

Jednoczesna radiochemioterapia jako leczenie oszczędzające narząd u chorych z rozpoznaniem zaawansowanego miejscowo, płaskonabłonkowego raka krtaniowej części gardła

Dorota Kiprian, Andrzej Kawecki, Andrzej Jarząbski, Wojciech Michalski

Wstęp. Laryngofaryngektomia z uzupełniającą radioterapią lub radiochemioterapią przez długie lata była standardowym leczeniem w przypadku zaawansowanych płaskonabłonkowych raków krtaniowej części gardła. Metoda ta wiąże się z całkowitym usunięciem krtani wraz z wytworzeniem stałej tracheostomii, co w wyjątkowo negatywny sposób wpływa na jakość życia operowanych chorych. Z tego względu od wielu lat przedmiotem zainteresowania onkologów jest poszukiwanie metod zachowawczego leczenia oszczędzającego krtani, które stanowiłoby równorzędną z punktu widzenia wyników alternatywę okaleczających zabiegów chirurgicznych.

Cel badania. Ocena wyników i tolerancji zachowawczego leczenia oszczędzającego krtani przy użyciu konformalnej radioterapii w skojarzeniu z chemioterapią, stosowanej z intencją zachowania krtani u chorych na zaawansowanego, płaskonabłonkowego raka krtaniowej części gardła.

Materiał i metody. Do badania włączeni byli chorzy z rozpoznaniem i potwierdzonym histopatologicznie płaskonabłonkowym rakiem krtaniowej części gardła w III i IVa stopniu zaawansowania klinicznego, w dobrym stopniu sprawności, u których można było przeprowadzić napromienienie z założeniem radykalnym, skojarzone z jednoczesną chemioterapią z udziałem cisplatyny (cDDP). Wszyscy chorzy napromieniani byli techniką konformalną 3D. Całkowita dawka podana na GTV wynosiła od 66 Gy do 70 Gy. Chemioterapia składała się z cisplatyny podawanej w dawce 100 mg/m² iv w dniach 1, 22 i 43 napromieniania lub co tydzień w dawce 35 mg/m² iv. Od grudnia 2003 r. do stycznia 2007 r. tą metodą leczonych było 56 chorych.

Wyniki. Mediana obserwacji wynosi 32 miesiące. W analizowanej grupie 5-letnie przeżycia całkowite (OS) wynoszą 72%, a przeżycia wolne od choroby (DFS) wynoszą 57%. Oszczędzenie krtani (czas wolny od laryngektomii) w obserwacji 3-letniej, definiowane brakiem nawrotu miejscowego, uzyskano u 72% chorych, 5-letnie u 68%. U 11 chorych stwierdzono nawrót miejscowy, a u trzech w regionalnych węzłach chłonnych. W pojedynczym przypadku nawrót dotyczył i ogniska pierwotnego i węzłów chłonnych. Leczenie było dobrze tolerowane, a także nie wiązało się ze znaczącym nasileniem późnych odczynów popromiennych. W analizowanej grupie jedynie u dwóch chorych wystąpiła konieczność założenia czasowej tracheotomii ze względu na masywne obrzęki struktur krtani i trudności w oddychaniu.

Wnioski. Można wnioskować, że proponowane leczenie zachowawcze stanowi wartościową alternatywę dla okaleczających zabiegów chirurgicznych u wybranych chorych z rozpoznaniem raka krtaniowej części gardła w stopniu III i IVa klinicznego zaawansowania.

Concomitant radiochemotherapy for larynx preservation treatment in patents with locoregionally advanced squamous cell hypopharyngeal cancer

Laryngopharyngectomy followed by radiotherapy or radiochemotherapy has been a standard treatment for patients with advanced hypopharyngeal cancer. These treatment modalities lead to permanent tracheostomy, which has a negative influence on the quality of life. For this reason new treatment methods have been investigated for a number of years.

The aim of the study. To evaluate the results and the toxicity of larynx preservation treatment for locally advanced squamous cell hypopharyngeal cancer.

Material and methods. Between December 2004 and January 2007 56 patients with confirmed squamous cell hypopharyngeal cancer (stage III and IVa) were treated with concomitant radiochemotherapy with an intention to preserve the larynx. Conformal 3D radiotherapy was applied in all cases. Chemotherapy consisted of cisplatin 100 mg/m² per die administered twice during irradiation (day 1 and 22, day 43 of treatment) or once a week (35 mg/m²).

Results. Median followup is 32 months. 5-year OS is 72%, DFS – 57%, 3-year laryngectomy-free survival – LFS is 72%, 5-year LFS – 68% of patients (alive with larynx preservation). 11 patients have been diagnosed with local recurrence, 3 patients with nodal failure and one with locoregional failure. No severe life-threatening early and late complications were observed. Only 2 patients required temporary tracheostomy because of dyspnea due to laryngeal edema.

Conclusion. We conclude that organ-preservation treatment is a valuable alternative to surgical treatment in patients diagnosed with stage III and IVa laryngeal and hypopharyngeal cancer.

