

# Kvalita života pacientů s častými nádory dutiny ústní léčených pooperační brachyterapií s vysokým dávkovým příkonem pro těsné nebo pozitivní okraje

## Quality of Life After High-dose Brachytherapy in Patients with Early Oral Carcinoma

Doležalová H.<sup>1</sup>, Blechová N.<sup>2</sup>, Petera J.<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Stomatologická klinika LF UK a FN Hradec Králové

<sup>2</sup> Radiologická klinika LF UK a FN Hradec Králové

<sup>3</sup> Klinika onkologie a radioterapie LF UK a FN Hradec Králové

### Souhrn

**Východiska:** Prevalence karcinomů hlavy a krku v posledních dekádách stoupá, což představuje vážný sociální i medicínský problém. Retrospektivní hodnocení kvality života po léčbě brachyterapií s vysokým dávkovým příkonem (high-dose rate – HDR) u pacientů s časnými nádory dutiny ústní. **Materiál a metody:** Kvalita života byla hodnocena u 14 pacientů léčených HDR brachyterapií pro časně nádory dutiny ústní (jazyk, spodina dutiny ústní) léčených na klinice Onkologie a radioterapie LF UK a FN Hradec Králové. Pro hodnocení byly použity dotazníky EORTC QLQ-C30 a EORTC QLQ-H&N 35. Hodnocení bylo provedeno 12 měsíců po léčbě. Všichni pacienti podepsali před zařazením do studie informovaný souhlas. Dotazníky pacienti vyplňovali samostatně, bez asistence zdravotnického personálu. **Výsledky:** Celkový zdravotní stav podle EORTC QLQ-C30 byl hodnocen 70 body. Nejzávažnějšími symptomy byly únava, nespavost, ztráta chuti k jídlu, dušnost a finanční problémy. EORTC QLQ-H&N 35 identifikoval jako hlavní problémy přibírání na váze, kašel, bolest, lepkavé sliny a problémy s jídlem ve společnosti. Naopak ztráta na váze, porucha řeči, otvírání úst, polykání a senzorické obtíže hrály nevýznamnou roli. **Závěr:** HDR brachyterapie představuje efektivní metodu léčby časných nádorů dutiny ústní s uspokojivou kvalitou života. Bylo by prospěšné iniciovat prospektivní multicentrické multidisciplinární studie zaměřené na kvalitu života pacientů s nádory hlavy a krku, kteří jsou léčeni různými způsoby léčby, a pak provést jejich porovnání.

### Klíčová slova

nádory dutiny ústní – brachyterapie – kvalita života

Článek vznikl za podpory grantu PROGRES Q 40/13.

This article was supported by grant PROGRES Q 40/13.

Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádné komerční zájmy.

The authors declare they have no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zaslané do biomedicínských časopisů.

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE recommendation for biomedical papers.



MUDr. Helena Doležalová  
Stomatologická klinika  
LF UK a FN Hradec Králové  
Sokolská 581  
500 05 Hradec Králové  
e-mail: helena.dolezalova@fnhk.cz

Obdrženo/Submitted: 17. 1. 2018

Přijato/Accepted: 4. 2. 2018

doi: 10.14735/amko2018125

## Summary

**Background:** The prevalence of head and neck tumors has continually increased over the past decades, which is a serious medical and social problem. This study retrospectively assessed the quality of life of patients with early-stage oral cavity tumors after high-dose rate (HDR) brachytherapy. **Material and Methods:** Quality of life was evaluated in 14 patients with early-onset oral cavity tumors who underwent HDR brachytherapy at the Department of Oncology and Radiotherapy, University Hospital Hradec Kralove. The standardized EORTC QLQ-C30 and EORTC QLQ-H&N 35 questionnaires were used. Patients completed these questionnaires at 12 months after treatment. **Results:** The general health status was scored 70 points using the EORTC QLQ-C30 questionnaire. Fatigue, insomnia, loss of appetite, dyspnea, and financial problems were the most severe problems reported. The main problems identified by the EORTC QLQ-H&N 35 questionnaire were weight gain, coughing, pain, sticky saliva, and difficulties eating in public. On the contrary, patients did not significantly suffer weight loss, speech impairments, difficulties in mouth opening or swallowing, or sensory problems. **Conclusion:** HDR brachytherapy is an effective treatment for early oral cancer that leaves patients with an acceptable quality of life. A prospective, multicentric study focused on the quality of life of patients with head and neck tumors is required.

