

Jednoczesna radiochemioterapia chorych na raka ustnej części gardła: ocena odległych wyników i analiza czynników prognostycznych

Andrzej Kawecki, Andrzej Jarząbski, Wojciech Rolski, Beata Jagielska,
Zbigniew Szutkowski, Dorota Kiprian, Beata Pawłowska-Sendułka, Zofia Laskus,
Sławomir Falkowski, Wojciech Michalski, Romuald Krajewski

Jednoczesna radiochemioterapia w ciągu ostatnich lat stała się metodą leczenia z wyboru chorych na raka narządów głowy i szyi w III i IV stopniu klinicznego zaawansowania bez przerzutów odległych. Jest to jednak postępowanie obciążone wysokim ryzykiem działań niepożądanych, a obiektywną korzyść odnosi jedynie część chorych.

Cel pracy. Ocena tolerancji i odległych wyników jednoczesnej radiochemioterapii u chorych na lokoregionalnie zaawansowanego raka ustnej części gardła oraz analiza czynników prognostycznych, z intencją określenia grup chorych odnoszących korzyść z agresywnego leczenia skojarzonego.

Metoda i materiał. Do analizy włączono chorych na raka ustnej części gardła leczonych przy użyciu jednoczesnej radiochemioterapii w Klinice Nowotworów Głowy i Szyi Centrum Onkologii w Warszawie w latach 1996-2002. Protokół leczenia obejmował napromienianie frakcjonowaniem konwencjonalnym ($D_f=2$ Gy 5x w tygodniu) do dawki całkowitej 66-70 Gy, skojarzone z chemioterapią, złożoną z cisplatyny w dawce 20 mg/m² dziennie w dniach 1-5 oraz 5-fluorouracylu w dawce 450-500 mg/m² w dniach 1-7, a następnie 5-fluorouracylu w dawce 500 mg/m² co tydzień do końca radioterapii. Integralną część protokołu stanowiła opcja wycięcia układu chłonnego szyi w przypadku uzyskania niepełnej regresji w zakresie węzłów chłonnych. Odczyny popromienne oceniano przy pomocy skali EORTC/RTOG, a tolerancję chemioterapii przy pomocy klasyfikacji CTC. Krzywe przeżycia całkowitego i przeżycia wolnego od progresji estymowano metodą Kaplana – Meiera. Wpływ wybranych histoklinicznych czynników na zmienne czasu przeżycia analizowano w oparciu o wielowariantowy model proporcjonalnego ryzyka Coxa. Analizie poddano 83 chorych kwalifikowanych do leczenia według jednolitych kryteriów włączenia.

Wyniki. Wczesna tolerancja leczenia była możliwa do akceptacji, pomimo stwierdzenia u większości chorych nasilonych odczynów popromiennych błon śluzowych. Czteroletnie przeżycia całkowite wyniosły 59%, a czteroletnie przeżycia wolne od progresji 52%. Niezależnymi czynnikami prognostycznymi, negatywnie wpływającymi na czas przeżycia całkowitego, okazały się: cecha T4 ($p=0,049$), upośledzony stopień sprawności ($p=0,035$) oraz ubytek wagi ciała >10% przed leczeniem ($p=0,025$). Niezależnymi czynnikami, negatywnie wpływającymi na czas przeżycia wolnego od progresji, okazały się: upośledzony stopień sprawności ($p=0,001$) oraz ubytek wagi ciała przed leczeniem ($p=0,017$).

Wnioski. Uzyskane wyniki potwierdzają doniesienia o wysokiej skuteczności jednoczesnej radiochemioterapii u chorych na raka narządów głowy i szyi w III-IV stopniu klinicznego zaawansowania. Niezależnymi czynnikami prognostycznymi, wpływającymi na odległe wyniki leczenia są, oprócz miejscowego zaawansowania nowotworu, stopień sprawności chorego i stan alimentacji. Czynniki te powinny odgrywać szczególną rolę przy kwalifikacji do agresywnego leczenia skojarzonego, jakim jest jednoczesna radiochemioterapia.

Concomitant radiochemotherapy for oropharyngeal cancer: long term results and analysis of prognostic factors

Concomitant radiochemotherapy has recently become the treatment of choice for locally advanced head and neck cancer. However, this modality often correlates with severe toxicity and only some patients obtain effective therapeutic benefits.

Aim of the study. To estimate the tolerance of treatment and long term results in patients with locally advanced oropharyngeal cancer treated with definitive concomitant radiochemotherapy and to analyse the prognostic factors with the intent to define a group of patients able to obtain therapeutic benefits.

Patients and method. We analysed patients with locally advanced oropharyngeal cancer treated with concomitant radiochemotherapy at the Department of Head and Neck Cancer of the Cancer Center and Institute of Oncology in Warsaw

between 1996 and 2002. The treatment protocol consisted of conventionally fractionated radiotherapy ($D_f = 2$ Gy, 5x weekly, total dose 66-70 Gy) and cisplatin 20 mg/m² daily given concomitantly with irradiation on days 1-5 plus 5-fluorouracil 450-500 mg/m² daily on days 1-7. Next patients received 5-fluorouracil 500 mg/m² once weekly until the end of radiotherapy. The integral part of the protocol was the option of neck dissection after radiochemotherapy in patients with only partial regression within the cervical lymph nodes. Early reactions were estimated according to EORTC/RTOG scales. Chemotherapy tolerance was estimated according to the CTC scale. Overall survival and progression-free survival curves were calculated by the Kaplan – Meier method. The influence of the histoclinical factors on survival was analysed with Cox's proportional hazards method. Eighty three patients with homogenous criteria were included in the study.

Results. Early tolerance of treatment was acceptable, but the mucosal reactions were extensive in a majority of patients. Four-year overall survival and progression-free survival were 59% and 52%, respectively. Independent prognostic factors negatively influencing overall survival included the T4 stage ($p=0.049$), performance status WHO 1 ($p=0.035$) and weight loss > 10% ($p=0.025$). Independent prognostic factors influencing progression-free survival included performance status WHO 1 ($p=0.001$) and weight loss > 10% ($p=0.017$).