Słowa kluczowe: jednoczesna radiochemioterapia, oszczędzenie narządu, płaskonabłonkowy rak krtaniowej części gardła
Key words: organ preservation treatment, concomitant radiochemotherapy, hypopharyngeal cancer

Wstęp

Płaskonabłonkowy rak krtaniowej części gardła występuje rzadziej od raka krtani, ale rozpoznanie to wiąże się z gorszym rokowaniem ze względu na wyższe ryzyko przerzutów odległych oraz niższe prawdopodobieństwo uzyskania wyleczenia miejscowego i regionalnego [1-3]. Tradycyjnymi metodami leczenia chorych na raka krtaniowej części gardła są chirurgia i radioterapia stosowane samodzielnie lub w skojarzeniu. We wczesnych stopniach zaawansowania klinicznego, T1-T2 N0, w miarę zadowalające wyniki można osiągnąć przy zastosowaniu samodzielnej radioterapii. W przypadkach o wyższym zaawansowaniu, przez które należy rozumieć rozpoznanie cechy T3-4 i/lub N+, odsetek nawrotów miejscowych i regionalnych po zastosowaniu wyłącznego napromieniania wyraźnie przekracza 60% [4, 5]. W tych przypadkach, chirurgiczne metody leczenia uwzględniają usunięcie krtani z wytworzeniem stałej tracheostomii, co w wyjątkowo negatywny sposób wpływa na jakość życia chorych. Z tego względu, od wielu lat, przedmiotem zainteresowania onkologów jest poszukiwanie metod zachowawczego leczenia oszczędzającego krtani, które stanowiłyby równorzędną z punktu widzenia wyników alternatywę okaleczających zabiegów chirurgicznych. W latach 80. i 90. ubiegłego stulecia główne kierunki doświadczeń klinicznych obejmowały zastosowanie niekonwencjonalnego frakcjonowania dawki napromieniania [6-8] oraz kojarzenie radioterapii i chemioterapii. Początkowo, największe nadzieje wiązano z zastosowaniem chemioterapii neoadiuwantowej, poprzedzającej radioterapię. Wskazywały na to wczesne wyniki randomizowanego badania klinicznego fazy III, przeprowadzonego przez Veterans Affairs Laryngeal Cancer Study Group (VALCSG), które opublikowano w 1991 r. oraz badanie III fazy dotyczące wybiórczo raka zachyłka gruszkowatego, opublikowane w 1996 r. przez Levebvre i wsp. [2, 5]. Kolejną analizowaną w ostatnich dziesięcioleciach metodą leczenia oszczędzającego krtani była jednoczesna radiochemioterapia. Stwierdzono, że u chorych na płaskonabłonkowe raki narządów głowy i szyi jednoczesna radiochemioterapia jest bardziej skuteczna od sekwencyjnego stosowania obu metod [9-11]. W 2003 r. opublikowano wyniki randomizowanego badania US Head and Neck Intergro-

up 91-11 [10], w którym oceniano wybiórczo skuteczność jednoczesnej radiochemioterapii jako leczenia oszczędzającego u chorych na zaawansowanego raka krtani. Wykazano, że jednoczesna radiochemioterapia z udziałem cisplatin skutkuje znamienne wyższym odsetkiem wyleczeń lokoregionalnych i przeżyć z zachowaniem narządu, w porównaniu z chemioterapią stosowaną sekwencyjnie i wyłączną radioterapią. Ze względu na rzadsze od raka krtani występowanie raka krtaniowej części gardła ilość publikacji dotycząca tylko i wyłącznie tej jednostki chorobowej jest niewielka. Opierając się na wynikach dotychczasowych doświadczeń, jednoczesna radiochemioterapia została wprowadzona przed około 10 laty w Klinice Nowotworów Głowy i Szyi Centrum Onkologii – Instytucie w Warszawie jako metoda z wyboru leczenia oszczędzającego krtani w przypadkach zaawansowanego lokoregionalnie raka krtani i krtaniowej części gardła.

Cel badania

Celem badania była ocena odległych wyników i tolerancji zachowawczego leczenia oszczędzającego narząd u chorych na zaawansowanego, płaskonabłonkowego raka krtaniowej części gardła.

Metoda

Kryteria włączenia do badania

Metodą tą leczeni byli chorzy z rozpoznaniem i potwierdzonym histopatologicznie rakiem płaskonabłonkowym krtaniowej części gardła w stopniu zaawansowania klinicznego III (z wyłączeniem T1N1) i IV A, w stopniu sprawności WHO 0-1, którzy zostali zakwalifikowani do radykalnego leczenia napromienianiem i u których nie stwierdzono przeciwwskazań medycznych do podania chemioterapii opartej o cisplatinę. W Tabeli I przedstawiono kryteria kwalifikacji do leczenia.

Technika napromieniania

Określenie objętości do dozymetrii

W trakcie opracowania planu leczenia w oparciu o planowanie techniką 3D określone były objętości napromieniane, które powinny otrzymać odpowiednie dawki:

Tab. I. Kryteria kwalifikacji do leczenia

Kryteria kwalifikacji do leczenia	Kryteria dyskwalifikacji od leczenia
<ul style="list-style-type: none"> – chorzy z rozpoznaniem i potwierdzonym histopatologicznie rakiem płaskonabłonkowym krtaniowej części gardła w III i IV a stopniu zaawansowania klinicznego – techniczne możliwości planowania i realizacji napromieniania z założeniem radykalnym – wykluczone w oparciu o tomografię komputerową naciekanie chrząstki tarczowatej – wiek poniżej <70 roku życia – stopień sprawności wg WHO 0-1 – pisemna zgoda chorego na proponowany sposób leczenia 	<ul style="list-style-type: none"> – wykonana przed kwalifikacją do leczenia tracheostomia z powodu obturacji dróg oddechowych – współistnienie drugiego, niezależnego nowotworu lub przerzutów odległych – absolutna wartość neutrocytów <1,0 x 10⁹/L – poziom płytek <100 x 10⁹/L – kalkulowany klirens kreatyniny <55 ml/min. – poziom bilirubiny >2-krotna najwyższa wartość normy

GTV – makroskopowo widoczny obszar zmian nowotworowych, określony poprzez badanie kliniczne oraz badania TK lub MR, zarówno w zakresie ogniska pierwotnego, jak i przerzutów do węzłów chłonnych.

