517† |
| Liczba chorych z przetoczeniem krwi | 2 | (7%) | 9 | (13%) | 0,367* |
| IOERT | 8 | (22%) | 21 | (34%) | 0,204* |

* test χ^2

† test U Manna i Whitney

powy drenaż dróg żółciowych (iloraz szans 2,93; 95% CI 1,02-8,41) i wykonanie zespolenia omijającego w czasie zabiegu operacyjnego (iloraz szans 3,84; 95% CI 1,24-11,97).

Dyskusja

Ze względu na liczne rozbieżności między opublikowanymi dotychczas badaniami klinicznymi, rola radioterapii śródoperacyjnej w leczeniu skojarzonym chorych na raka trzustki nie została jednoznacznie określona. Dotyczy to także radioterapii przy użyciu wiązki elektronów i wynika między innymi z bardzo ograniczonej dostępności tego typu aparatury. Wyniki przeprowadzonego badania wskazują, że radioterapia śródoperacyjna, wykonywana u osób z miejscowo zaawansowanym, nieresekcyjnym rakiem trzustki, nie zwiększa w istotnym stopniu ryzyka powikłań pooperacyjnych i może być stosowana jako jedna z możliwych opcji terapeutycznych.

Potencjalne korzyści, wynikające z możliwości bezpośredniego napromieniania guza nowotworowego trzustki, zaowocowały rozwojem dwóch niezależnych kierunków radioterapii śródoperacyjnej, tj. brachyterapii i IOERT. Pierwsze doniesienia dotyczące śródoperacyjnej brachyterapii raka trzustki pojawiły się w latach 70. ubiegłego wieku [18]. W kolejnych latach odsetek powikłań związanych z radioterapią sięgał jednak w niektórych badaniach niemal 50%, obserwowano także występowanie groźnych dla życia powikłań [19-24]. Obserwacje te, w powiązaniu z wymaganiami dotyczącymi ochrony radiologicznej i przechowywania radioizotopów, spowodowały, że brachyterapia wykonywana jest obecnie bardzo rzadko i jedynie w wybranych ośrodkach na świecie.

W odróżnieniu od brachyterapii, radioterapia śródoperacyjna z zastosowaniem liniowych akceleratorów elektronów zyskuje rosnące uznanie ze względu na zwiększającą się dostępność tego typu aparatów, oraz możliwości techniczne, które pozwalają wykonywać IOERT bez konieczności transportu chorego poza salę operacyjną. Mimo wspomnianych faktów, brak jest jednak odpowiednich badań potwierdzających jednoznacznie korzyści z zastosowania IOERT u chorych z nieresekcyjnym rakiem trzustki. Wynika to między innymi z faktu, że do chwili obecnej opublikowano wyniki jedynie kilku badań klinicznych, w których liczba uczestników przekraczała 30 osób [14]. Niemal wszystkie z nich miały charakter retrospektywny i w żadnym z nich nie stosowano chemioterapii opartej o gemcytabinę, która obecnie uznawana jest za podstawowy chemioterapeutyk u chorych na raka trzustki. Biorąc pod uwagę dotychczasowe wyniki badań oraz potencjalne korzyści płynące z połączenia radioterapii śródoperacyjnej, radioterapii zewnątrzustrojowej (*External Beam Radiation Therapy* – EBRT) w okresie pooperacyjnym i chemioterapii przy użyciu gemcytabiny, autorzy zainicjowali w 2004 r. badanie kliniczne, prowadzone metodą otwartej próby w grupie osób z nieresekcyjnym rakiem trzustki. Celem pierwszego etapu badania było określenie bezpieczeństwa IOERT w okresie pooperacyjnym, natomiast celem drugiego

etapu, który realizowany jest nadal, była ocena wpływu IOERT i EBRT w skojarzeniu z chemioterapią (gemcytabina) na wyniki odległe leczenia. Szczegółowa analiza porównawcza powikłań u chorych poddanych IOERT nie wykazała, aby radioterapia niosła ze sobą istotny wzrost chorobowości w okresie pooperacyjnym, która wynosiła 22% i była porównywalna z wynikami u chorych operowanych w analogicznym przedziale czasowym z powodu nieresekcyjnego, miejscowo zaawansowanego raka trzustki (34%). Podstawowym mankamentem badania jest brak randomizacji, która pozwoliłaby uniknąć potencjalnych błędów związanych z nielosowym przydzielaniem chorych do grup terapeutycznych. Taki przebieg badania zaplanowano jednak celowo, ponieważ przy braku odpowiednich danych na temat bezpieczeństwa IOERT, rekrutacja dużych grup chorych, wymaganych w badaniach z randomizacją, byłaby niewłaściwa z etycznego punktu widzenia i mogłaby stanowić zagrożenie dla chorych. Poza wydłużeniem czasu trwania zabiegu pod wpływem IOERT, w grupie chorych poddanych radioterapii odnotowano także większą liczbę osób wymagających przetoczenia koncentratu krwinek czerwonych. Nie obserwowano jednak cech krwawienia wewnątrzbusznego związanego z radioterapią, dlatego w opinii autorów zjawisko to związane było z nieco większą śródoperacyjną utratą krwi na etapie preparowania tkanek.