## Key words

oral cancer – brachytherapy – quality of life

## Východiska

Chirurgická léčba, brachyterapie (BRT) a zevní ozařování (external-beam radiotherapy – EBRT) jsou standardně užívané metody léčby časných karcinomů dutiny ústní (cT1-2cN0M0). Samostatná chirurgická léčba je v případě těsných resekcí okrajů (< 5 mm), v přítomnosti lymfovaskulární či perineurální invaze, u špatně diferencovaných

nádorů a u nádorů s tloušťkou > 5 mm provázena vyšším rizikem recidiv a horším přežitím. V těchto případech je doporučována pooperační radioterapie [1]. EBRT má řadu akutních i pozdních nežádoucích účinků – mukositida, dysfagie, fibróza krku, xerostomie, osteroradionekróza. Výhodou BRT je dopravení vysoké dávky v krátkém čase cíleně do oblasti nádoru a signifikantní redukce objemu ozářených zdravých tkání. BRT může být použita jako samostatná léčebná metoda namísto chirurgické léčby nebo jako pooperační ozáření u pacientů s nízkým rizikem relapsu v krčních uzlinách místo EBRT [2]. Pooperační radioterapie umožňuje redukovat rozsah chirurgického výkonu se zachováním lokální kontroly v případě nepříznivých prognostických faktorů a snížit výskyt postradiačních komplikací oproti EBRT. Kombinace operace a BRT zlepšuje kontrolu nádoru

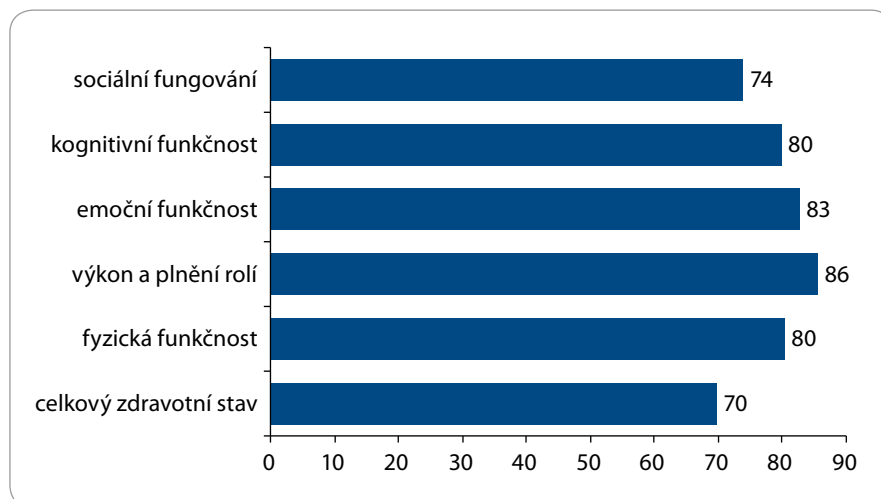
v porovnání s BRT samotnou, zvláště v případě větších nádorů [3]. Většina zkušeností s BRT byla založena na manuálním zavádění radioaktivních zdrojů s nízkým dávkovým příkonem (low-dose rate – LDR) BRT. Od 90. let minulého století je LDR BRT nahrazována především s ohledem na vyšší radiační bezpečnost automatickými přístroji pro BRT s vysokým dávkovým příkonem (high-dose rate – HDR) BRT. Při LDR BRT se používá kontinuální ozařování, při HDR BRT se celková dávka dělí na jednotlivé frakce. Klinické zkušenosti s HDR BRT jsou stále ještě limitované.

V současné onkologii se při hodnocení efektu léčby bere v úvahu nejen kontrola nádorového onemocnění a akutní a pozdní komplikace, ale také její dopad na kvalitu života pacientů.