CTV – obejmuje GTV z obszarem ryzyka subklinicznego naciekania (z marginesem 10-15 mm w zakresie tkanek miękkich).

CTV – obejmuje również elektywnie węzły chłonne szyi (zakres napromieniania elektywnego zależny od cechy N, a także cechy T oraz stopnia zróżnicowania histopatologicznego raka).

PTV – obejmuje CTV z marginesem 4 mm, uwzględniającym ruchomość chorego i ewentualne błędy w ułożeniu.

W trakcie wyznaczania objętości napromienianych uwzględniono również narządy krytyczne, znajdujące się w zdefiniowanym obszarze oraz oszacowano dawkę, którą te narządy otrzymają w trakcie leczenia.

Chorzy napromieniani byli w warunkach radioterapii 3D konformalnej przy użyciu wyłącznej techniki fotonowej.

Technika wyłącznie fotonowa – I etap leczenia – układ 7-9 pól fotonowych z kierunków AP, PA, bocznych lub skośnych – napromienianie do dawki 50 Gy, obejmujących PTV czyli nacieki nowotworowy i powiększone węzły chłonne, z objęciem obszaru istnienia ryzyka nacieku mikroskopowego.

II etap – *boost* – układ pól fotonowych, wynikający z geometrii nacieku nowotworowego i powiększonych węzłów chłonnych – 16-20 Gy, łącznie do dawki całkowitej 66-70 Gy.

Chemioterapia

Chemioterapia ograniczona była do cisplatyny (cDDP), podawanej trzykrotnie w dawce 100 mg/m² *iv* w dniach 1., 22. i 43. napromieniania. U niektórych chorych w stopniu sprawności ocenianym jako WHO 1 lub w przypadku podwyższonego ryzyka wystąpienia nasilonych nudności lub wymiotów, cDDP podawano w dawce 35 mg/m² co tydzień. Stosowano typowe nawodnienie i osłonę antyemetyczną.

Leczenie wspomagające

Podstawę leczenia wspomagającego stanowiło zapewnienie chorem właściwej alimentacji. Polegała ona na stosowaniu diety wysokoenergetycznej i wczesnym włączaniu żywienia dożołądkowego poprzez sondę odżywczą w przypadku nasilenia dysfagii. W tych przypadkach przez sondę podawano chorem wysokoenergetyczne diety przemysłowe. Począwszy od 2006 r., celem zapewnienia optymalnej alimentacji, przed radiochemioterapią zakładane są mikrogastronomie odżywcze (PEG). W trakcie leczenia prowadzono ścisłą kontrolę bilansu wodno-elektrolitowego z natychmiastowym wyrównywaniem niedoborów. Od początku napromieniania stosowano profilaktykę zakażeń grzybiczych, podając flukonazol w dawce 50 mg/dobę. Antybio-

tyki włączano profilaktycznie w przypadku narastającego odczynu popromiennego (G3).

Ocena tolerancji leczenia

Ocena wczesnych odczynów popromiennych błon śluzowych, kserostomii, dysfagii oraz odczynów skórnych odbywała się co tydzień w trakcie leczenia, w oparciu o klasyfikację RTOG/EORTC. Po zakończeniu leczenia ocenę późnych odczynów popromiennych przeprowadzano przy każdej wizycie kontrolnej.

Metody statystyczne

W analizie uwzględniono takie zmienne czasu przeżycia, jak:

- przeżycie z zachowaniem krtani (*laryngectomy free survival* – LFS), definiowane jako czas od początku leczenia do usunięcia krtani w następstwie nawrotu miejscowego albo nasilonych odczynów popromiennych lub ostatniej obserwacji u chorych z zachowaniem narządu;
- przeżycie wolne od progresji (*progression free survival* – PFS), definiowane jako czas od początku leczenia do wystąpienia nawrotu miejscowego, regionalnego czy przerzutów odległych lub ostatniej obserwacji u chorych, u których nie obserwowano wymienionych zdarzeń;
- przeżycie całkowite (*overall survival* – OS), definiowane jako czas od początku leczenia do zgonu z dowolnej przyczyny lub ostatniej obserwacji u chorych żyjących.

Krzywe dotyczące wymienionych zmiennych czasu przeżycia estymowano przy użyciu metody Kaplana-Meiera.

Materiał

Od grudnia 2003 r. do stycznia 2007 r. metodą tą leczonych było 56 chorych z rozpoznaniem zaawansowanym rakiem krtaniowej części gardła, którzy spełniali wymagane kryteria kwalifikacji do leczenia oszczędzającego krtani.

W analizowanej grupie było 15 kobiet oraz 41 mężczyzn w wieku od 36 do 79 lat. Mediana wieku wynosiła 57 lat. Większość chorych była w bardzo dobrym stanie ogólnym WHO – 0 (57,7%), natomiast stopień sprawności WHO-1 oceniono u 42,3%.

Charakterystykę materiału klinicznego przedstawia Tabela II i III.

U 42 chorych podano dawkę całkowitą 70 Gy, natomiast od dawki 66 Gy napromienianych było 14 pacjentów.