Conclusions. Our results confirm the high efficacy of the concomitant radiochemotherapy regimen in patients with locally advanced head and neck cancer. Statistical analysis has shown that apart from the T-stage also the performance status and alimention significantly influenced survival. Those factors should be carefully considered during patient qualification to such an aggressive treatment regimen.

Słowa kluczowe: rak ustnej części gardła, jednoczesna radiochemioterapia, czynniki prognostyczne

Key words: oropharyngeal cancer, concomitant radiochemotherapy, prognostic factors

Wstęp i cel pracy

Rak narządów głowy i szyi uważany jest za bardzo istotny problem epidemiologiczny i kliniczny. W Polsce stanowi on ok. 6% wszystkich nowotworów złośliwych, co przekłada się na ok. 6000 nowych zachorowań rocznie [1]. Rak narządów głowy i szyi należy do nowotworów o niekorzystnym rokowaniu, a liczba zgonów z tego powodu w Polsce waha się w ostatnich latach pomiędzy 3500 a 3800 [1]. Najczęściej, bo w ok. 95% przypadków, rozpoznawane są raki płaskonabłonkowe, wywodzące się z błony śluzowej górnych dróg oddechowych i pokarmowych. Głównym czynnikiem determinującym wyniki leczenia jest późne rozpoznanie. U zdecydowanej większości (ok. 70%) chorych rak narządów głowy i szyi rozpoznawany jest w III lub IV stopniu zaawansowania. Kolejnym czynnikiem wpływającym na rokowanie jest lokalizacja nowotworu. Najczęściej występuje rak krtani, drugie w kolejności miejsce zajmuje natomiast rak ustnej części gardła, stanowiący ok. 15-20% wszystkich nowotworów głowy i szyi. Rak ustnej części gardła w porównaniu do innych nowotworów głowy i szyi charakteryzuje się pośrednim rokowaniem, które jest w głównej mierze zależne od stopnia klinicznego zaawansowania.

Przez długie lata postępowaniem z wyboru u chorych na rak ustnej części gardła pozostawała radioterapia, stosowana samodzielnie lub też jako uzupełnienie leczenia chirurgicznego. Wymienione metody przynoszą zadowalające wyniki jedynie w przypadkach wczesnego lokoregionalnego zaawansowania (T1-2N0) nowotworu [2, 3]. U chorych z rozpoznaniem bardziej zaawansowanego raka (T3-4 i / lub N+), odsetek nie wyleczeń i nawrotów lokoregionalnych po wyłącznym napromienianiu i / lub chirurgii przekracza 60%. Nierzadką przyczynę niepowodzeń stanowią przerzuty odległe, których ryzyko wzrasta proporcjonalnie do lokoregionalnego zaawansowania nowotworu [3]. Jedną z metod mających na celu popra-

wę wyników leczenia w tej grupie chorych jest kojarzenie radioterapii i chemioterapii.

Dotychczasowe liczne randomizowane badania kliniczne, dotyczące chorych na płaskonabłonkowe raki narządów głowy i szyi, z dominującym lub co najmniej istotnym udziałem raka ustnej części gardła, przeprowadzone w ciągu ostatnich 15 lat wykazały, że radioterapia stosowana w sekwencji jednoczesnej z chemioterapią skutkuje znamiennej statystycznie poprawą wyleczeń lokoregionalnych i przeżyć całkowitych w porównaniu do wyłącznego napromieniania [4-10]. Uzyskane wyniki znalazły potwierdzenie w czterech kolejnych metaanalizach, w których stwierdzono, że zastosowanie jednoczesnej radiochemioterapii w porównaniu do wyłącznego napromieniania poprawia odsetki wieloletnich przeżyć całkowitych o 7-15% [11-14]. W oparciu o przytoczone dane, zaliczające się do dowodów o najwyższym stopniu wiarygodności, w wielu krajach jednoczesna radiochemioterapia uważana jest za rekomendowany standard postępowania u chorych na rak narządów głowy i szyi w III i IV stopniu klinicznego zaawansowania [15]. Należy jednak podkreślić, że jest to metoda cechująca się wysoką toksycznością wczesną, a także ryzykiem późnych działań niepożądanych, mogących wpływać na jakość życia chorych [16, 17]. Dostępne dane kliniczne wskazują, że istotny wpływ na tolerancję i skuteczność jednoczesnej radiochemioterapii ma charakterystyka kliniczna chorego i nowotworu. Jednym z istotnych problemów jest więc określenie, w oparciu o analizę czynników histoklinicznych, grup chorych, którzy faktycznie odnoszą zysk terapeutyczny z zastosowania takiej metody postępowania.

W Klinice Nowotworów Głowy i Szyi Centrum Onkologii – Instytutu im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie jednoczesną radiochemioterapię zaczęto stosować u chorych na lokoregionalnie zaawansowane raki ustnej części gardła w 1995 roku. Celem niniejszej pracy jest ocena tolerancji i odległych wyników radio-

chemioterapii oraz analiza czynników prognostycznych z intencją próby określenia grupy chorych odnoszących rzeczywistą korzyść z zastosowania tej formy leczenia skojarzonego.

Metoda

Analiza obejmuje chorych na lokoregionalnie zaawansowanego raka ustnej części gardła, leczonych napromienianiem i jednoczesną chemioterapią w latach 1996-2002. Kryteria kwalifikacji do leczenia były jednakowe dla całej analizowanej grupy. Obejmowały chorych z rozpoznaniem i zweryfikowanym patomorfologicznie rakiem ustnej części gardła w stopniu zaawansowania T3-4 i / lub N+ (z wyłączeniem przypadków T1N1), z wykluczonymi przerzutami odległymi, w wieku < 70 lat, w stopniu sprawności wg klasyfikacji WHO 0-1, którzy nie mieli przeciwwskazań do chemioterapii z udziałem cisplatyny i 5-fluorouracylu. Wymogiem włączenia do analizy było przeprowadzenie wiarygodnej diagnostyki w oparciu o badania obrazowe (TK) oraz określenie typu i stopnia zróżnicowania raka. Z uwagi na odmienny przebieg kliniczny wykluczano przypadki raka gruczołowego, kwalifikowane w pierwszym rzędzie do leczenia operacyjnego, natomiast włączano występujące w obszarze ustnej części gardła raki nisko zróżnicowane typu nosogardłowego.