V roce 2015 jsme publikovali naše výsledky pooperační HDR BRT u pacientů

Tab. 1. Charakteristiky pacientů.

| Parametry                      | N/rozmezí  |
|--------------------------------|------------|
| <b>lokalizace</b>              |            |
| jazyk                          | 29         |
| spodina dutiny ústní           | 1          |
| <b>pohlaví</b>                 |            |
| muž                            | 15         |
| žena                           | 15         |
| <b>věk</b>                     |            |
| medián                         | 60 (43–74) |
| <b>staging</b>                 |            |
| T1N0M0                         | 22         |
| T2N0M0                         | 7          |
| T3N0M0                         | 1          |
| <b>grading</b>                 |            |
| 1                              | 10         |
| 2                              | 17         |
| 3                              | 3          |
| <b>hloubka invaze (mm)</b>     |            |
| medián                         | 4 (1–20)   |
| <b>resekcí okraje</b>          |            |
| těsné (< 3 mm)                 | 7          |
| R1                             | 21         |
| R2                             | 2          |
| <b>elektivní krční disekce</b> | 12         |

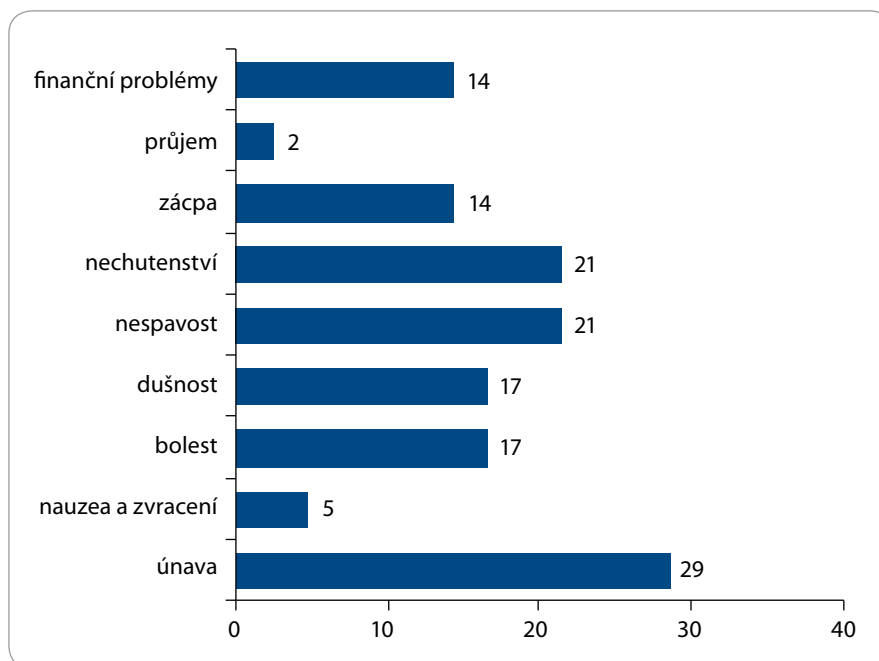


Graf 1. Funkční stupnice a celkový – EORTC QLQ-C30 verze 3.0.

s časnými nádory dutiny ústní léčených v období 2002–2013 [4]. Cílem tohoto sdělení je zhodnocení aktuální kvality života těchto pacientů.

### Materiál a metody

V období 2002–2013 podstoupilo samostatnou pooperační HDR BRT bez EBRT na naší klinice celkem 30 pacientů. Charakteristika pacientů je uvedena v tab. 1. HDR BRT byla provedena technikou plastických trubiček. Dávková distribuce byla do roku 2004 kalkulována plánovacím systémem Abacus (Nordion, Germany), poté systémem Brachyvision (Varian, Spojené státy) na základě CT snímků. Všichni pacienti obdrželi dávku  $18 \times 3 \text{ Gy } 2 \times \text{ denně}$ . Pacienti byli kontrolováni první 2 měsíce každých 14 dní, poté každé 3 měsíce po dobu 3 let a později v 6měsíčních intervalech. Součástí vyšetření byla anamnéza, klinické vy-



Graf 2. Symptomatické stupnice – EORTC QLQ-C30 verze 3.0.

Tab. 2. Porovnání kvality života EORTC QLQ-C30 u HDR a LDR brachyterapie.