Tab. II. Charakterystyka materiału klinicznego

Liczba chorych		N = 56
Płeć		
Kobiety		15
Mężczyźni		41
Wiek		
(min, maks)		(36, max 79)
Średnia wieku (odch. std.)		57 (10)
Stopień sprawności – skala WHO		
0		32
1		24

Tab. III. Charakterystyka materiału klinicznego

Stopień zaawansowania klinicznego	% występowania N = 56 chorych – 100%
T1-T2	28,6%
T3-T4	40,0%
N0	32,0%
N1	34,0%
N2a-N2b	25,0%
N2c	11,0%
N3	2,0%

Tab. IV. Przyczyny niepowodzeń

		Liczba chorych	%
Efekt lokoregionalny	Bez wznowy	41	72,7
	Wznowa miejscowa	11	20,0
	Progresja regionalna	3	5,5
	Wznowa loko regionalna	1	1,8
	Suma	56	100,0

Wyniki

Wszyscy chorzy z analizowanej grupy zakończyli leczenie, przy czym większość 41/56 zakończyła leczenie bez przerw w napromienianiu, przerwy od 1-5 dni konieczne były u 7 chorych, natomiast 8 chorych wymagało dłuższych niż 5 dni przerw w leczeniu. Dłuższe przerwy w leczeniu podyktowane były nasilonymi odczynami błon śluzowych, uniemożliwiającymi odpowiednią alimentację. Pomimo tego, że u 44 chorych oceniano wczesne odczyny popromienne błon śluzowych na III stopień według skali RTOG/EORTC, jedynie u 8 chorych zaistniała konieczność przerwania leczenia na czas dłuższy niż 5 dni.

Nasilenie wczesnych odczynów popromiennych przedstawiono w Tabeli V.

Tab. V. Nasilenie wczesnych odczynów popromiennych wg skali EORTC/RTOG

Odczyny popromienne wczesne	0	I	II	III	IV
Skórne	–	5,4%	58,9%	32,1%	–
Błon śluzowych	–	1,8%	19,6%	78,6%	–
Kserostomia	–	11,0%	72,0%	17,0%	–

Wczesne odczyny popromienne uległy wygojeniu w czasie 3-6 miesięcy po zakończonym leczeniu i nie stwierdzano znacznie nasilonych odczynów późnych. U większości chorych (25/56) nasilenie późnego odczynu błon śluzowych oceniano na II stopień według skali EORTC/RTOG, a krtani na I stopień (26/56). Chorzy wymagali leczenia zachowawczego, najczęściej niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi lub okresowo kortykosteroidami i jedynie u dwóch wystąpiła konieczność założenia czasowej tracheotomii, ze względu na masywne obrzęki struktur krtani i trudności w oddychaniu.

Nasilenie późnych odczynów popromiennych przedstawiono w Tabeli VI.

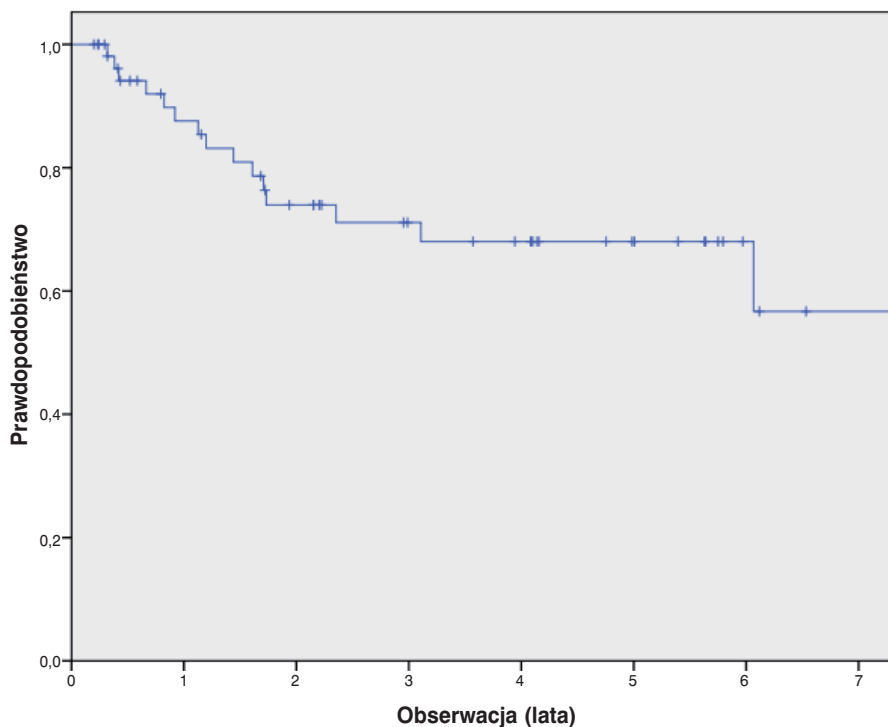
Tab. VI. Nasilenie późnych odczynów popromiennych wg skali EORTC/RTOG

Odczyny popromienne późne	0	I	II	III	IV
Skórne	30,4%	33,9%	16,1%	3,6%	–
Błon śluzowych	14,3%	44,6%	21,4%	5,4%	–
Krtani	7,1%	46,4%	23,2%	7,1%	–

