

Porównanie skuteczności i tolerancji jednoczasowej radio-chemioterapii z samodzielnią, przyspieszoną radioterapią u chorych na średnio zaawansowanego raka płaskonabłonkowego rejonu głowy i szyi.

Słowa kluczowe: rak płaskonabłonkowy rejonu głowy i szyi, nowotwory rejonu głowy i szyi, radiochemioterapia, radioterapia przyspieszona

Cel pracy: Porównanie skuteczności i tolerancji jednoczasowej radio-chemioterapii (CCR) i samodzielnej, przyspieszonej radioterapii (ARA) u chorych na średnio zaawansowane raki płaskonabłonkowe rejonu głowy i szyi (MAHNC).

Materiał i metody: Retrospektywnie przeanalizowano dane 101 chorych na MAHNC (T2-T4aN0-N2), którzy wzięli na udział w randomizowanym badaniu klinicznym HN08-PT przeprowadzonym w I Klinice Radioterapii i Chemioterapii w latach 2008-2013. Większość stanowili mężczyźni (77). Średnia, jak i mediana wieku wynosiły 59 lat (37 - 80 lat). Tytoń paliło 77% (78) chorych. Najczęściej rozpoznawany był rak gardła środkowego (47%), następnie rak krtani (38%), najrzadziej rak gardła dolnego (15%). Zależnego od HPV raka gardła środkowego potwierdzono u 9% chorych. ARA została zastosowana u 54, a CCR u 47 chorych. W analizach wykorzystano metody statystyki opisowej oraz metodę Kaplana-Meiera, test log-rank, test Fleminga-Harringtona, model proporcjonalnego ryzyka Coxa, dokładny test Fishera i test oceny trendu Cochran-Armitage'a.

Wyniki: Mediana czasu obserwacji wyniosła 48 miesięcy (2-120 miesięcy). Miejscowy nawrót raka potwierdzono w 26% przypadków po ARA i w 15% po CCR. Wznowa regionalna, dotyczyła odpowiednio 17% i 13% chorych. Odległe przerzuty raka pojawiły się w 9% przypadków po ARA i w 6% po CCR. Drugi niezależny nowotwór (SPT) rozpoznano w toku obserwacji po leczeniu u 24 chorych. Odsetek 5-letnich OS w ramieniu CCR i ARA wynosił odpowiednio 51% i 36% ($p=0,089$), 5-letnie DFS - 75% (CCR) i 55% (ARA) ($p=0,098$), a 5-letnie odsetki LRC - 79% przypadków po CCR i 62% po ARA ($p=0,199$). 5-letnie odsetki przeżycia bez SPT dotyczyły 77% przypadków CCR i 67% ARA ($p=0,7$). Najwyższy odsetek 5-letniego OS dotyczył chorych na raka gardła dolnego leczonych metodą CCR (83%) ($p=0,032$). W grupie chorych na raki krtani odnotowano istotną statystycznie różnicę odsetka 5-letnich OS na korzyść CCR wynoszącą 21% ($p=0,025$). 5-letnie OS przypadków HPV-zależnych po CCR było dłuższe niż pozostałych chorych (CCR: 75% dla HPV+ vs. 63% dla HPV-, ARA: 58% dla HPV+ vs. 40% dla HPV-). Odsetki 5-letnich OS wynosiły: 78% dla niepalących i 45% dla palących z podgrupy CCR oraz 43% dla