Osiągnięte przez nas wyniki znajdują potwierdzenie w obserwacjach innych autorów. Willett i wsp. opisywali wyniki najliczniejszej do chwili obecnej, bo liczącej 150 chorych, retrospektywnej analizy dotyczącej IOERT w nieresekcyjnym raku trzustki [25]. Śmiertelność pooperacyjna wyniosła 0,6%, a powikłania, do których najczęściej zaliczono przedłużone zaleganie żołądkowe, obserwowano u 20% chorych po zabiegu. W kolejnym badaniu Mohiuddin i wsp. dokonali retrospektywnej analizy wyników IOERT w grupie 49 chorych z nieresekcyjnym rakiem trzustki [26]. Nie odnotowano przypadków zgonu, a odsetek powikłań pooperacyjnych wyniósł jedynie 14%. Brak istotnego związku między IOERT i występowaniem powikłań pooperacyjnych potwierdziły także badania Ma i wsp. oraz Furuse i wsp. [27, 28]. Dodatkowo bezpieczeństwo napromieniania śródoperacyjnego wykazano w kilku badaniach w grupach liczących do 30 chorych.

Kolejnym aspektem niniejszej pracy była identyfikacja czynników ryzyka powikłań pooperacyjnych. Jak można było się spodziewać, choroby układu krążenia, zespolenia przewodu pokarmowego, oraz podeszły wiek chorych zwiększały częstość powikłań. Interesującym spostrzeżeniem jest natomiast fakt, że endoskopowe protezowanie dróg żółciowych przed zabiegiem operacyjnym okazało się niezależnym czynnikiem ryzyka chorobowości po zabiegu (iloraz szans 2,93; 95% CI 1,02-8,41). Dane dotyczące wspomnianego zjawiska w grupie chorych poddanych zabiegom nieresekcyjnym są dość ograniczone, wydaje się jednak, że protezowanie w dużym odsetku przypadków prowadzi do kontaminacji żółci i bakteriemii [29, 30]. Z tego względu należy w miarę możliwości unikać rutynowych zabiegów endoskopowych u chorych,

u których planuje się wykonanie zabiegu operacyjnego, a poziom bilirubiny we krwi uzasadnia takie postępowanie.

Podsumowując należy stwierdzić, że radioterapia śródoperacyjna w postaci wiązki elektronów nie wpływa znacząco na częstość i rodzaj powikłań pooperacyjnych u chorych z nieresekcyjnym rakiem trzustki. Biorąc pod uwagę bezpieczeństwo IOERT zasadne jest przeprowadzenie badania fazy II, oceniającego wpływ chemioradioterapii (IOERT, EBRT, gemcytabina) na odsetek odpowiedzi miejscowych i czas przeżycia chorych [31].

Prof. dr hab. med. Tadeusz Popiela

I Katedra Chirurgii Ogólnej i Klinika Chirurgii
Gastroenterologicznej CMUJ
31-501 Kraków, ul. Kopernika 40
e-mail: mspopiel@cyf-kr.edu.pl