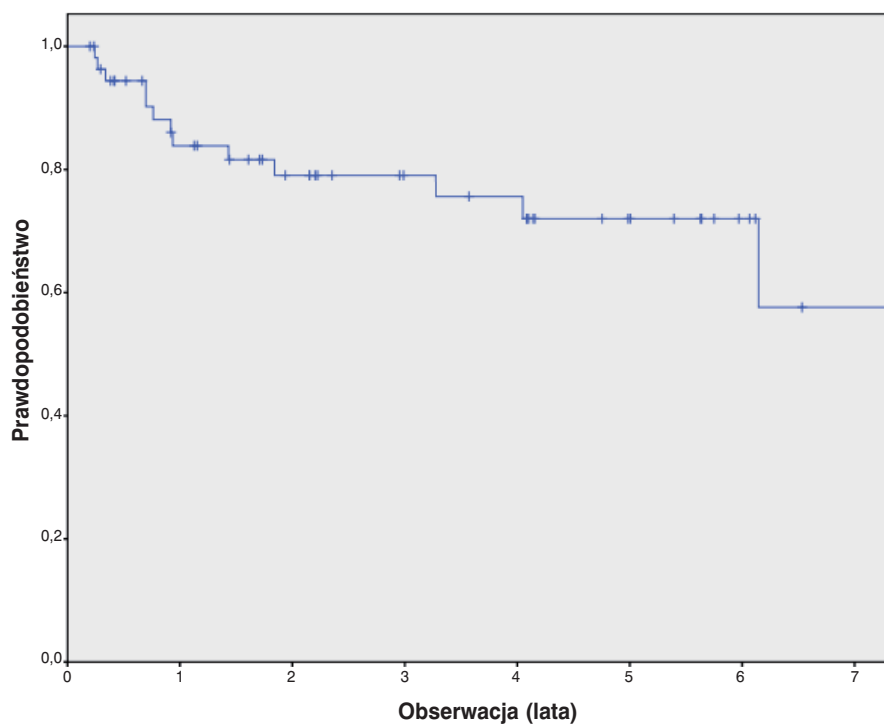
Mediana czasu obserwacji wynosiła 32 miesiące. W czasie obserwacji 14 chorych zmarło; 6 pacjentów zmarło z powodu czynnego procesu nowotworowego, u 8 przyczyna zgonu nie była związana z chorobą nowotworową.

Na Rycinie 1 przedstawiono krzywą obrazującą skuteczność leczenia zachowawczego czyli przeżycia wolne od laryngektomii (*laryngectomy – free survival – LFS*), a na Rycinie 2 przeżyć całkowitych (OS), natomiast przeżycia wolne od choroby przedstawione zostały na Rycinie 3 (DFS).

Skuteczność leczenia zachowawczego, czyli oszczędzającego krtani, wyraża krzywa LFS, czyli przeżyć bez progresji miejscowej, co wiąże się z zachowaniem funkcji krtani. W analizowanym materiale 3-letnie przeżycia bez wznowy miejscowej wynoszą 72%, a 68% chorych przeżyło 5 lat z zachowaną krtanią. U 11 chorych stwierdzono nawrót miejscowy, u trzech w węzłach chłonnych,



Ryc. 1. Krzywa przeżycia bez wznowy miejscowej LFS (*laryngectomy free survival*)

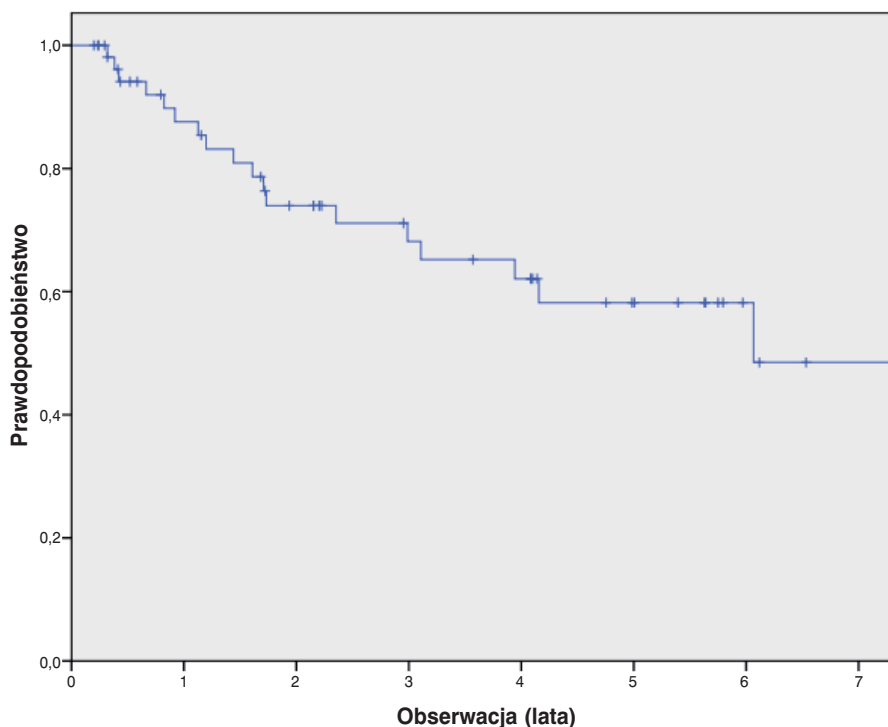


Ryc. 2. Krzywa obrazująca przeżycia całkowite (OS)

lokoregionalny u 1 pacjenta. Większość chorych (12/14), u których stwierdzono wznowę choroby, zakwalifikowana została do chemioterapii paliatywnej, a tylko u 2 można było przeprowadzić ratujący zabieg operacyjny. W Tabeli IV podsumowano powyższe dane.

Przeżycia całkowite (OS) 5-letnie w grupie 56 chorych poddanych analizie wynoszą 72%, przy czym 8/56 chorych zmarło z przyczyn niezwiązanych z chorobą nowotworową, natomiast przeżycia 5-letnie, określane

czasem do wystąpienia progresji choroby (DFS), wynoszą 57%. W analizowanym materiale u 6/56 chorych stwierdzono przerzuty odległe, najczęściej do płuc, wątroby i kręgosłupa. U chorych tych zastosowano chemioterapię paliatywną, a w przypadkach przerzutów do kości napromieniowanie przeciwbólowe. W 6/56 przypadków rozpoznano drugi nowotwór. Najczęściej był to rak płuc, w drugiej kolejności rak przełyku, rak żołądka i rak pęcherza moczowego.