Wszyscy chorzy włączeni do analizy byli leczeni według jednolitego protokołu terapeutycznego. Radioterapię prowadzono w warunkach terapii megawoltowej przy użyciu frakcjonowania konwencjonalnego, podając 5 dawek frakcyjnych po 2,0 Gy tygodniowo do dawki całkowitej 66-70 Gy. Objętość napromieniana obejmowała określony na podstawie badania klinicznego i tomografii komputerowej, pierwotny guz ustnej części gardła z adekwatnym marginesem tkanek prawidłowych oraz układ chłonny szyi. W przypadku stwierdzenia klinicznej cechy N0 napromieniano elektywnie węzły chłonne grupy II i III szyi w całości oraz częściowo węzły grupy I i V. U chorych z kliniczną cechą N+ napromieniano cały układ chłonny szyi. Osłona rdzenia kręgowego wykonywana była po podaniu 44 Gy, zaś dawkę na napromieniane węzły chłonne grupy V podwyższano przy pomocy elektronów do wysokości zależnej od sytuacji klinicznej (50 Gy w przypadku cechy N0, 60 Gy w przypadku cechy N+ oraz 66-70 Gy w przypadku stwierdzenia zmian nowotworowych w węzłach grupy V). Dawka elektywna na węzły chłonne grupy IV szyi i węzły chłonne nadobojczykowe wynosiła 50 Gy. Chemioterapia rozpoczynana była w pierwszym dniu napromieniania i składała się z cisplatyny w dawce 20 mg/m²/dobę, podawanej przez 5 kolejnych dni oraz 5-fluorouracylu w dawce 450-500 mg/m²/dobę, podawanego przez 7 kolejnych dni. Następnie, do końca napromieniania, podawano jeden raz w tygodniu (dni 15, 22, 29 etc.) 5-fluorouracyl w dawce 500 mg/m² w formie 24-godzinnego wlewu ciągłego. Integralną opcję protokołu terapeutycznego stanowił zabieg operacyjny, polegający na radykalnym lub zmodyfikowanym radykalnym wycięciu układu chłonnego szyi po stronie zmian przerzutowych, który wykonywano w 3-4 tygodnie po zakończeniu radiochemioterapii w przypadku uzyskania całkowitej regresji ogniska pierwotnego i jedynie częściowej regresji w zakresie węzłów chłonnych szyi. Równoległe z napromienianiem rutynowo prowadzono leczenie wspomagające, uwzględniające leki przeciwwgrzybicze, niesterydowe leki przeciwzapalne oraz zapewnienie właściwej alimentacji, w razie potrzeby z użyciem sondy dożołądkowej odżywczej. Aktywną profilaktykę zakażeń bakteryjnych z podawaniem antybiotyków o szerokim spektrum działania stosowano jedynie w przypadku znacznego nasilenia odczynu popromiennego błon śluzowych (G3 wg EORTC/RTOG). Analogicznie, jedynie przy nasilonym odczynie błon śluzowych z towarzyszącymi obrzękami, wdrażano kortykosteroidy. W trakcie pierwszego tygodnia leczenia, z racji podawania cisplatyny, stosowano profilaktykę nudności i wymiotów z udziałem inhibitora receptora HT-3 (ondansetronu).

Nasilenie wczesnych odczynów popromiennych oceniano w oparciu o pięciostopniową klasyfikację EORTC / RTOG. Tolerancja chemioterapii oceniana była w oparciu o klasyfikację CTC (*Common Toxicity Criteria*). Stopień regresji guza po leczeniu określano na podstawie powszechnie przyjętej klasyfikacji WHO.

W analizie wpływu wybranych czynników histoklinicznych na zmienne czasu przeżycia uwzględniono wiek, płeć, stopień sprawności ustroju, utratę masy ciała przed leczeniem, stopień patomorfologicznego zróżnicowania raka, zaawansowanie miejscowe (cecha T) i regionalne (cecha N), lokalizację guza pierwotnego w obrębie ustnej części gardła, wyjściowy poziom hemoglobiny, ubytek masy ciała w okresie poprzedzającym leczenie, całkowity czas trwania leczenia oraz kompletność chemioterapii.

Krzywe przeżycia całkowitego i przeżycia bez nawrotu nowotworu estymowano metodą Kaplana – Meiera. Wpływ czynników histoklinicznych na zmienne czasu przeżycia analizowano przy pomocy wielowariantowego modelu proporcjonalnego ryzyka Coxa.

Materiał kliniczny

Analizą statystyczną objęto 83 chorych na raka ustnej części gardła w III i IV stopniu klinicznego zaawansowania, spełniających przyjęte kryteria kwalifikacji, leczonych w Klinice Nowotworów Głowy i Szyi Centrum Onkologii w Warszawie w okresie od 1996 roku do kwietnia 2002 roku, u których uzyskano dokładne, niezbędne dane histokliniczne oraz kompletną dokumentację medyczną w zakresie wizyt kontrolnych.

W grupie chorych, u których uzyskano pełne dane kliniczne, było 13 kobiet i 70 mężczyzn w wieku od 18 do 69 lat (mediana 54 lat). Charakterystykę kliniczną chorych przedstawiono w Tabeli I. U większości chorych (54/83 – 65%) stwierdzano wyjściowo stopień sprawności 1. W pozostałych 29 przypadkach (35%) stwierdzano stopień sprawności 0. Guz pierwotny dotyczył podstawy języka lub więcej niż jednej okolicy z zajęciem podstawy języka u 35% chorych. W pozostałych 65% przypadków guz pierwotny dotyczył okolic innych niż podstawa języka. Wysokie lub średnie zróżnicowanie raka płaskonabłonkowego (G1-2) stwierdzano u 59% chorych. W pozostałych 41% przypadków obserwowano raki o niskim stopniu zróżnicowania, do których zaliczono nisko zróżnicowane raki płaskonabłonkowe G3 oraz raki nie rogowaciejące i niezróżnicowane typu nosogardłowego (grupa II i III WHO). Zaawansowanie miejscowe T1, T2, T3 i T4 stwierdzono odpowiednio u 6, 16, 45 i 34% chorych.

