

SUTAPTINIS VIETIŠKAI IŠPLITUSIŲ GALVOS-KAKLO PIKTYBINIŲ NAVIKŲ GYDYMAS BIOLOGINE IR SPINDULINE TERAPIJA

Alvydas Česas, Aista Plieskienė, Jolanta Česienė, Jurga Kanišauskaitė

Klaipėdos universitetinė ligoninė

Raktažodžiai: bioradioterapija, galvos ir kaklo navikai, cetuksimabas, mukozitai, kserostomija.

Santrauka

Galvos-kaklo piktybinių navikų paplitimas Lietuvoje yra nuolat augantis, o Vakarų Lietuvos regione didesnis palyginti su bendrais Lietuvos statistiniais rodikliais. Tarp pacientų, kurie gydomi radikalia spinduline ir sisteminė terapija Klaipėdos universitetinėje ligoninėje, galvos-kaklo piktybiniai navikai užima ketvirtą vietą. Daugiau nei pusei šių pacientų diagnozuojami pažengusios stadijos lokaliai išplitę galvos-kaklo piktybiniai navikai (III-IV st.). Sutaptinis biospindulinis (EAFR inhibitorius cetuksimabas ir spindulinė terapija) gydymas yra pranašesnis nei įprastinis chemospindulinis gydymas ir sukelia mažiau lėtinių nepageidaujamų reakcijų, tačiau ūmių ir didelio laipsnio odos ir gleivinių toksiškumas nustatomas (literatūros duomenimis) ženkliai dažniau. Šio tyrimo tikslas įvertinti gydytų pacientų su biospinduliniu gydymu susijusį toksiškumą, toksinių reiškinių valdymą ir nepertraukiamo gydymo efektyvumą. Į analizę įtraukta 12 pacientų, kurie buvo gydyti sutaptiniu biospinduliniu gydymu nuo 2011-05 iki 2013-05 mėn. Tik keletui pacientų dėl sutaptinio biospindulinio gydymo toksiškumo buvo atidėtos medikamento cetuksimabo infuzijos ir spindulinės terapijos procedūros. Sunkių mukozitų ir kserostomijų nebuvo stebima daugiau nei gydoma standartiniu chemospinduliniu gydymu. Kruopšti pacientų atranka, šalutinių biologinės terapijos reiškinių profilaktika bei kvalifikuota multidisciplininė pacientų priežiūra biospindulinio gydymo metu leidžia nepertraukti radikalaus galvos-kaklo piktybinių navikų gydymo bei pasiekti geresnių lokalaus navikų kontrolės rezultatų.

Įvadas

Galvos-kaklo piktybinių navikų paplitimas Vakarų Lie-

tuvos regione yra didesnis palyginti su bendrais Lietuvos statistiniais rodikliais. Tarp pacientų, kurie gydomi radikalia spinduline terapija Klaipėdos universitetinėje ligoninėje, galvos-kaklo piktybiniai navikai užima ketvirtą vietą. Daugiau nei pusei šių pacientų diagnozuojami pažengusios stadijos lokaliai išplitę galvos-kaklo piktybiniai navikai (III-IV st.). Remiantis klinikinėmis praktinėmis rekomendacijomis šiems pacientams skiriamas radikalus sutaptinis chemospindulinis gydymas, nes atlikti operaciją dažniausiai neįmanoma ir operacinis metodas šių navikų gydymo kontekste turi tik gelbstintį vaidmenį šalinant liekamąjį naviką ar metastazes limfmazgiuose po konservatyvaus gydymo.

Epidermio augimo faktoriaus receptorių (EAFR) inhibitorius cetuksimabas yra vienintelis medikamentas, kurį nuo 2006 m. skiriant kartu su spinduline terapija pasaulyje pasiekta reliatyviai geresnių rezultatų arba prilygstančių standartiniam sutaptiniam chemospinduliniam gydymui su cisplatina [1]. Metaanalizių rezultatai patvirtino šio medikamento įtaką geresniems išgyvenamumo rezultatams skiriant kartu su radioterapija [2,3], aktyviai analizuojamas sutaptinio gydymo sąlygotas toksiškumas palyginant cisplatina ir cetuksimabą sutaptiniame gydyme. Cetuksimabas sukelia ryškias odos reakcijas, kurios pasireiškia *akne* tipo bėrimu, lokalizuojasi veide, kakle bei viršutiniame krūtinės bei nugaros odos paviršiuje. Bėrimo intensyvumas tiesiogiai koreliuoja su didesniu naviko jautrumu bioterapijai, radioterapijai bei ilgesniu išgyvenamumu be ligos atsinaujinimo [3].