Ryc. 3. Krzywa przedstawiająca przeżycia wolne od progresji choroby

Dyskusja

Rak krtaniowej części gardła uważany jest za najgorzej rokujący wśród nowotworów nabłonkowych narządów głowy i szyi. Niekorzystne rokowanie związane jest ze specyficznym układem anatomicznym krtaniowej części gardła, warunkującym z jednej strony wczesne szerzenie się raka drogą chłonną, z drugiej zaś asymptomatycznym przez długi czas wzrostem ogniska pierwotnego. Leczeniem z wyboru chorych na zaawansowane miejscowo i regionalnie raki krtaniowej części gardła przez długie lata była chirurgia, wiążąca się z usunięciem krtani, oraz uzupełniające napromienianie. Wyniki wyłączonej radykalnej radioterapii w takich przypadkach były złe, co potwierdzono w licznych publikacjach, w tym pochodzących z ośrodków krajowych. W pracy K. Pudełek i wsp. opublikowanej w 2000 r. uzyskano jedynie 17% 3-letnich przeżyć w grupie chorych leczonych samodzielną radioterapią [12]. Na możliwość wyższej skuteczności leczenia nie wskazywały też próby niekonwencjonalnego frakcjonowania radioterapii, za wyjątkiem badania CAIR, w którym w bardzo ograniczonej liczbowo grupie chorych na raka krtaniowej części gardła uzyskano wyższy odsetek kontroli miejscowych, czyli oszczędzenia narządu dzięki stosowaniu przyspieszonego napromieniania [8]. Nadzieje na postęp wiązano z kliniczną aplikacją skojarzonej chemioterapii i radioterapii, przede wszystkim w sekwencji jednoczesnej. Metoda ta okazała się skuteczniejsza od wyłączonego napromieniania u chorych na zaawansowane, płaskonabłonkowe raki narządów głowy i szyi, co potwierdzono w licznych badaniach randomizowanych, a także meta analizach [13-16]. Należy zaznaczyć, że zdecydowana większość badań dotyczyła chorych z różnymi lokalizacjami nowotworu, w tym również chorych z ra-

kiem krtaniowej części gardła. Jednoczesna radiochemioterapia oceniana była również jako leczenie stosowane z intencją oszczędzenia krtani, alternatywne do okaleczających zabiegów chirurgicznych. W ostatnim dziesięcioleciu opublikowane zostały wyniki dwóch dużych badań klinicznych III fazy, dotyczących wybiórczo tego zagadnienia. W pierwszej publikacji przedstawiono odległe wyniki badania US Head and Neck Intergroup 91-11, w drugiej zaś wyniki badania ESTRO 24954 [17, 18]. Należy zaznaczyć, że pierwsze z badań dotyczyło leczenia oszczędzającego chorych wyłącznie na raka krtani, w drugim natomiast analizowano łącznie przypadki raka krtani i krtaniowej części gardła. W obu badaniach potwierdzono korzystny, statystycznie znamienne wpływ zarówno jednoczesnej radiochemioterapii, jak i sekwencyjnej chemioterapii z następowym napromienianiem, na przeżycia wolne od laryngektomii (LFS) oraz przeżycia wolne od progresji (PFS), w porównaniu do wyłączonej radioterapii [17, 18]. Ponadto, odsetek przeżyć z zachowanym narządem był wyższy w ramieniu jednoczesnej radiochemioterapii, w porównaniu z grupą sekwencyjnej chemioterapii (PF) z następową radioterapią, jakkolwiek odsetek przeżyć całkowitych był podobny w obu tych grupach. Opublikowane w 2009 r. w wyniki badania klinicznego III fazy TAX 324 w podgrupie chorych z rozpoznaniem zaawansowanego raka krtani i krtaniowej części gardła dokumentuje znamienne statystycznie wyższy odsetek przeżyć całkowitych i przeżyć z zachowaną krtanią w grupie otrzymującej indukcyjną chemioterapię z udziałem docetakselu (TPF), w porównaniu do leczonych standardowym schematem chemioterapii, złożonym z cisplatyny i fluorouracylu (PF) [20]. W obu ramionach po indukcyjnej chemioterapii stosowano jednoczesną radiochemioterapię. Prognozowane 3-letnie przeżycia całkowite