U 15% chorych pierwotnie nie stwierdzano zmian przerzutowych w zakresie węzłów chłonnych szyi. W pozostałych przypadkach obserwowano zmiany odpowiadające cechom N1, N2 i N3 odpowiednio w 26, 37 i 22%. Wyjściowy poziom hemoglobiny, przekraczający 11 g/dl, stwierdzono u 94% chorych. U pozostałych 6% poziom hemoglobiny był niższy niż 11 g/dl. Ubytek wagi ciała, przekraczający 10% w okresie 6 miesięcy poprzedzających leczenie, odnotowano u 22% chorych. U pozostałych 78% nie odnotowano ubytku wagi ciała lub nie przekraczał on 10%.

Wyniki

Wczesne działania niepożądane

Podstawowym działaniem niepożądanym napromieniania, zgodnie z oczekiwaniami, były odczyny popromienne błon śluzowych. Nasilone odczyny popromienne śluzówek, odpowiadające G3 w skali EORTC/RTOG, stwierdzono u 56/83 chorych (67%). Odczyny popromienne błon śluzowych skutkowały znaczącym utrudnieniem

Tabela I. Charakterystyka kliniczna chorych włączonych do analizy

Cecha	Cecha	%
Wiek > 55 lat	40	48
Wiek 55 lat lub mniej	43	52
Mężczyźni	70	84
Kobiety	13	16
Stopień sprawności		
PS 0	29	35
PS 1	54	65
Lokalizacja guza		
zajęcie podstawy języka	29	35
brak naciekania podstawy języka	54	65
Patomorfologia		
G1-2	49	59
G3 lub grupa II/III WHO	34	41
Zaawansowanie miejscowe		
T1	5	6
T2	13	16
T3	37	44
T4	28	34
Zaawansowanie regionalne		
N0	12	15
N1	22	26
N2	31	37
N3	18	22
Poziom hemoglobiny		
Hb > 11 g/dl	78	94
Hb < 11 g/dl	5	6
Waga ciała		
ubytek > 10%	18	22
brak ubytku lub < 10%	65	78

przełykania (dieta płynna) u większości chorych, zaś czasowe odżywianie przy pomocy sondy dożołądkowej okazało się niezbędne u 20 chorych. Nasilone odczyny popromienne skóry, odpowiadające G3 w skali EORTC/RTOG, odnotowano u 26/83 chorych (31%).

Tolerancja chemioterapii podawanej jednocześnie z napromienianiem była zadowalająca. Neutropenia o znaczącym nasileniu (G2 lub powyżej w skali CTC) została odnotowana u 14/83 chorych (17%). Gorączkę neutropeniczną lub neutropenię z towarzyszącymi jawnymi klinicznie infekcjami stwierdzono u 5 chorych. Powikłania wymagały włączenia antybiotykoterapii, ale miały przejściowy charakter. Infekcje o przejściowym charakterze, nie związane bezpośrednio z odczynem popromiennym lub neutropenią (zapalenia oskrzeli lub płuc, infekcje grypopodobne lub infekcje dróg moczowych czy skóry), stwierdzono u 17 chorych. Trombopenię o nasileniu G1-2 stwierdzono u 6 chorych. Znaczące nasilenie niedokrwistości, wyrażające się spadkiem hemoglobiny w trakcie radiochemioterapii, odnotowano u 8 chorych, tym niemniej nie można jednoznacznie stwierdzić, że bezpośrednią przyczyną tego zjawiska była

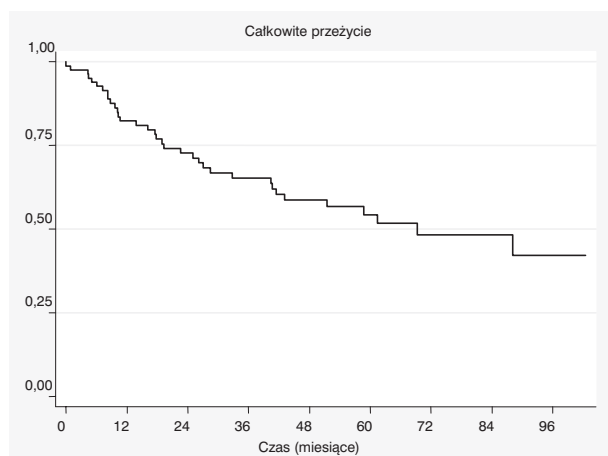
chemioterapia, a nie, przykładowo, zaburzenia alimencacji, powszechne u chorych w trakcie napromieniania narządów głowy i szyi. Przetoczenia krwi były niezbędne u 6 chorych. Toksyczność chemioterapii, w tym głównie 5-fluorouracylu, w odniesieniu do błon śluzowych była niemożliwa do oceny z racji równoległe stosowanego napromieniania, skutkującego odczynem popromiennym. Biegunki w trakcie leczenia wystąpiły u 8 chorych; miały one mierne nasilenie (G1-2) i przejściowy charakter. Nasilenie objawów choroby wrzodowej żołądka lub dwunastnicy, mogące mieć związek z podawaniem 5-fluorouracylu, odnotowano u 7 chorych. W pojedynczym przypadku doszło do masywnego krwawienia z przewodu pokarmowego, wymagającego interwencji chirurgicznej. Konieczne było zastosowanie przerwy w napromienianiu oraz rezygnacja z kontynuacji podawania 5-fluorouracylu. W 8/83 przypadkach odnotowano przejściowy wzrost poziomu mocznika i kreatyniny, mogący świadczyć o nefrotoksycznym działaniu cisplatyny, który jednakże mógł być powodowany również odwodnieniem wtórnym do zaburzeń przełykania. Zmiany w zapisie elektrokardiogramu (G1), mogące świadczyć o działaniu kardiotoksycznym 5-fluorouracylu i cisplatyny, odnotowano u 7/83 chorych. Nudności i wymioty, głównie typu późnego, o miernym nasileniu (G1-2) stwierdzono jedynie u 8 chorych, co powodowane było niską dawką cisplatyny, która podawana była metodą frakcjonowaną (5-fluorouracyl jest lekiem o niskim potencjale emetogennym).

