

RETROSPEKTIVNÍ HODNOCENÍ LÉČEBNÝCH VÝSLEDKŮ U PACIENTŮ S NASOFARYNGEÁLNÍM KARCINOMEM LÉČENÝCH V ÚRO FNB PRAHA OD ROKU 1990 DO ROKU 2005

RETROSPECTIVE ANALYSIS OF TREATMENT RESULTS IN PATIENTS WITH NAZOPHARYNGEAL CARCINOMA TREATED AT THE INSTITUTE OF RADIATION ONCOLOGY PRAGUE FROM 1990 TO 2005

HOLEČKOVÁ P.¹, PÁLA M.¹, MAŠEK M.², VESELÝ J.³, SVOBODNÍK A.⁴, KRÁLOVÁ D.⁴

¹ ÚSTAV RADIAČNÍ ONKOLOGIE FAKULTNÍ NEMOCNICE BULOVK A I.LF UK, PRAHA

² RADIOLOGICKÁ KLINIKA FAKULTNÍ NEMOCNICE BULOVK A I.LF UK A IPVZ, PRAHA

³ OTORHINOLARYNGOLOGICKÉ ODDĚLENÍ FAKULTNÍ NEMOCNICE NA BULOVCE

⁴ CENTUM BIOSTATISTIKY A ANALÝZ, MASARYKOVA UNIVERSITA BRNO

Souhrn

Radioterapie je klíčovou modalitou v terapii karcinomu nazofaryngu. V Ústavu radiační onkologie jsme v posledních 15 letech léčili 62 nemocných s tímto karcinodem, v jednotlivých obdobích se protokoly léčby lišily. Od dříve používané neoadjuvantní chemoterapie nastal odklon a používána je konkomitantní chemoradioterapie následovaná třemi cykly adjuvantní chemoterapie. Protokol léčby karcinomu nasofaryngu používaný v ÚRO FNB je v soulase s výsledky posledních klinických studií III. fáze, závěry ASCO i ECCO a NCCN protokoly. Pětileté přežití v našem souboru je srovnatelné s pětiletým přežitím udávaným ve světové literatuře.

Klíčová slova: karcinom nasofaryngu, radioterapie, neoadjuvantní a adjuvantní chemoterapie, konkomitantní chemoradioterapie, pětileté přežití.

Summary

Radiotherapy plays the main role in the treatment of the nasopharyngeal carcinoma. We have treated 62 patients with this carcinoma at the Institute of Radiation Oncology in the last fifteen years. Different protocols were used in different time periods, from neoadjuvant chemotherapy to concomitant chemoradiotherapy followed by adjuvant chemotherapy. The used protocol was based on phase III studies and recommendations of ASCO, ECCO conferences and NCCN. The five year survival in our group is relevant to five year survival data reported in the literature.

Key words: carcinoma of the nasopharynx, radiotherapy, neoadjuvant and adjuvant chemotherapy, concomitant chemoradiotherapy, five year survival.

Úvod:

Karcinom nazofaryngu se od ostatních karcinomů, které se vyskytují v oblasti hlavy a krku, liší nejen anatomii orgánu, ze kterého vychází, ale i svou epidemiologií a chováním. Z toho vyplývá i logika managementu léčby, ve které je prioritní modalitou radioterapie.

Karcinom nazofaryngu je nádor vyskytující se v bělošské populaci zhruba v 0,19 případech na 100 tisíc obyvatel. Největší incidence má tento nádor v jihovýchodní Asii: 20,5/100 tisíc obyvatel. Vzhledem k rozdílu incidence zaznamenaným v Evropě a Severní Americe oproti jihovýchodní Asii a vzhledem k tomu, že riziko jeho vzniku se pro bělochy zvyšuje, narodí-li se a žijí-li v Asii a pro Asiaty snižuje, narodí-li se a žijí-li v Evropě či Americe, předpokládá se, že v etiologii tohoto nádoru nehrají roli pouze genetické vlivy, EBV a radiace v dětství, ale i lokální dietetické návyky (slané ryby v jihovýchodní Asii).