Tyrimo tikslas: nustatyti bioradioterapijos sukiamų sunkių ir kitų pašalinių reakcijų dažnumą, bioradioterapijos gydymo trukmę, spindulinės terapijos ir biologinės terapijos cetuksimabu dozių išlaikymą, spindulinės terapijos bei cetuksimabo infuzijų atidėjimo dažnį dėl bet kokios priežasties.

Metodas

Į analizę įtraukti visi pacientai nuo 2011-07-08 iki 2013-05-06 gydyti sutaptine bioradioterapija Klaipėdos universitetinėje ligoninėje (KUL). KUL onkologijos departamente buvo gydyta 12 pacientų, sergančių vietiškai

išplitusiais galvos-kaklo piktybiniais navikais. Analizėje pateikti pacientai, kurie dėl galvos - kaklo progresuojančio vėžio anksčiau nebuvo gydyti. Didžiąją pacientų dalį sudarė vyrai - 11 atvejų (92%). Amžiaus vidurkis - 48 metai, jauniausias vyras buvo 44 metų, vyriausias - 63 metų amžiaus. Pirminė naviko sritis – gerklų navikai (58%). Daugiau nei dviem trečdaliams atvejų diagnozuotas IV stadijos vėžys. Kitas lokalizacijas sudarė nosiaryklės navikai - 16% ir burnaryklės navikai - 8% visų pacientų. Sutartinio gydymo trukmės vidurkis – 7 savaitės (nuo 6,5 iki 8 savaitių). Cetuksimabo įvadinė infuzija 400 mg/m² buvo skiriama visiems pacientams 1 savaitę prieš pradėdant sutartinį bioradioterapinį gydymą ir tęsiama 250mg/m² savaitinių režimu iki paskutinės radioterapinio gydymo savaitės. Standartinė cetuksimabo premedikacija buvo naudojama vadovaujantis vaisto aprašu. Pacientams buvo infuzuojama nuo 6 iki 8 savaitinių cetuksimabo infuzijų (vidutiniškai 7 infuzijos). Radikalios spindulinės terapijos dozė svyravo nuo 66 iki 70 Gy (1,8-2 Gy/fr). Dviem pacientams radikalus spindulinis gydymas nebaigtas, realizavus dozę 40 ir 50.4 Gy dėl gydymo sąlygoto toksiškumo - III^o dehidratacijos, III^o mukozito ir gretutinės patologijos, vienam atlikta spindulinio gydymo pertrauka iki 5 d.

Rezultatai

Sutartinės biologinės ir spindulinės terapijos bet kokio laipsnio toksiškumas pagal RTOG ir CTC AE v.4 [4] pasireiškė visiems 11 pacientų (100%) (vienas pacientas iš medikamentų sukeliama toksiškumo analizės išbrauktas). Vertinant pagal RTOG gradavimo skalę, I-II^o mukozitai buvo nustatyti 8 (73%) pacientams, III^o mukozitas - 3 (27%) pacientams, o IV^o mukozitų nebuvo stebėta. Pirmo ir antro laipsnio galvos ir kaklo odos spindulinės terapijos pažeidimas nustatytas 5 pacientams (45%), III^o - 6 pacientams (54%). Specifiniai, biologinės terapijos sąlygoti pakitimai buvo matuojami pagal CTCAE v.4 bendruosius toksiškumo kriterijus. Tik vienam pacientui buvo stebimas I^o akne tipo bėrimas. Visi kiti pacientai patyrė labiau išryškėjusį akne tipo bėrimą: 6 pacientai patyrė II^o akne tipo bėrimą (54%), o 4 pacientai (27%) patyrė III^o panašaus į akne odos bėrimą. III^o dehidratacija, III^o mukozitas, intensyvus skausmas burnoje reikalavo stacionarinės (sunkus nepažeidaujamas įvykis) intraveninės skysčių, elektrolitų, baltymų, angliavandenių ir riebalinių emulsijų substitucijos. Tokių pacientų buvo vos 3 (27%). Šioje analizėje toksiškumas buvo vertinamas pagal dvi skales, kadangi taip geriau įvertinamas specifinis odos pažeidimas dėl jonizuojančios spinduliuotės ir EGFR inhibitorių terapijos. Odos ir gleivinių toksiškumas buvo nustatomas specialisto dermatologo. Visi pacientai skundėsi skonio sutrikimu (I-II^o), pasunkė-