Nie odnotowano innych działań niepożądanych, które mogłyby mieć związek przyczynowo-skutkowy z prowadzonym leczeniem.

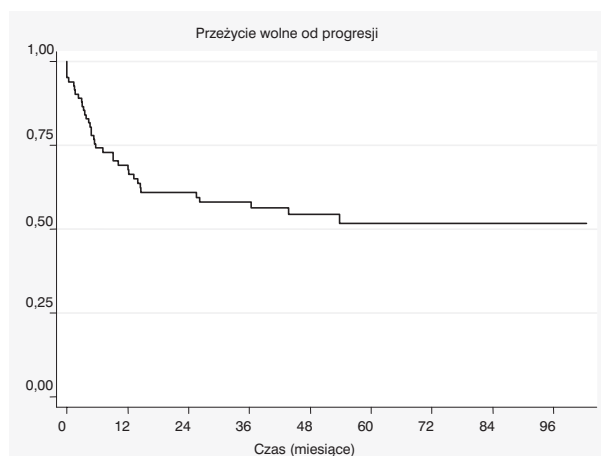
Przerwy w radioterapii zastosowano u 32/83 chorych (38%). Najczęstszą przyczynę stanowił nasilony odczyn popromienny błon śluzowych i / lub infekcję, a czas trwania przerw u 23 chorych nie przekraczał 9 dni. Dłuższe przerwy w napromienianiu, przekraczające 9 dni, były niezbędne u 9 chorych (11%). W tym przypadku przyczyną stanowiła neutropenia z towarzyszącymi infekcjami (5 chorych), nasilony odczyn popromienny z towarzyszącymi infekcjami (3 chorych) oraz krwawienie z przewodu pokarmowego, wymagające interwencji chirurgicznej (1 chora).

Zaplanowaną dawkę napromieniania podano u wszystkich 83 chorych.

Także u wszystkich chorych chemioterapię w pierwszym tygodniu leczenia podano w zaplanowanych dawkach. Odstąpiono natomiast od podania 1 lub więcej cotygodniowych kursów 5-fluorouracylu w należnym terminie u 50 chorych (60%), czego przyczyną były bezpośrednie działania niepożądane chemioterapii lub równoległe zastosowana przerwa w napromienianiu, powodowana odczynem błon śluzowych czy też infekcjami. Zaplanowaną liczbę cotygodniowych kursów 5-fluorouracylu w należnych dawkach i rytmie podano u 33 chorych (40%).



Ryc. 1. Krzywa przeżycia całkowitego chorych na raka ustnej części gardła leczonych przy użyciu jednoczesnej radiochemioterapii



Ryc. 2. Krzywa przeżycia wolnego od progresji chorych na raka ustnej części gardła leczonych przy użyciu jednoczesnej radiochemioterapii

Odpowiedź na leczenie, czas przeżycia i analiza czynników prognostycznych

Całkowitą regresję nowotworu uzyskano u 68/83 chorych (82%), w tym w 6 przypadkach po wykonaniu, bezpośrednio po napromienianiu, zmodyfikowanego radykalnego wycięcia układu chłonnego szyi, z powodu przetrwałych zmian węzłowych. Czterech chorych z nie wyleczeniem w zakresie ogniska pierwotnego zakwalifikowano do ratującego zabiegu operacyjnego. U pozostałych wdrożono paliatywną chemioterapię, opartą na metotreksacie lub leczenie objawowe.

W trakcie obserwacji progresję nowotworu stwierdzono u 21 chorych. Przyczynę progresji stanowił nawrót miejscowy u 8 chorych, nawrót regionalny u 4 chorych oraz przerzuty odległe u 8 chorych. W pojedynczym przypadku stwierdzono synchronicznie progresję lokoregionalną i przerzuty odległe. Łącznie, przerzuty odległe stanowiły przyczynę niepowodzenia u 11% chorych. Sześciu chorych z nawrotem lokoregionalnym zostało zakwalifikowanych do ratującego leczenia chirurgicznego. W 12 przypadkach wdrożono paliatywną chemioterapię, zaś pozostałych trzech chorych zakwalifikowano do leczenia objawowego.

W trakcie obserwacji zmarło 35 chorych. Bezpośrednią przyczynę zgonu w 26 przypadkach stanowiła progresja raka ustnej części gardła. Pozostałych 9 chorych zmarło z przyczyn niezależnych od nowotworu, przy czym

u 6 z nich stwierdzano w momencie zgonu czynną chorobę nowotworową.

Krzywą przeżycia całkowitego, estymowaną metodą Kaplana – Meiera, przedstawiono na Rycinie 1. Prawdopodobieństwo 4-letniego przeżycia całkowitego wyniosło 59%. Prawdopodobieństwo 4-letniego przeżycia wolnego od progresji wyniosło 52% (Rycina 2).