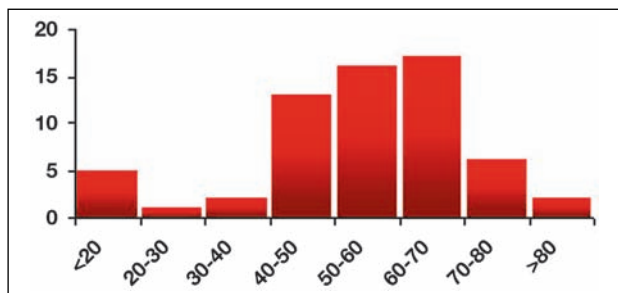
Nejčastějším místem vzniku tohoto nádoru je laterální stěna nazofaryngu a díky bohatému lymfatickému řečišti vzni-

ká krční lymfadenopatie u 90% nemocných. Výskyt vzdálených metastáz koreluje s výskytem metastáz v krčních uzlinách a s histologickým typem nádoru více, než s velikostí primárního nádoru.

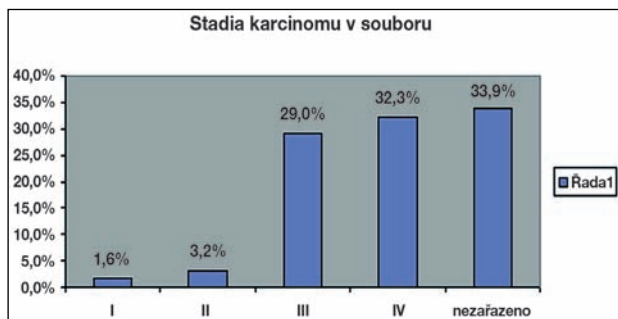
Mezi prognostické faktory se řadí: typ nádoru, grading nádoru, stadium nádoru, performance status pacienta.

Zatímco v terapii hraje prim radiační onkolog, v diagnostice je to ORL specialista a rentgenolog. Mezi obligatorní vyšetření, která se týkají primárního nádoru a regionálních lymfatických uzlin, by měla patřit kromě odběru anamnézy a kvalitního fyzikálního vyšetření i přímá a nepřímá nazofaryngoskopie a následně panendoskopie s odběrem mnohočetných biopsií. Vzhledem k možnému poškození VIII. hlavového nervu je doporučováno vstupní audiologické vyšetření /1/.

Magnetická rezonance dokáže nejlépe posoudit vztah tumoru ke zdravým měkkým tkáním, ale vzhledem k nepřilíživé dostupnosti magnetické rezonance v našich podmínkách, je počítačová tomografie metodou plně vyhovující,



Graf 1



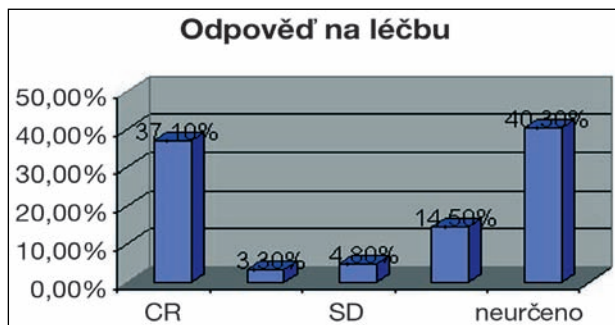
Graf 2

kteří lépe posoudí vztah tumoru ke kostěným strukturám. V rámci stagingu by měl být proveden rentgen plic a UZ jater. Scintigrafie skeletu je doporučována u anaplastických karcinomů a u pacientů se skeletálními bolestmi.