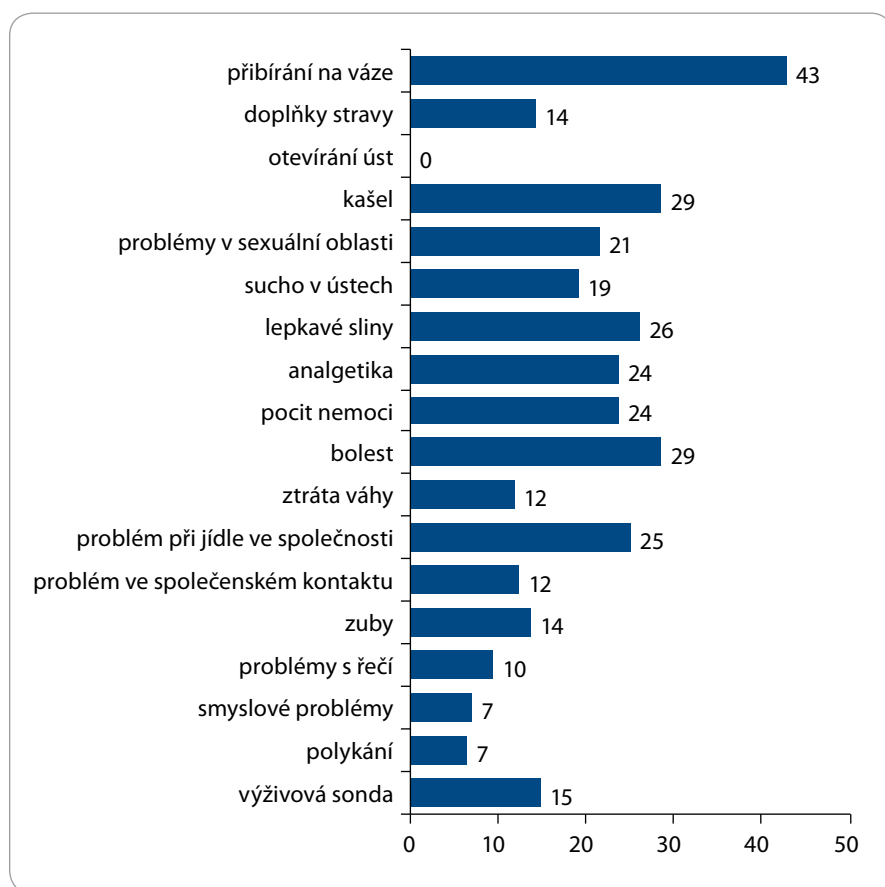
|                            | HDR terapie | LDR terapie |
|----------------------------|-------------|-------------|
| celkový zdravotní stav     | 70          | 74          |
| <b>Funkční škály</b>       |             |             |
| sociální fungování         | 74          | 90          |
| kognitivní funkčnost       | 80          | 86          |
| emoční funkčnost           | 83          | 94          |
| výkon a plnění rolí        | 86          | 96          |
| fyzická funkčnost          | 80          | 93          |
| <b>Symptomatické škály</b> |             |             |
| únava                      | 29          | 21          |
| nauzea a zvracení          | 8           | 1           |
| bolest                     | 17          | 11          |
| nechutenství               | 21          | 0           |
| průjem                     | 2           | 8           |
| zácpa                      | 14          | 8           |
| finanční problémy          | 14          | 5           |
| dušnost                    | 17          | 8           |

HDR – brachyterapie s vysokým dávkovým příkonem,  
LDR – brachyterapie s nízkým dávkovým příkonem

Tab. 3. Porovnání kvality života EORTC QLQ-H&N u HDR a LDR brachyterapie.

|                                   | HDR terapie | LDR terapie |
|-----------------------------------|-------------|-------------|
| přibírání na váze                 | 43          | 47          |
| doplňky stravy                    | 14          | 16          |
| otevírání úst                     | 0           | 8           |
| kašel                             | 29          | 12          |
| problémy v sexuální oblasti       | 21          | 28          |
| sucho v ústech                    | 19          | 25          |
| lepkavé sliny                     | 26          | 15          |
| analgetika                        | 24          | 16          |
| bolest                            | 29          | 5           |
| ztráta váhy                       | 12          | 6           |
| problémy při jídle ve společnosti | 25          | 5           |
| problémy ve společenském kontaktu | 12          | 7           |
| problémy se zuby                  | 14          | 19          |
| problémy s řečí                   | 10          | 10          |
| smyslové problémy                 | 7           | 4           |
| polykání                          | 7           | 2           |
| výživová sonda                    | 15          | 16          |
| pocit nemoci                      | 24          | 12          |

HDR – brachyterapie s vysokým dávkovým příkonem,  
LDR – brachyterapie s nízkým dávkovým příkonem



Graf 3. Výsledky dotazníku EORTC QLQ-H&N 35.