Wyniki analizy metodą wielowariantowego modelu proporcjonalnego ryzyka Coxa przedstawiono w Tabeli II. Niezależnymi czynnikami prognostycznymi, wpływającymi na prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego, okazały się: cecha T (T4 w porównaniu do T1-3; $p=0,049$), stopień sprawności ustroju (WHO 1 w porównaniu do WHO 0; $p=0,035$) oraz stan odżywienia (istotny ubytek wagi ciała przed leczeniem lub jego brak; $p=0,025$). Chorzy, u których wyjściowo stwierdzono cechę T4, mieli w każdym momencie obserwacji ryzyko zgonu dwukrotnie wyższe od pozostałych. Ryzyko zgonu u chorych z upośledzonym stopniem sprawności było blisko 2,5x wyższe w porównaniu do pacjentów w stopniu sprawności 0. Wreszcie, chorzy z ubytkiem masy ciała przekraczającym 10% stanu wyjściowego mieli ryzyko zgonu niespełna 2,5x wyższe od pozostałych. Pozostałe analizowane czynniki histokliniczne nie miały niezależnego wpływu na czas przeżycia całkowitego. Niezależnymi czynnikami prognostycznymi, wpływającymi na prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od progresji, były: stopień sprawności ($p=0,001$) i stan alimentacji przed leczeniem ($p=0,017$). Ryzyko progresji nowotworu u chorych z upośledzonym

Tabela II. Model proporcjonalnego ryzyka Coxa

	Wskaźnik ryzyka	Błąd standardowy	Z	P> z	[95% przedział ufności]	
Przeżycie całkowite						
spadek wagi > 10%	2,360003	0,9039232	2,24	0,025	1,114005	4,999631
PS wg WHO (1 vs 0)	2,418296	1,014045	2,11	0,035	1,063119	5,500941
cecha T4	1,995413	0,6996323	1,97	0,049	1,003654	3,967175
Przeżycie bez progresji						
spadek wagi > 10%	2,475752	0,9407035	2,39	0,017	1,175652	5,213573
PS wg WHO (1 vs 0)	3,97399	1,714758	3,20	0,001	1,705837	9,257978

stopniem sprawności było blisko czterokrotnie wyższe niż w przypadku stopnia sprawności 0. U chorych z istotnym ubytkiem masy ciała odnotowano 2,5x wyższe ryzyko progresji w porównaniu do pozostałych. Inne analizowane czynniki histokliniczne nie miały niezależnego wpływu na czas przeżycia wolnego od progresji nowotworu.

Dyskusja

Program jednoczesnej radiochemioterapii, zastosowany w odniesieniu do analizowanej grupy chorych, był pierwszym protokołem tego typu leczenia, wdrożonym w Centrum Onkologii w Warszawie. Strategia radiochemioterapii oparta była na doświadczeniach wynikających z wczesnych badań randomizowanych, realizowanych głównie w ośrodkach amerykańskich, które wykazały, że dodanie w sekwencji jednoczesnej cisplatyny i / lub 5-fluouracylu do napromieniania skutkuje u chorych na zaawansowane raki narządów głowy i szyi poprawą wyników w porównaniu do radioterapii wyłącznej lub poprzedzonej neoadiuwantową chemioterapią [18, 19]. Zastosowanie frakcjonowania cisplatyny podyktowane było dążeniem do ograniczenia ryzyka niepożądanych działań leku.

Tolerancja jednoczesnej radiochemioterapii z udziałem 5-fluorouracylu i niskich dawek cisplatyny była możliwa do zaakceptowania, pomimo wystąpienia u zdecydowanej większości chorych nasilonych wczesnych odczynów popromiennych błon śluzowych. Hematologiczne działania niepożądane dotyczyły stosunkowo nielicznych chorych, miały ograniczone nasilenie i przejściowy charakter. W szczególności nie odnotowano stanów bezpośredniego zagrożenia życia, mogących być efektem krytycznej korelacji neutropenii i nasilonego wczesnego odczynu popromiennego. Dość istotny problem stanowiły niezależne infekcje, często obserwowane w trakcie leczenia chorych na zaawansowane raki narządów głowy i szyi. Inne działania niepożądane miały ograniczone nasilenie. Podsumowując, można stwierdzić, że stopień nasilenia działań niepożądanych obserwowany w analizowanym materiale jest zbliżony do podawanego przez innych autorów. Obserwacje te jednakże potwierdzają powszechną opinię o wysokiej wczesnej toksyczności jednoczesnej radiochemioterapii.

Wczesny efekt leczenia skojarzonego, wyrażający się odsetkiem całkowitych regresji uzyskanych w grupie chorych na zaawansowane lokoregionalnie raki ustnej części gardła, można uznać za bardzo dobry. W pewnym stopniu przyczyniła się do tego opcja szybkiej interwencji chirurgicznej w odniesieniu do węzłów chłonnych w przypadku braku całkowitej regresji regionalnej. Osiągnięcie wyleczenia regionalnego u chorych na zaawansowane raki narządów głowy i szyi stanowi jeden z krytycznych elementów leczenia zachowawczego. Wiadomo bowiem, że prawdopodobieństwo wyleczenia w zakresie ogniska pierwotnego jest wyższe od prawdopodobieństwa uzyskania całkowitej patologicznej regresji zmian w węzłach chłonnych szyi, szczególnie w przypadku pierwotnego zaawansowania N2-3 [3]. Problem określenia miejsca

wycięcia układu chłonnego szyi w sekwencji do radiochemioterapii pozostaje przedmiotem dyskusji [20-24]. Większość autorów skłania się do wykonywania zabiegu jedynie u chorych z niecałkowitą regresją regionalną, ale w części ośrodków rekomendowane jest wycięcie układu chłonnego szyi zawsze, niezależnie od efektu radiochemioterapii [21,22]. Opcja interwencji chirurgicznej jedynie w przypadku niepełnej regresji regionalnej jest uzasadniona o tyle, że pozwala na uniknięcie niepotrzebnych zabiegów operacyjnych u chorych, którzy osiągnęli faktyczną eradykację zmian nowotworowych w zakresie węzłów chłonnych szyi [23, 24].