jusiu rijimu (I-II^o), skausmu burnoje, gerklėje, bet ne aukštesnio nei II^o. Blogas burnos kvapas, gleivinės sausumas (kserostomija) buvo stebimas visiems 11 pacientų, tačiau toksiškumas pagal CTCAE v.4 nebuvo aukštesnis nei II^o. Vienas pacientas patyrė IV^o toksiškumą pagal CTCAE v.4. Pacientui buvo konstatuota anafilaksinė reakcija į medikamentą cetuksimabą bei prirėikė skubios intensyvios terapijos. Hematologinis toksiškumas buvo labai retas: 3 pacientai (25%) patyrė I-II^o toksiškumą. Nė vienam pacientui nebuvo suformuota preventyvinė gastrostoma ar įvestas maitinamasis zondas. Per stebėsenos periodą nebuvo pacientų mirčių dėl bet kokios priežasties. Buvo atidėtos tik 3 medikamento cetuksimabo infuzijos: dėl III^o dehidratacijos, III^o mukozito bei III^o akne tipo bėrimo. Vienam pacientui dėl cetuksimabo sukeltos anafilaksinės reakcijos nebuvo realizuotas sutartinis bioradioterapinis gydymas. Pacientas toliau buvo gydomas chemospinduline terapija.

Diskusija

Skiriant spindulinį gydymą derinyje su chemoterapija pagerėja vietinė išplitusių galvos-kaklo piktybinių navikų kontrolė ir bendro išgyvenamumo rodikliai, tačiau padidėja gydymo toksiškumas [5,6]. Dažniausiai pasitaikančios ūmios reakcijos: skonio sutrikimas, skausmas, disfagija, kserostomija, mukozitas, dermatitas, bėrimai [1]. Bonner su autoriais publikavo, kad ūmus spindulinės terapijos toksiškumas pridėjus cetuksimabą sutartiniam gydymui nesustiprėjo [1-3], tuo tarpu arių studijos rezultatų analizė (analizuoti 77 klinikiniai atvejai) parodė, kad sunkių, su biospinduliniu gydymu siejamų ūmaus toksiškumo atvejų nustatyta daugiau nei Bonner tyrime: ūmus aktinogeninis dermatitas diagnozuotas 62% atvejų lyginant su 18% cisplatinos grupėje, mukozitas – 74% lyginant su 42% atitinkamai. Akne tipo bėrimas nepasireiškė skiriant sutartinį chemospindulinį gydymą su cisplatina, o vartojusiems cetuksimabą – 11% atvejų. Šie pacientai rečiau neteko daugiau nei 10% kūno masės. Chemospindulinio gydymo su cisplatina grupėje specifinis gydymas dėl pasireiškusio toksiškumo buvo pertrauktas dvigubai dažniau palyginti su cetuksimabo grupės pacientais (52 lyginant su 26 proc. atv.) [5,7]. Tačiau nevienalyčius rezultatus didžiąja dalimi galėjo sąlygoti pacientų atrankos problemos. Pastebėta, kad dažniausia į cetuksimabo grupę atrinkti asimptominiai, geros funkcinės būklės ambulatoriniai pacientai. Taip pat nepakanka duomenų, kokią įtaką rezultatams galėjo turėti ŽPV (žmogaus papilomos viruso infekcija).

Retrospektyviai išanalizavus pirmųjų pacientų, gydytų Klaipėdos universitetinėje ligoninėje bioradioterapija, rezultatus, labiausiai atkreipėme dėmesį į gydytų pacientų odos pokyčius, būdingus šalutiniam cetuksimabo povei-

kiui. Jie buvo išryškėję dažniau nei publikuojama aprašant klinikinių randomizuotų tyrimų rezultatus, o III^o dermatitas stebėtas kas antram pacientui, gydytam bioradioterapija. Mukozito reiškiniai šiems pacientams buvo mažiau išryškėję palyginti su chemospinduliniu sergančiųjų galvos-kaklo piktybiniais navikais pacientų gydymu.

Galima drąsiai teigti, kad biospindulinis gydymas turi labai gerą hematologinio toksiškumo profilį, mažesnę dozių atidėjimo dažnį ir greitesnę toksinių reakcijų atsistatymą po gydymo.

Įvertinus šiuos duomenis paaiškėjo, kad nepakanka klinikinių randomizuotų tyrimų rezultatų, palyginančių standartinio sutaptinio galvos-kaklo piktybinių navikų chemospindulinio gydymo ir bioradioterapijos efektyvumą bei toksiškumą. Detali analizė leistų geriau įvertinti šio metodo naudos-rizikos santykį klinikinėje praktikoje.