šetření, ultrazvuk krku a 1× ročně RTG plic. V případě lokální nebo uzlinové recidivy byl jako záchranná léčba použit chirurgický výkon doplněný zevním ozáření. Medián sledování byl 64 měsíců (30–169). Pravděpodobnost 5leté lokální kontroly, kontroly v krčních uzlinách, přežití bez známek onemocnění, přežití bez známek onemocnění po záchranné léčbě a celkové přežití byla 85,4; 69,2, 65,4; 75,6 a 73 %.

Hodnocení kvality života bylo provedeno u 14 pacientů z 18, u kterých se nevyskytla žádná recidiva. Pacienti podepsali informovaný souhlas s hodnocením. Zbývající 4 pacient byli sledováni na spádových onkologických nebo stomatologických odděleních a nepodařilo se zajistit vyplnění dotazníků. Data pro měření kvality života byla sbírána pomocí dotazníků EORTC QLQ-C30 verze 3.0 a EORTC QLQ-H&N 35. Minimální odstup hodnocení od léčby byl 30 měsíců.

Data získaná z dotazníků byla zaznamenána a zpracována v programu

Microsoft Office Excel 2011. Odpovědi jsou hodnoceny pomocí stupnic s rozmezím 0–100. Čím je větší hodnota u celkového zdravotního stavu, tím je lepší kvalita života. U funkčních znaků znamená vyšší hodnota lepší úroveň fungování. Naopak u příznaků znamená vyšší hodnota výraznější příznaky.

### Výsledky

Výsledky hodnocení dotazníků EORTC QLQ-C30 verze 3.0 jsou prezentovány v grafech 1 a 2. Pruhový graf 1 znázorňuje výsledky hodnocení celkového stavu a funkcí, graf 2 ukazuje výsledky hodnocení symptomů. Celkový stav dosahoval v průměru 70 bodů. Nejlépe byla hodnocena oblast výkonu a plnění rolí, nejhůř oblast sociálního fungování. Nejčastěji se vyskytujícím symptomem byla únava, následovaná nespavostí a nechutenstvím, dušností a bolestí, finančními problémy a zácpou. Nejméně častými problémy byla nauzea se zvracením a průjem.

Výsledky dotazníku EORTC QLQ-H&N 35 jsou obsaženy v grafu 3. Nejvyšší míra obtíží byla zaznamenána u přibírání na váze, kašle, bolesti, lepkavých slin a problémů při jídle ve společnosti. Nejmenší obtíže byly s hubnutím, řečí, smyslovými problémy, polykáním a otvíráním úst.

### Diskuze

Cílem onkologické léčby není jen záchrana života pacienta, ale jeho vyléčení se zachováním maximální kvality života. V některých situacích se v onkologické léčbě nabízejí různé metody se srovnatelnou pravděpodobností kontroly nádoru, ale liší se spektrem vedlejších účinků [5]. K vyhodnocení jejich dopadu na kvalitu života pacientů byly vypracovány parametrické dotazníky kvality života, jako je obecný EORTC QLQ-C30 a na nádory ORL oblasti zaměřený dotazník EORTC QLQ-H&N35.

V naší práci jsme se zaměřili na hodnocení kvality života u pacientů léčených HDR BRT pro nádory dutiny ústní. Jedná se o první krok v tomto směru a naše studie má podstatné limity. Je to zejména absence hodnocení kvality života pacientů před léčbou, malý soubor pacientů, nemožnost porovnání kvality života pacientů léčených HDR BRT, chirurgickou léčbou a zevním ozářením. Na druhé straně se jedná o první pokus hodnocení kvality života u pacientů léčených HDR BRT, protože neexistuje podobná studie a publikace hodnotící kvalitu života po chirurgické léčbě a zevní radioterapii se teprve začínají objevovat.

Existuje pouze jediná publikace zabývající se kvalitou života u pacientů léčených HDR BRT pro nádory dutiny ústní a jedná se o HDR BRT [6]. Hodnocení bylo provedeno 12 měsíců po léčbě. Porovnání výsledků QLQ-C30 a QLQ-H&N35 prezentují tab. 2 a 3. Celkový zdravotní stav dle EORTC QLQ-C30 je srovnatelný (70 u HDR BRT vs. 74 u HDR BRT). Pouhé numerické porovnání funkčních a symptomatologických stupnic svědčí pro vyšší kvalitu života pacientů po HDR BRT, což vyznívá ve prospěch teorie o vyšší toxicitě HDR BRT [7], ačkoliv dle publikovaných studií je riziko závažných pozdních komplikací srovnatelné (nekróza měkkých tkání, osteoradionekróza) [8].