Odsetki odległych przeżyć całkowitych i przeżyć wolnych od progresji są wręcz zaskakująco wysokie. Należy jednak podkreślić, że zbliżone odsetki przeżyć wieloletnich podawane były przez innych autorów, a uzyskano je w badaniach II fazy, czy też w niektórych doświadczeniach randomizowanych [6, 7, 9, 25]. Wytlumaczeniem uzyskania tak dobrych wyników może być w dużej mierze selektywny dobór chorych do leczenia. W połowie lat 90., wprowadzając jednoczesną radiochemioterapię do praktyki klinicznej, mieliśmy duże obawy co do tolerancji agresywnego leczenia i z tego powodu chorzy byli kwalifikowani nadzwyczaj starannie. Radiochemioterapia wdrażana była u chorych w relatywnie młodym wieku (większość poniżej 55 roku życia), z wysokim stopniem sprawności (WHO 0-1), bez współistniejących schorzeń mogących wpływać na przebieg leczenia i czas przeżycia. U większości chorych nie obserwowano upośledzenia alimentacji, a w marginalnej liczbie przypadków stwierdzano wyjściowo niski poziom hemoglobiny. Należy także odnotować, że zaawansowanie miejscowe T4 stwierdzano jedynie u 34%, zaś masywne zmiany węzłowe N3 u nieco ponad 20% chorych. Istotny może być także fakt, że w ponad 40% przypadków rozpoznano raka o niskim stopniu zróżnicowania, a więc nowotwór o oczekiwanej relatywnie wysokiej wrażliwości na napromienianie i chemioterapię.

Najczęstszą przyczynę niepowodzeń radiochemioterapii stanowiły niewyleczenia i nawroty lokoregionalne, co jest charakterystyczne dla raków narządów głowy i szyi, niezależnie od zastosowanego postępowania [3]. Przerzuty odległe wystąpiły u 11% chorych. Odsetki te są zbliżone do podawanych w innych opracowaniach, dotyczących jednoczesnej radiochemioterapii [4-10, 20]. Ryzyko wystąpienia przerzutów odległych w wieloletniej obserwacji w przypadku płaskonabłonkowego raka narządów głowy i szyi, w tym raka ustnej części gardła, waha się pomiędzy 10 a 25% [3]. Według współczesnej wiedzy, skojarzenie napromieniania z chemioterapią w sekwencji jednoczesnej nie zmniejsza prawdopodobieństwa rozsiewu. Logicznym wytłumaczeniem tego zjawiska jest stosowanie relatywnie niskich skumulowanych dawek cytostatyków w ograniczonym czasie radioterapii, co nie stwarza możliwości skutecznej eradykacji subklinicznych zmian przerzutowych, zlokalizowanych poza objętością napromienianą.

Niezależnymi czynnikami prognostycznymi, wpływającymi na czas przeżycia całkowitego, okazały się: stopień

zaawansowania, stopień sprawności i stan alimentacji. Dwa ostatnie czynniki wpływały również na czas przeżycia wolnego od progresji. Negatywne znaczenie miejscowego zaawansowania nowotworu (cecha T4) jest logiczne. Natomiast do pewnego stopnia zaskoczeniem jest siła prognostyczna czynników charakteryzujących chorego, czyli stopnia sprawności i alimentacji. Wiadomo jednak, że czynniki te wpływają na tolerancję agresywnego leczenia, co niewątpliwie może determinować jego wyniki. Do badań randomizowanych, zarówno w przeszłości, jak i obecnie, kwalifikowani są jedynie chorzy w wysokim stopniu sprawności [4-10]. Upośledzenie alimentacji natomiast, może stanowić źródło nasilonych działań niepożądanych, które w swoim przebiegu usposabiają do wystąpienia kaskady zdarzeń, zwiększających zarówno ryzyko niepowodzenia leczenia, jak też rozwoju zaburzeń metabolicznych i schorzeń współistniejących, co w efekcie przekłada się na istotne pogorszenie rokowania.

Należy zwrócić uwagę na kilka innych interesujących spostrzeżeń. Jednym z nich jest obserwowany brak wpływu cechy N na rokowanie. Prawdopodobnie przyczyną tego zjawiska było obligatoryjne, szybkie wdrażanie procedury wycięcia układu chłonnego szyi w przypadku uzyskania jedynie częściowej regresji regionalnej. Obserwacja ta potwierdza celowość tego typu interwencji chirurgicznej w krótkim czasie po zakończeniu radiochemioterapii, niezależnie od utrzymującego się wczesnego odczynu popromiennego [23, 24]. Interesujący jest też brak wpływu intensywności podawania 5-fluorouracylu na odległe wyniki leczenia. Zagadnienie optymalnej intensywności chemioterapii, co współcześnie dotyczy najczęściej cisplatyny, stosowanej jednocześnie z napromienianiem, pozostaje przedmiotem kontrowersji [25]. Tym bardziej wątpliwości dotyczą 5-fluorouracylu, z racji ograniczonych danych klinicznych na ten temat. Retrospektywnie wydaje się, że najważniejszym elementem chemioterapii w ramach analizowanego protokołu było skojarzone podawanie cisplatyny i 5-fluorouracylu w pierwszym tygodniu napromieniania. Uzyskane wyniki dowodzą, że kolejne, cotygodniowe wlewy 5-fluorouracylu miały mniejsze znaczenie. Należy przy tym podkreślić, że strategia jednoczesnej radiochemioterapii w Klinice Nowotworów Głowy i Szyi uległa zmianie w 2002 roku. Od tego czasu, w oparciu o doświadczenia własne i doniesienia literaturowe, stosowany jest zmodyfikowany protokół, w którym chemioterapia ograniczona jest do cisplatyny, podawanej trzykrotnie w trakcie napromieniania w skumulowanej dawce 300 mg/m².

Nie stwierdzono natomiast prognostycznego znaczenia całkowitego czasu leczenia. Przyczyny mogą być dwie. Po pierwsze, długo trwające przerwy w napromienianiu dotyczyły jedynie 9 chorych. Po drugie, w niektórych doniesieniach wykazano, że w przypadku jednoczesnej radiochemioterapii całkowity czas leczenia odgrywa mniejszą rolę prognostyczną niż przy leczeniu ograniczonym do wyłącznego napromieniania [6]. W analizie statystycznej nie stwierdzono także prognostycznego znaczenia poziomu hemoglobiny, ale mała liczba chorych z niskim wyjściowo poziomem Hb nie upoważnia do

wyciągania wniosków z tej obserwacji. Pozostałe czynniki prognostyczne, takie jak wiek, płeć czy patomorfologiczny stopień zróżnicowania raka nie miały prognostycznego wpływu na odległe wyniki leczenia. Niski stopień zróżnicowania raka jest uznawany za korzystny czynnik predykcyjny w aspekcie odpowiedzi na chemioterapię, ale z kolei determinuje on bardziej agresywny naturalny przebieg kliniczny nowotworu, co w długiej obserwacji prawdopodobnie niweluje potencjalne korzyści.