w grupie TPF wynosiły 59% w porównaniu z grupą PF – 37%. Podobną znamiennej statystycznie różnicę wykazano, oceniając prognozowane 3-letnie przeżycia wolne od laryngektomii (LFS), które wyniosły odpowiednio 52% w grupie z TPF oraz 32% w grupie PF. Niewiele jest publikacji analizujących wyniki w wyselekcjonowanej grupie chorych z rozpoznaniem wyłącznie raka krtaniowej części gardła. Rak krtaniowej części gardła wprawdzie występuje rzadziej od raka krtani, jest jednak gorzej rokujący, w aspekcie zarówno wyższego ryzyka przerzutów odległych, jak i niezadowolającego odsetka wyleczeń miejscowych i regionalnych [1-3]. Z opublikowanych w bieżącym roku kilku prac, oceniających wyniki zachowawczego leczenia chorych z rozpoznaniem raka krtaniowej części gardła, na uwagę zasługują bardzo dobre wyniki randomizowanego badania III fazy, potwierdzające wyższy odsetek 2-letnich przeżyć z zachowaną krtanią w ramieniu jednoczesnej chemioradioterapii (92%), w porównaniu z grupą chemioterapii indukcyjnej (68%) u chorych z rozpoznaniem raka ząbka gruszkowatego w stopniu zaawansowania T3N0 [19]. Trzeba jednak zaznaczyć, że okres obserwacji chorych jest jeszcze stosunkowo krótki oraz leczeniu poddana była wyselekcjonowana grupa chorych bez zmian przerzutowych w węzłach chłonnych. Równie dobre, długoletnie wyniki (mediana obserwacji wynosiła 53 mc) zachowawczego leczenia jednoczesną radiochemioterapią u chorych z rozpoznaniem rakiem krtaniowej części gardła w stopniu zaawansowania II-IV, wynoszące 63%, zostały opublikowane w 2010 r. w *BMC Cancer* przez Liu Ws [21]. Nieznacznie gorsze wyniki zostały osiągnięte w badaniu porównującym zachowawcze leczenie krtani do leczenia operacyjnego u chorych z rozpoznaniem zaawansowanego raka krtaniowej części gardła [22]. Pięcioletnie przeżycia całkowite były wyższe w grupie z jednoczesną radiochemioterapią (44%), w porównaniu do grupy chorych poddanych częściowej operacji i napromienianych uzupełniająco (33%). Pięcioletnie przeżycia z zachowaną funkcją krtani (FLS) uzyskano u 40%, a przeżycia bez laryngektomii u 43% chorych. Nieznacznie gorsze wyniki osiągnięte w tym badaniu, w porównaniu do wyników przedstawianych w ww. publikacji [20], mogą być spowodowane włączeniem do leczenia zachowawczego również chorych z naciekiem chrząstki tarczowatej i pierściennej, który to fakt zdecydowanie pogarsza rokowanie chorych co do lokalnej kontroli i przeżyć całkowitych. W prezentowanym badaniu przeżycia 5 letnie chorych z zachowaną krtanią wyniosły 68%. U 11 chorych stwierdzono nawrót miejscowy, u trzech w węzłach chłonnych, lokoregionalny u 1 pacjenta. Większość chorych (12/14), u których stwierdzono wznówę choroby, zakwalifikowana została do chemioterapii paliatywnej, ponieważ tylko u dwóch można było przeprowadzić ratujący zabieg operacyjny. W grupie 56 chorych poddanych analizie 5-letnie przeżycia całkowite (OS) wynoszą 72%, przy czym 8/56 chorych zmarło z przyczyn niezwiązanych z chorobą nowotworową, natomiast przeżycia 5-letnie, określane czasem do wystąpienia progresji choroby (DFS), wynoszą 57%. Wyniki te są porównywalne z uzyskiwanymi w innych ośrodkach lub nieznacznie

lepsze [17, 18, 20, 22]. Analizując materiał przedstawiany w tej pracy wydaje się, że bardzo ważnym aspektem jest odpowiednia kwalifikacja chorych do zachowawczego leczenia krtani. Jest ona warunkiem bezpiecznej realizacji leczenia i umożliwia odniesienie przez chorego jak największej korzyści z leczenia. Odpowiednia kwalifikacja powinna zakładać wysoki stopień sprawności chorego, odpowiednią alimentację oraz brak istotnych schorzeń współistniejących. Leczenia zachowawczego nie można również brać pod uwagę u chorych ze stwierdzanym naciekiem chrząstki tarczowatej, a względne przeciwskazanie stanowi obturacja górnych dróg oddechowych, wymagająca założenia tracheostomii. Chorzy włączeni do analizy bez wyjątku spełniali wymienione warunki, co umożliwiło uzyskanie zachęcających wyników. Należy jednak podkreślić, że w przypadku niekorzystnej charakterystyki klinicznej chorego lub skrajnego miejscowego zaawansowania nowotworu, metodą z wyboru nadal pozostaje zabieg chirurgiczny. Biorąc pod uwagę również niski odsetek nasilonych późnych odczynów popromiennych zarówno błon śluzowych (5,4%), jak i krtani (7,1%), ocenianych jako G3 według skali EORTC/RTOG, można wnioskować, że jednoczesna radiochemioterapia jest wartościową, dobrze tolerowaną metodą zachowawczego leczenia oszczędzającego krtani, która może być rozpatrywana jako alternatywa okaleczających zabiegów chirurgicznych u wybranych chorych na raka krtaniowej części gardła w stopniu III i IVA klinicznego zaawansowania. Biorąc jednak pod uwagę wyniki ostatnich publikacji, oceniających skuteczność indukcyjnej chemioterapii opartej na taksoidach z następową jednoczesną radiochemioterapią [20], wydaje się, że konieczne jest porównanie obu tych metod leczenia oszczędzającego krtani czyli jednoczesnej radiochemioterapii z sekwencyjną radiochemioterapią, w celu ustalenia optymalnego leczenia oszczędzającego krtani. Należy jednak podkreślić, że w przypadku niekorzystnej charakterystyki klinicznej chorego lub skrajnego miejscowego zaawansowania nowotworu metodą z wyboru nadal pozostaje zabieg chirurgiczny.

Wnioski

Wyniki 5-letnie są porównywalne z osiąganymi w innych ośrodkach i potwierdzają skuteczność metody w aspekcie oszczędzenia narządu. Można wnioskować, że proponowane leczenie zachowawcze stanowi wartościową alternatywę dla okaleczających zabiegów chirurgicznych u wybranych chorych na raka krtani i krtaniowej części gardła w stopniu III i IVa klinicznego zaawansowania.