Musíme však mít na paměti, že porovná-  
váme malé soubory s rozdílnou dobou  
hodnocení od léčby a s různými poten-  
ciálními komorbiditami a absence hod-  
nocení kvality života našich pacientů  
před léčbou neumožňuje posoudit, do  
jaké míry BRT ovlivnila vstupní kvalitu ži-  
vota. Je nutné zdůraznit nápadně nízké  
ovlivnění otvírání úst, řeči, polykání  
a stavu zubů jak HDR, tak LDR BRT.

V porovnání s chirurgickou léčbou do-  
padají pacienti v našem souboru lépe  
jak v hodnocení funkčních škál a celko-  
vého zdravotního stavu, tak v hodno-  
cení symptomatických škál dle QLQ-C30  
a QLQ-H&N35 [9] a totéž platí pro po-  
rovnání našeho souboru s pacienty léče-  
nými kombinací zevního ozáření a ope-  
race [10]. Nicméně toto pozorování je  
nutné vnímat s velkou rezervou, pro-  
tože hodnocené soubory se liší slože-  
ním pacientů, především zastoupením  
stadií nádoru, kdy časné tumory před-  
stavují jen část hodnoceného souboru  
a pokročilejší stadia vyžadují agresiv-

nější léčbu s vyšším dopadem na kvalitu  
života pacientů.

### Závěr

Hodnocení dotazníků kvality života se  
stává důležitým nástrojem při hodno-  
cení efektivnosti různých léčebných  
metod. Naše první předběžné výsledky  
mohou být podkladem pro hypotézu,  
že HDR BRT umožňuje efektivní léčbu  
nádorů dutiny ústní, byť patrně s mírně  
horší kvalitou života, než poskytuje LDR  
BRT.

Bylo by žádoucí iniciovat prospektivní  
multicentrické multidisciplinární stu-  
die zaměřené na kvalitu života pacientů  
s nádory hlavy a krku

### Literatura

1. Grabenbauer GG, Rödel C, Brunner T et al. Interstitial brachytherapy with Ir-192 low-dose-rate in the treatment of primary and recurrent cancer of the oral cavity and oropharynx. *Strahlenther Onkol* 2001; 177(7): 338–344.
2. Mazon JJ, Ardiet JM, Haie-Méder C et al. GEC-ESTRO recommendations for brachytherapy for head and neck squamous cell carcinomas. *Radiother Oncol* 2009; 91(2): 150–156. doi: 10.1016/j.radonc.2009.01.005.

3. Lapeyre M, Hoffstetter S, Peifert D et al. Postoperative brachytherapy alone for T1-2 NO squamous cell carcinomas of the oral tongue and floor or mouth with close or positive margins. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 48(1): 37–42.
4. Petera J, Sirák I, Laco J et al. High dose rate brachytherapy in early oral cancer with close of positive margins. *Brachytherapy* 2015; 14(1): 77–83. doi: 10.1016/j.brachy.2014.08.050.
5. Malá E, Vejražková E, Bielmeierová J et al. Dlouhodobé sledování nutričního, klinického stavu a kvality života u nemocných s rakovinou hlavy a krku. *Klin Onkol* 2015; 28(3): 200–214. doi: 10.14735/amko2015200.
6. Yoshimura RI, Shibuya H, Miura M et al. Quality of life in oral cancer patients after low dose rate interstitial brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009; 73(3): 772–778.
7. Petera J, Matula P, Paluska P et al. High dose rate versus low dose rate brachytherapy in the treatment of tongue carcinoma: a radiobiology study. *Neoplasma* 2009; 56: 163–168. doi: 10.1016/j.jjrobp.2008.05.001.
8. Inoue T, Inoue T, Yoshida K et al. Phase III trial of high-vs. low-dose-rate interstitial radiotherapy for early mobile tongue cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 51(1): 171–175.
9. Schliephake H, Jamil MU. Prospective evaluation of quality of life after oncologic surgery for oral cancer. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2002; 31(4): 427–433. doi: 10.1054/ijom.2001.0194.
10. Klug C, Neuburg J, Glaser C et al. Quality of life 2–10 years after combined treatment for advanced oral and oropharyngeal cancer. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2002; 31(6): 664–669. doi: 10.1054/ijom.2002.0301.