Podsumowanie

Jednoczesna radiochemioterapia chorych na raka ustnej części gardła w III i IV stopniu klinicznego zaawansowania jest leczeniem skutecznym, ale obciążonym znaczną wczesną toksycznością. Korzyść z zastosowania tej metody postępowania odnoszą przede wszystkim chorzy charakteryzujący się wysokim stopniem sprawności i brakiem upośledzenia alimentacji. Czynniki te powinny być szczególnie brane pod uwagę przy kwalifikowaniu do leczenia. Niezbędne jest też prowadzenie intensywnego leczenia wspomagającego w trakcie radiochemioterapii, ze szczególnym uwzględnieniem zapewnienia prawidłowej alimentacji.

Doc. dr hab. med. Andrzej Kawecki

Klinika Nowotworów Głowy i Szyi

Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie

ul. W.K. Roentgena 5, 02-781 Warszawa

Piśmiennictwo

1. Wojciechowska U, Didkowska J, Tarnowski W i wsp. *Nowotwory złośliwe w Polsce w 2002 roku*. Warszawa: Wyd. Weda; 2004.
2. Bernier J, Bentzen SM. Radiotherapy for head and neck cancer; latest developments and future perspectives. *Curr Opin Oncol* 2006; 18: 240-7.
3. Vokes EE, Weichselbaum RR, Lippman S i wsp. Head and neck cancer. *N Eng J Med* 1993; 328: 184-94.
4. Denis F, Garaud P, Bardet E i wsp. Final results of the 94-01 French Head and Neck Oncology and Radiotherapy Group randomized trial comparing radiotherapy alone with concomitant radiochemotherapy in advanced-stage oropharynx carcinoma. *J Clin Oncol* 2004; 22: 69-76.
5. Adelstein DJ, Li Y, Adams GL i wsp. An Intergroup phase III comparison of standard radiation therapy and two schedules of concurrent chemoradiotherapy in patients with unresectable squamous cell head and neck cancer. *J Clin Oncol* 2003; 21: 92-8.
6. 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.
7. 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: 1798-804.
8. 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.
9. 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.
10. Budach V, Stuschke M, Budach W i wsp. Hyperfractionated accelerated chemoradiation with concurrent fluorouracil-mitomycin is more effective than dose-escalated hyperfractionated accelerated radiation therapy alone in locally advanced head and neck cancer: Final results of the

- radiotherapy cooperative clinical trials group of German Cancer Society 95-06 prospective randomized trial. *J Clin Oncol* 2005; 23: 1125-35.
11. Pignon JP, Baujat B, Bourhis J. Individual patient data meta analysis in head and neck carcinoma: What have we learnt? *Cancer Radiother* 2005; 9: 31-36.
 12. Munro AJ. An overview of randomized controlled trials of adjuvant chemotherapy in head and neck cancer. *Br J Cancer* 1995; 71: 83-91.
 13. El Sayed S, Nelson N. Adjuvant and adjunctive chemotherapy in the management of squamous cell carcinoma of the head and neck region. Meta-analysis of prospective and randomized trials. *J Clin Oncol* 1996; 14: 838-47.
 14. Browman GP, Hodson DI, Mackenzie RJ i wsp. Choosing a concomitant chemotherapy and radiotherapy regimen for squamous cell head and neck cancer: a systematic review of published literature with subgroups analysis. *Head Neck* 2001; 23: 579-89.
 15. Forastiere AA, Ang K, Brizel D i wsp. Head and neck cancers, *J Natl Compr Canc Netw* 2005; 3: 316-91.
 16. Maguire PD, Meyerson MB, Neal CR i wsp. Toxic cure: Hyperfractionated radiotherapy with concurrent cisplatin and fluorouracil for Stage III and IVA head and neck cancer in the community. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 58: 698-704.
 17. Denis F, Garaud P, Bardet E i wsp. Late toxicity results of the GORTEC 94-01 randomized trial comparing radiotherapy with concomitant radiochemotherapy for advanced-stage oropharynx carcinoma. Comparison of LENT/SOMA, RTOG/EORTC and NCI-CTC scoring system. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 55: 93-8.
 18. Browman GP, Cripps C, Hodson DI i wsp. Placebo-controlled randomized trial on infusional fluorouracil during standard radiotherapy in locally advanced head and neck cancer. *J Clin Oncol* 1994; 12: 2648-53.
 19. Taylor SG, Murphy 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; 12: 385-395.
 20. Vokes EE, Kies MS, Haraf DJ i wsp. Concomitant chemoradiotherapy as primary treatment for locoregionally advanced head and neck cancer. *J Clin Oncol* 2000; 18: 1652-61.
 21. Brizel DM, Prosnitz RG, Hunter S i wsp. Necessity for adjuvant neck dissection in setting of concurrent chemoradiation for advanced head and neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 58: 1418-23.
 22. MacHam SA, Adelstein DJ, Rybicki LA i wsp. Who merits a neck dissection after definitive chemoradiotherapy for N2-3 squamous cell head and neck cancer? *Head Neck* 2003; 25: 791-8.
 23. Grabenbauer GG, Rodel C, Ernst-Strecken A i wsp. Neck dissection following radiochemotherapy of advanced head and neck cancer: For selected cases only? *Radiother Oncol* 2003; 66: 57-63.
 24. Narayan K, Crane CH, Kleid S i wsp. Planned neck dissection as an adjunct to the management of patients with advanced neck disease treated with definitive radiotherapy: For some or for all? *Head Neck* 1999; 21: 606-13.
 25. Brizel DM, Esclamado R. Concurrent chemoradiotherapy for locally advanced, nonmetastatic, squamous cell carcinoma of the head and neck: consensus, controversy and conundrum. *J Clin Oncol* 2006; 24: 2612-7.

Otrzymano: 20 sierpnia 2007 r.

Przyjęto do druku: 30 października 2007 r.