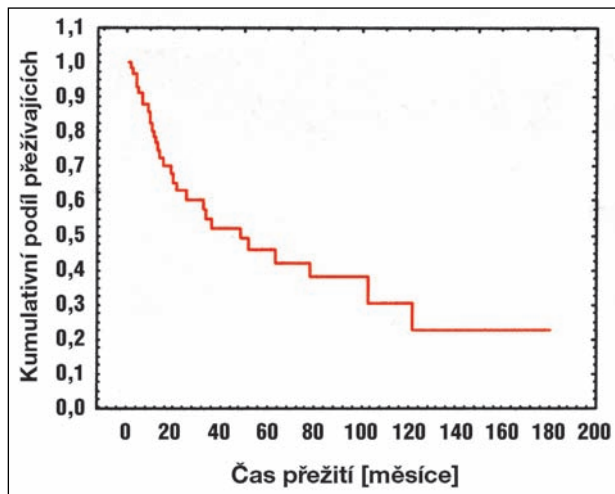
Radioterapie je základní léčebnou modalitou, zatímco chirurgie je rezervována případně pro disekci lymfatických uzlin. K radioterapii jsou používány vysokoenergetické ozařovače (lineární urychlovače). Ozařuje se dávkou minimálně 70 Gy v denní frakcionaci 1,8-2 Gy pondělí až pátek na oblast tumoru a dávkou 50 Gy taktéž normofrakcionovaně na oblast všech lymfatických uzlin a nadklíčků. Slibně vypadají režimy hyperfrakcionované či akcelarované, které zatím nejsou standardně používány. Samostatná radioterapie je používána k terapii stadia I event. stadia II. U stadia II-IVB (Intergroup 0099 study) je používána konkomitantní chemoradioterapie. Radioterapie opět ve standardní frakcionaci a celkové dávce spolu s platinovým derivátem, nejlépe cisplatinou (cDDP), podávaným buď jednou týdně v dávce 40 mg/m² či jednou za tři týdny v dávce 75-100 mg/m². Po konkomitantní chemoradioterapii by měla následovat adjuvantní chemoterapie režimem PF tj. cisplatinu a 5-fluorouracil (5-FU): cDDP 75-100 mg/m² dl a 5-FU 1000 mg v kontinuální infuzi/ 24 h dl-5 po 28 dnech, celkem 3x.

Stadium IVC je léčeno buď paliativní chemoterapií (ve výše uvedeném režimu PF), dovoluje-li tuto terapii stav pacienta nebo je podávána léčba symptomatická.

Radikální léčba karcinomu nazofaryngu sebou přináší řadu nežádoucích účinků způsobených nejen radioterapií, ale i chemoterapií. Mezi akutní reakce řadíme: mucositidy a xerostomii, které pak mohou způsobit bolesti, polykací potíže a hubnutí, reakce kožní, neustálou a zvracení a hematologickou či renální toxicitu. Pozdní toxicita může pro pacienta znamenat např.: xerostomii, defekty chrupu a osteoradionekrosu. Proto tato terapie vyžaduje dobrou léčbu podpurnou, tj. péči o dutinu ústní, péči o kůži v ozařované oblasti, podávání antiemetik, zavedení perkutánní endo-



Graf 3



Graf 4

skopické gastrostomie (PEG) a event. radioprotekci přípravkem amifostin (Ethyol).

Metody zpracování:

Výsledky byly zpracovány pomocí MS Excel a dále programem Statistika 7.0, Stat Soft, Inc. (2004) STATISTIKA (data analysis software systém) version 7. Výpočet mediánu přežití byl proveden pomocí Kaplan-Meierova odhadu. Vstupní hodnoty analýzy byly dokumentovány ve frekvenčních tabulkách.

Výsledky:

Soubor je tvořen 62 pacienty, kteří byli léčeni s diagnosou karcinomu nazofaryngu (číselná diagnosa- C110, C111, C112, C118, C119 podle MKN 10. verze) v Ústavu radiační onkologie FN Bulovka Praha od 1.1.1990 do 28.11.2005. Početnější skupinou byli muži než ženy (44: 18, což je 77%: 33%). Průměrný věk v době stanovení diagnózy byl 53,6 let a medián 55 let, nejmladšímu pacientovi bylo 14 a nejstaršímu 84 let (graf č. 1). Všichni pacienti (100%) měli histologicky ověřenou malignitu. Nejčastějším byl epidermoidní karcinom (74,2%), nediferencovaný karcinom (9,7%) a adenokarcinom (6,5%), ale vyskytly se i jiné typy nádorů a to malobuněčný karcinom, maligní melanom, esthesioneuroblastom, juvenilní angiofibrom, nediferencovaný karcinosarkom a jednou nebyl histologický typ nádoru určen. Lymfomy byly ze souboru vyjmuty zcela. Ve 33,9% nebyl stanoven histologický grading, nejčastěji se vyskytl grade 4 (27,4%) a dále grade 3 (22,6%). Špatně diferencované a nediferencované až anaplastické karcinomy