Piśmiennictwo

1. Yeo CJ, Cameron JL. Pancreatic cancer. *Curr Probl Surg* 1999; 36: 59-152.
2. Michalski CW, Weitz J, Buchler MW. Surgery insight: surgical management of pancreatic cancer. *Nat Clin Pract Oncol* 2007; 4: 526-35.
3. Popiela T, Kulig J, Sierżęga M i wsp. Analiza trendów czasowych u chorych na raka trzustki i raka brodawki Vatera leczonych w latach 1972-2003. *Gastroenterol Pol* 2007; 14: 241-9.
4. Koninger J, Wente MN, Muller MW i wsp. Surgical palliation in patients with pancreatic cancer. *Langenbecks Arch Surg* 2007; 392: 13-21.
5. Moss AC, Morris E, Mac Mathuna P. Palliative biliary stents for obstructing pancreatic carcinoma. *Cochrane Database Syst Rev* 2006 (2): CD004200.
6. House MG, Choti MA. Palliative therapy for pancreatic/biliary cancer. *Surg Clin North Am* 2005; 85: 359-71.
7. Wilkowski R, Thoma M, Weingandt H i wsp. Chemoradiation for ductal pancreatic carcinoma: principles of combining chemotherapy with radiation, definition of target volume and radiation dose. *JOP* 2005; 6: 216-30.
8. Oya N. Chemoradiotherapy for pancreatic cancer: current status and perspectives. *Int J Clin Oncol* 2004;9(6): 451-457.
9. Mulcahy MF. Adjuvant therapy for pancreas cancer: advances and controversies. *Semin Oncol* 2007; 34: 321-6.
10. Yip D, Karapetis C, Strickland A i wsp. Chemotherapy and radiotherapy for inoperable advanced pancreatic cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 3: CD002093.
11. Garofalo M, Flannery T, Regine W. The case for adjuvant chemoradiation for pancreatic cancer. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2006; 20: 403-16.
12. Kinsella TJ, Sindelar WF. Intraoperative radiotherapy for pancreatic carcinoma. Experimental and clinical studies. *Cancer* 1996; 78 (3 Suppl): 598-604.
13. Willett CG, Warsaw AL. Intraoperative electron beam irradiation in pancreatic cancer. *Front Biosci* 1998; 3: E207-213.
14. Ruano-Ravina A, Almazan Ortega R, Guedea F. Intraoperative radiotherapy in pancreatic cancer: A systematic review. *Radiother Oncol* 2008; 87: 318-25.
15. Bassi C, Dervenis C, Butturini G i wsp. Postoperative pancreatic fistula: an international study group (ISGPF) definition. *Surgery* 2005; 138: 8-13.
16. Wente MN, Bassi C, Dervenis C i wsp. Delayed gastric emptying (DGE) after pancreatic surgery: a suggested definition by the International Study Group of Pancreatic Surgery (ISGPS). *Surgery* 2007; 142: 761-8.
17. Niedergethmann M, Farag Soliman M, Post S. Postoperative complications of pancreatic cancer surgery. *Minerva Chir* 2004; 59: 175-83.
18. Bodner WR, Hilaris BS. Brachytherapy and pancreatic cancer. *Semin Surg Oncol* 1997; 13: 204-7.
19. Whittington R, Solin L, Mohiuddin M i wsp. Multimodality therapy of localized unresectable pancreatic adenocarcinoma. *Cancer* 1984; 54: 1991-8.
20. Shipley WU, Nardi GL, Cohen AM i wsp. Iodine-125 implant and external beam irradiation in patients with localized pancreatic carcinoma: a comparative study to surgical resection. *Cancer* 1980; 45: 709-14.
21. Morrow M, Hilaris B, Brennan MF. Comparison of conventional surgical resection, radioactive implantation, and bypass procedures for exocrine carcinoma of the pancreas 1975-1980. *Ann Surg* 1984; 199: 1-5.
22. Dobelbower RR, Jr., Merrick HW, 3rd, Ahuja RK i wsp. 125I interstitial implant, precision high-dose external beam therapy, and 5-FU for unresectable adenocarcinoma of pancreas and extrahepatic biliary tree. *Cancer* 1986; 58: 2185-95.
23. Mohiuddin M, Cantor RJ, Biermann W i wsp. Combined modality treatment of localized unresectable adenocarcinoma of the pancreas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1988; 14: 79-84.
24. Peretz T, Nori D, Hilaris B i wsp. Treatment of primary unresectable carcinoma of the pancreas with I-125 implantation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989; 17: 931-935.
25. Willett CG, Del Castillo CF, Shih HA i wsp. Long-term results of intraoperative electron beam irradiation (IOERT) for patients with unresectable pancreatic cancer. *Ann Surg* 2005; 241: 295-9.
26. Mohiuddin M, Regine WF, Stevens J i wsp. Combined intraoperative radiation and perioperative chemotherapy for unresectable cancers of the pancreas. *J Clin Oncol* 1995; 13: 2764-8.
27. Ma HB, Di ZL, Wang XJ i wsp. Effect of intraoperative radiotherapy combined with external beam radiotherapy following internal drainage for advanced pancreatic carcinoma. *World J Gastroenterol* 2004; 10: 1669-771.
28. Furuse J, Kinoshita T, Kawashima M i wsp. Intraoperative and conformal external-beam radiation therapy with protracted 5-fluorouracil infusion in patients with locally advanced pancreatic carcinoma. *Cancer* 2003; 97: 1346-52.
29. Limongelli P, Pai M, Bansi D i wsp. Correlation between preoperative biliary drainage, bile duct contamination, and postoperative outcomes for pancreatic surgery. *Surgery* 2007; 142: 313-8.
30. Jethwa P, Breuning E, Bhati C i wsp. The microbiological impact of pre-operative biliary drainage on patients undergoing hepato-biliary-pancreatic (HPB) surgery. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 25: 1175-80.
31. Crane CH, Varadhachary G, Pisters PW i wsp. Future chemoradiation strategies in pancreatic cancer. *Semin Oncol* 2007; 34: 335-46.

Otrzymano: 11 sierpnia 2008 r.

Przyjęto do druku: 9 października 2008 r.