Dr med. Dorota Kiprian

Klinika Nowotworów Głowy i Szyi

Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie
w Warszawie

Piśmiennictwo

- Brockstein B, Haraf DJ, Rademaker AW i wsp. Patterns of failure, prognostic factors and survival in locoregionally advanced head and neck cancer treated with concomitant chemoradiotherapy; a 9-year, 337-patient, multi-institutional experience. *Ann Oncol* 2004; 15: 1179-86.
- Lefebvre J, Chevalier D, Luboinski B i wsp. Larynx preservation in pyriform sinus cancer: preliminary results of a European Organization for Research and treatment of Cancer phase III trial. *J Natl Cancer Inst* 1996; 88: 890-8.
- Semrau R, Mueller RP, Stuetzer H i wsp. Efficacy of intensified hyperfractionated and accelerated radiotherapy and concurrent chemotherapy with carboplatin and 5-fluorouracil: updated results of a multicentric trial in advanced head and neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 64: 1308-16.
- Vokes EE, Wichselbaum RR, Lippman S i wsp. Head and neck cancer. *N Eng J Med* 1993; 328: 1318-24.
- Kawecki A. Radiochemioterapia i leczenie ukierunkowane molekularnie. *Onkologia w praktyce klinicznej* 2007; 3: 4.
- Horiot JC, Bontemps P, van der Bogaert W i wsp. Accelerated fractionation (AF) compared to conventional fractionation (CF) improves locoregional control in the radiotherapy of advanced head and neck cancer: results of the EORTC 22851 randomized trial. *Radiother Oncol* 1997; 44: 111-21.
- Hliniak A, Gwiazdowska B, Szutkowski Z i wsp. A multicentre randomized/controlled trial of a conventional versus modestly accelerated radiotherapy in the laryngeal cancer: influence of a 1 week shortening overall treatment time. *Radiother Oncol* 2002; 62: 1-10.
- Składowski K, Maciejewski B, Goleń M i wsp. Randomized clinical trial on 7-day-continuous accelerated irradiation (CAIR) of head and neck cancer report on 3-year tumour control and normal tissue toxicity. *Radiother Oncol* 2000; 55: 101-11.
- Pignon JP, Bourhis J, Domenge C i wsp. Chemotherapy added to locoregional treatment for head and neck squamous cell carcinoma: three meta-analyses of updated individual data. *Lancet* 2000; 355: 949-56.
- Forastiere AA, Goepfert H, Maor M i wsp. Concurrent chemotherapy and radiotherapy for organ preservation in advanced laryngeal cancer. *N Eng J Med* 2003; 349: 2091-8.
- Taylor SG, Murthy AK, Vannetzel JM i wsp. Randomized comparison of neoadjuvant cisplatin and fluorouracil infusion followed by radiation versus concomitant treatment in advanced head and neck cancer. *J Clin Oncol* 1994; 14: 385-95.
- Pudełek K, Gliński B, Nowak-Sadzikowska J i wsp. Rola radioterapii w leczeniu chorych na raka krtaniowej części gardła. *Nowotwory* 2000; 50: 129-33.
- Huguenin P, Beer KT, Allal A i wsp. Concomitant cisplatin significantly improves locoregional control in advanced head and neck cancers treated with hyperfractionated radiotherapy. *J Clin Oncol* 2004; 22: 4665-73.
- Brizel DM, Albers ME, Fisher SR i wsp. Hyperfractionated irradiation with or without concurrent chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. *N Eng J Med* 1998; 338: 1798-1804.
- Jeremic B, Shibamoto Y, Milicic B i wsp. Hyperfractionated radiation therapy with or without concurrent low-dose daily cisplatin in locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck: a prospective, randomized trial. *J Clin Oncol* 2000; 18: 1458-64.
- Wendt TG, Grabenbauer GG, Rodel CM i wsp. Simultaneous radiochemotherapy versus radiotherapy alone in advanced head and neck cancer: a randomized multicenter study. *J Clin Oncol* 1998; 16: 1318-24.
- Forastiere A, Maor M, Weber R i wsp. Long term results of Intergroup RTOG 91-11: a Phase III trial to preserve the larynx – induction cisplatin/5Fu and radiotherapy versus concurrent cisplatin and radiation therapy versus radiation therapy. *J Clin Oncol* 2006; 24 (Suppl): 284S (Abstr 5517).
- Lefebvre J, Horiot J, Rolland F i wsp. Phase III study on larynx preservation comparing induction chemoradiotherapy and radiotherapy versus alternating chemoradiotherapy in resectable hypopharynx and larynx cancer. EORTC protocol 24954-22950. *J Clin Oncol* 2007; 25 (Supp 281S (Abst 5506)).
- Prades JM, Lallemand B, Garrel R i wsp. Randomized phase III trial comparing induction chemotherapy followed by radiotherapy to concomitant chemoradiotherapy for laryngeal preservation in T3M0 pyriform sinus carcinoma. *Acta Otolaryngol* 2010; 130: 150-5.
- Posner MR, Norris CM, Wirth LJ i wsp. Sequential therapy for the locally advanced larynx and hypopharynx cancer subgroup in TAX 324: survival, surgery and organ preservation. *Ann Oncol* 2009; 20: 921-7.
- Liu WS, Hsin CH, Chou YH i wsp. Long – term results of intensity – modulated radiotherapy concomitant with chemotherapy for hypopharyngeal carcinoma aimed at laryngeal preservation. *BMC Cancer* 2010; 10: 102-10.
- Wen-Yen Huang, Yee-Min Jen, Chang- Ming Chen i wsp. Intensity modulated radiotherapy with concurrent chemotherapy for larynx preservation of advanced respectable hypopharyngeal cancer. *Radiat Oncol* 2010; 5: 37-42

Otrzymano: 17 grudnia 2010 r.

Przyjęto do druku: 10 stycznia 2011 r.