tvoří tedy 50% celkového počtu nádorů. Nejčastější potíže, která dovedla pacienta k lékaři byla bolest (29%), zhoršení sluchu (24%) a hmatná rezistence na krku (21%). Mezi další časté potíže patřil pocit zalehnutí uší, rýma a neprůchodnost nosu. Do kategorie ostatní byly zahrnuty- diplopie, nasolalie, maxilární sinusitida, externí otitida, epistaxe, pocit cizího tělesa v krku. U 5 pacientů potíže před stanovením diagnózy známy nebyly. Průměrná doba, po kterou měli pacienti potíže před stanovením diagnózy je 21,7 týdne a medián 13,5 týdne.

Rozdělení do stadií je následující: kategorie T- nezařazených je 22,6%, nejčastěji se vyskytuje stádium T3 (30,6%) a T4 (29%), lokálně pokročilé nádory tvoří 59,6% celkového počtu nádorů v souboru. V kategorii N- nezařazených je 27,4%, nejpočetnější skupinou je N2- 19 pacientů (30,7%). V době diagnózy bylo 54,9% pacientů řazeno do kategorie N1-3. V kategorii N0 je však pouze 17,7%. Vzdálené metastázy v době diagnózy byly zjištěny pouze u 1 pacienta tj. v 1,6%. U jednoho pacienta, který byl u nás reiradován a k nám odeslán s recidivujícím karcinomem z jiného pracoviště, nebyla původní TNM klasifikace zmíněna, proto je řazen do kategorie neznámo. Nejfrekventovanější je stádium IV (celkem 32,3%) a stádium III (29,0%), zatímco stádium I se vyskytuje pouze v 1,6% a stádium II v 3,2% nezařaditelných je 33,9%- viz graf č.2. Stádium IVC se vyskytlo v 1 případě.

Pacienti byli léčeni podle protokolů terapie platných v daném období. V léčbě 61 pacientů byla použita aktinoterapie (1 pacientka z těchto uvedených byla primárním zářením léčena ve FNM, v tabulce je proto řazena v řádce nezařeno). Nejčastějším zdrojem záření byl lineární urychlovač v 70,9%, kobaltový zářič byl použit ve 25,9%. V pěti případech bylo použito k ozáření lymfatických uzlin elektronové záření (7,1%) v kombinaci s gama zářením kobaltového ozařovače 4 krát (6,5%) a 1 krát v kombinaci se zářením elektromagnetickým (1,6%). Průměrná aplikovaná dávka (fyzikální) na oblast tumoru byla 61,8 Gy, medián 68 Gy. Ve většině případů byla použita normofrakce 1,8-2 Gy denně, čtyři pacienti byli ozáření hyperfrakce (6,5%), 1 pacient concomitant boostem (1,6%), v jednom případě byla použita brachyradioterapie jako boost (1,6%) a jedenkrát byla použita alternativní frakce s ohledem na stav pacienta (1,6%).

Neoadjuvantní chemoterapie byla aplikována v 25,8% (nejčastěji v kombinaci 2-3krát PF, ale vyskytla se i jiná schémata např. DDP+MTX), konkomitantní chemoradioterapie v 29,0% (nejčastěji od roku 2000 1x týdně DDP 40mg/m² po dobu záření, ale již v roce 1993 byl v konkomitanci použit BLM 3x týdně 15 mg) a adjuvantní chemoterapie v 17,7% (nejčastěji 3 krát PF).