niepalących i 33% dla palących z podgrupy ARA. Odsetki chorych żyjących 5 lat z podgrupy CCR wynosiły dla nasilenia odczynu śluzówkowego w stopniu II i III odpowiednio: 23% i 62% ($p = 0,021$), zaś w podgrupie ARA odpowiednio 40% i 38%. Silnie istotna statystycznie ($p = 0,003$) okazała się różnica w OS pacjentów z nasileniem odczynu skórno-słuzowego w II stopniu - najdłuższe przeżycie zaobserwowano u chorych po CCR (mediana OS wynosiła 119 miesięcy), natomiast najkrótsze przeżycie odnotowano u chorych po leczeniu metodą ARA (mediana OS około 34 miesięcy). Odsetki przypadków z 5-letnim OS w podgrupach, w których zastosowano 2 i 3 cykle chemioterapii wynosiły odpowiednio, 54% i 55% i różniły się znamienne względem odsetka 20% z podgrupy, gdzie podano 1 cykl (odpowiednio $p = 0,032$ i $p = 0,027$). Ryzyko zgonu pacjenta po leczeniu metodą ARA było o 73% wyższe niż po zastosowaniu metody CCR ($p = 0,04$). Podobnie, ryzyko nawrotu raka, a także wznowy raka w miejscu pierwotnym i/lub w układzie chłonnym szyi było około 2,3 krotnie wyższe (odpowiednio $p = 0,031$ i $p = 0,037$) po zastosowaniu metody ARA. Wśród pozostałych czynników niezależny związek z ryzykiem zgonu wykazano dla nikotynizmu (2,4 krotny wzrost ryzyka dla palących, $p = 0,01$) i ostrego odczynu popromiennego błony śluzowej ocenianego w skali CTCAE (54% spadek ryzyka, gdy nasilenie odczynu osiągnęło podczas leczenia III stopień, $p = 0,004$). Umiejscowienie raka wiązało się niezależnie z ryzykiem jego nawrotu ocenianym zarówno w sensie ogólnym (DFS) jak i loko-regionalnym (LRC) w taki sposób, że dla raka krtani było odpowiednio 2,7 ($p = 0,016$) i 3,4 ($p = 0,007$) krotnie wyższe niż raka gardła środkowego. Istnieje istotna statystycznie zależność między nasileniem ostrego popromiennego odczynu błon śluzowych gardła i krtani, a wystąpieniem przerzutów odległych ($p = 0,003$) oraz pojawieniem się wznowy miejscowej i/lub regionalnej ($p=0,04$). Im wyższe nasilenie ostrego odczynu śluzówkowego, tym niższe było prawdopodobieństwo wystąpienia przerzutów i loko-regionalnej wznowy raka.

Wnioski: Założenie o jednakowej skuteczności przyspieszonej radioterapii (ARA) i jednoczesnej radio-chemioterapii (CCR) u chorych na raka głowy i szyi okazało się błędne, korzyść kliniczna związana z dodaniem do radioterapii konwencjonalnej 2-3 dużych dawek chemioterapii cisplatyną (100mg/m²) odnosi się zarówno do ryzyka zgonu pacjenta jak i ryzyka wznowy raka (miejscowej i regionalnej). Zysk leczniczy związany z CCR dotyczył głównie chorych na raka krtani i gardła dolnego, natomiast u chorych na raka środkowej części gardła odnotowano podobną skuteczność obu metod. Może to sugerować, że raki gardła środkowego bardziej odpowiadają na napromienianie przyspieszoną repopulacją niż raki krtani i gardła dolnego, przez co są lepszymi „kandydatami” do radioterapii

przyspieszonej. Różne nasilenie ostrego popromiennego odczynu błony śluzowej gardła i krtani podczas radioterapii i chemioterapii RGiS jest indywidualnym wyrazem jej wrażliwości, przekładającym się na różny ubytek komórek macierzystych. Jest wielce prawdopodobne, że komórki raka płaskonabłonkowego pochodzącego z tej błony śluzowej mogą zachowywać osobniczą wrażliwość zdrowych komórek jej nabłonka i cytotoksyczny efekt radioterapii lub radio-chemioterapii raka pozostaje w prostej relacji z nasileniem ostrego odczynu popromiennego zdrowej błony śluzowej. Chemioterapia cisplatyną w trakcie radioterapii RGiS wpływa nie tylko na redukcję ryzyka wznowy miejscowej, regionalnej i przerzutów odległych, ale też u wyleczonych chorych oddala w czasie ujawnienie drugiego pierwotnego nowotworu (SPT). Nikotynizm stwierdzony w badaniu HN08 u większości chorych jest, jak pokazują doświadczenia własne, synonimem obciążenia chorobami współistniejącymi o charakterze przewlekłym i obciążenie to ma wpływ nie tylko na tolerancję leczenia onkologicznego ale i przeżycie pacjenta w okresie obserwacji po leczeniu. W tym rozumieniu uznanie nikotynizmu za niezależny negatywny czynnik prognostyczny dla przeżycia chorych jest oczywiste. Chorzy na średnio zaawansowane raki płaskonabłonkowe krtani i gardła dolnego powinni być leczeni z wyboru za pomocą jednoczesnego napromieniania i chemioterapii cisplatyną, o ile nie występują przeciwwskazania do leczenia systemowego. Chorzy na średnio zaawansowane raki gardła środkowego powinni być leczeni zależnie od etiologii HPV: przypadki HPV+ za pomocą jednoczesnego napromienia i chemioterapii cisplatyną, przypadki HPV- mogą z podobnym skutkiem podlegać przyspieszonej radioterapii lub jednoczesnej radio-chemioterapii.