Išvada

Biospindulinė terapija – efektyvus vietiskai išplitusių galvos-kaklo piktybinių navikų gydymo metodas, kurio toksiškumo profilis skiriasi palyginti su chemospinduliniu gydymu – per tiriamąjį laikotarpį stebėtas labiau išryškėjęs odos toksiškumas nei gleivinių pažeidimas, nepasireiškė sisteminis hematologinis toksiškumas, retai (vos 3 kartus) atidėtas medikamento cetuksimabo eilinės dozės paskyrimas. Mažesnis sunkių gleivinių pažeidimų dažnis leidžia spėti, kad vėlyvųjų spindulinių reakcijų, sąlygotų sutaptinio gydymo, gali pasireikšti mažiau, ypač susijusių su fibrozės minkštuosiuose audiniuose pokyčiais. Kruopšti pacientų atranka, šalutinių biologinės terapijos reiškinų profilaktika bei kvalifikuota multidisciplininė pacientų priežiūra biospindulinio gydymo metu leidžia nepertraukti radikalaus galvos-kaklo piktybinių navikų gydymo bei pasiekti geresnių lokalios navikų kontrolės rezultatų.

Literatūra

1. Bonner JA, Harari PM, Giralt J, et al. Radiotherapy plus cetuximab for squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med* 2006;354:567-78.
2. Levy AR. Indirect comparison of the efficacy of cetuximab and cisplatin in squamous cell carcinoma of the head and neck. *Current Medical Research & Opinion*. Vol.27, No 12, 2011; 2253-2259.
3. Bonner JA, Harari PM, Giralt J, et al. Radiotherapy plus cetuximab for locoregionally advanced head and neck cancer: 5-year survival data from a phase 3 randomised trial, and relation between cetuximab-induced rash and survival. *Lancet Oncol* 2010; 11:21-8.
4. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). *Version 4.0*. Published: May 28, 2009 (v4.03:June14,2010). U.S.Department of Health and Human Services.

http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_8.5x11.pdf

5. Walsh L, Gilliam C, Dunne M, et al. Toxicity of cetuximab versus cisplatin concurrent with radiotherapy in locally advanced head and neck squamous cell cancer (LAHNSCC). *Radiother Oncol* 2011;98:38-41.
6. Ang KK, Zhang QE, Rosenthal DI, et al. A randomized phase III (RTOG 0522) of concurrent accelerated radiation plus cisplatin with or without cetuximab for stage III-IV head and neck squamous cell carcinomas. *J Clin Oncol* 2011;29:abstr 5501.
7. Bourhis J, Lefebvre JL, Vermorken JB. Cetuximab in the management of locoregionally advanced head and neck cancer: expanding the treatment options? *Eur J Cancer*. 2010 Jul;46(11):1979-89. doi: 10.1016/j.ejca.2010.05.015. Epub 2010 Jun 17.

CONCOMITANT BIORADIOTHERAPY OF LOCALLY ADVANCED HEAD AND NECK CANCER AT THE KLAIPEDA UNIVERSITY HOSPITAL A. Česas, A. Plieskienė, J. Česienė, J. Kanišauskaitė

Key words: bioradiotherapy-head and neck cancer-cetuximab-mucositis-xerostomia.

Summary

This is a first analysis of cetuximab-based bioradiotherapy in locally advanced head and neck cancer treatment process in western part of Lithuania. We observed and respectively analyzed patients treated concomitantly with cetuximab-based bioradiotherapy since 2011. Previously untreated patients with III to IV larynx/oro/hyphoparyngis squamous cell carcinoma received Cetuximab one week before start of concomitant bioradiotherapy and 6 cycles concomitantly with radical radiotherapy.

First experience of the toxicity profile due to the radical bioradiotherapy was analyzed in this study. Head and neck carcinoma patients are predisposed to infections due to risk factors such as malnutrition, comorbidity, immunocompromise, life-style. In some cases healthcare associated infections caused prolonged hospitalization, treatment interruption. Skin reactions developed in all patients treated with bioradiotherapy and mainly presented as akne-like rash, dry skin, desquamation and nail disorders. More than one third of the skin reactions were severe, but no cases of skin necrosis were observed. The majority of skin reactions developed within the first three weeks of bioradiotherapy. Oral mucositis, pain and xerostomia were significantly reduced at the end of radiotherapy as compared to those during radiotherapy, following the anti-infectious treatment and prophylaxis.

Conclusion: Cetuximab, added to radiotherapy, induce skin reactions mainly presented as akne-like rash, dry skin, desquamation but did not increase the severity of oral mucositis, pain and xerostomia, in head and neck cancer patients, with limitations of the study design and its limited number of patients.

Correspondence to : a.cesas@kul.lt

Gauta 2013-05-17