Vzhledem k náročnosti konkomitantní chemoradioterapie,

která způsobuje nemalé nežádoucí účinky akutní (např. mukositivity, xerostomie a tím potíže s polykáním), jsou od roku 2001 pacientům zaváděny perkutánní endoskopické gastrostomie (PEG). V tomto souboru to bylo 11,7%. S ohledem na pozdní nežádoucí účinky (xerostomie) je od roku 2001 aplikováno radioprotektivum amifostin- v tomto souboru 17,7%.

Akutní toxicita: Akutní toxicita je hodnocena podle RTOG. Nejpočetnější v našem souboru je toxicita slizniční a to nejčastěji stupně 2 (38,4%), ale mucositida 3. stupně byla vyjádřena ve 25,5%, 4. stupeň se vyskytl v jednom případě, bez slizniční toxicity bylo 17,7% pacientů. Bolest se vyskytla celkem u 55% pacientů, stupeň 4 v 15%.

Pozdní toxicita: Dokumentovali jsme i pozdní toxicitu. Jeden z nejnejpříjemnějších a zároveň nejčastějších pozdních nežádoucích efektů, je xerostomie, v našem souboru se grade 2 vyskytl ve 4 případech (4,8%) a grade 3 v 1 případě (1,6%). 20 pacientů však hodnoceno nebylo vůbec.

Rekurence: Místa rekurencí choroby: lokoregionální relaps (n=6; 9,7%) a vzdálené metastázy: do jater (n=2; 3,3%), skelet (n=1; 1,6%) a do jater, plic a kostí současně (n=2, 3,3%). Rekurence choroby byly léčeny systémovou paliativní chemoterapií a 2 lokoregionální relapsy reiradiací (3,3%).

U 5 pacientů (8%) se vyskytl duplicitní tumor (1x ca prsu, 1x SCLC, 2x ca prostaty a 1x ca neznámého primárního zdroje).

Medián celkového přežití je 45,4 měsíců a medián bezpříznakového období 18,6 měsíců (ten však bylo možno testovat pouze na 24 pacientech).

Účinnost terapie: Kompletní remise bylo dosaženo u 23 pacientů (37,1%), parciální remise u 2 pacientů (3,2%) a stabilizace choroby u 3 pacientů (4,8%). Odpověď na léčbu však nemůžeme zhodnotit u 25 pacientů (40,3%), ti z poléčebného sledování unikli. U 9 pacientů (14,5%) došlo k progresi onemocnění, graf č.3.

Pětileté přežití pacientů léčených v ÚRO je 48 % (graf 4).

Závěr:

V literatuře publikované pětileté přežití pacientů s nazofaryngeálním karcinomem je 35-57% a průměrné pětileté přežití 40%. Naše výsledky jsou tedy konformní.

Poděkování:

Práce vznikla za finanční podpory grantu Běhu Terryho Foxe organizovaného Českou obcí sokolskou v roce 2004, jehož organizátorům i účastníkům děkuji.

Děkuji oběma statistikům za jejich pomoc při vyhodnocení nashromážděných dat.

Literatura:

1. Perez C.A., Brady L.W., Halperin E.C., et al., Principles and Practice of Radiation Oncology, 4th Edition, Lippincott Williams and Wilkins, s. 918-962
2. DeVita V.T., Hellman S., Rosenberg S.A., et al. Cancer- Principles and Practice of Oncology, 6th Edition, Lippincott Williams and Wilkins, s.824-832
3. Lee A.W.M., Management of nasopharyngeal carcinoma,

Education Book ECCO13, Paris, October 2005, ISSN 1359-6349, s. 414- 415

4. Al-Saraf M., Leblanc M., Giri P.G., et al., Chemoradiotherapy vs. Radiotherapy in patient with advance nasopharyngeal cancer. Phase III randomized intergroup study 0099. J Clin Oncol 1998, 16, 1310-1317
5. Chan A., Teo P., Twt L. A., et al., A prospective randomized study of chemoradiotherapy adjunctive to definitive radiotherapy in advanced nasopharyngeal carcinoma, Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1995, 33, 569-577
6. NCCN- Practice Guidelines in Oncology, Cancer of the Nasopharynx, www.nccn.org