

Analiza czynników rokowniczych u chorych z miejscowo zaawansowanym rakiem krtani

An analysis of factor influencing the outcome of patients with locally advanced larynx cancer

Jadwiga Kubrak, Alina Jarema, Michał Falco¹, Danuta Rogowska,
Agnieszka Rubik, Bogdan Torbé

Oddział Kliniczny Radioterapii Pomorskiej Akademii Medycznej
¹Zachodniopomorskie Centrum Onkologii w Szczecinie
Kierownik: dr n. med. D. Rogowska

Summary

Purpose. Results of treatment of locally advanced larynx cancer T3-4N0-4 are unsatisfied. The aim of study is analysis of risk factors. **Methods and Materials.** 112 patients with larynx cancer after radical surgical treatment had postoperative radiotherapy (conventional or accelerated). **Results.** The 3-year overall survival (OS) was 58%. Margin status and number of risk factors had impact on OS. The 3-year locoregional control (LRC) was 80%. Number of risk factors, level of hemoglobin, overall treatment time and dose were significantly associated with LRC. Incidence of distant metastases was associated with G3 squamous cell carcinoma and index of malignancy H. Glanz.

Hasła indeksowe: rak krtani, czynniki ryzyka, czynnik czasu, uzupełniająca radioterapia

Key words: larynx cancer, risk factors, adjuvant radiotherapy, time factor

Otolaryngol Pol 2008; LXII (6): 691–694 © 2008 by Polskie Towarzystwo Otorinolaryngologów – Chirurgów Głowy i Szyi

WSTĘP

Rak krtani jest najczęstszym nowotworem złośliwym regionu głowy i szyi. W Polsce rak krtani stanowi 4% ogółu zachorowań na nowotwory złośliwe u mężczyzn, zajmując w 2002 roku VI miejsce. Chorzy z zaawansowanym rakiem krtani, w stopniu III i IV stanowią w Polsce od 55 do 68% ogółu leczonych. Metodą leczenia z wyboru u chorych na zaawansowanego raka krtani jest leczenie chirurgiczne skojarzone z uzupełniająca radioterapią. Niestety, wyniki leczenia skojarzonego – operacyjnego i uzupełniającej radioterapii miejscowo zaawansowanego raka krtani T3-4N0-3 są nadal niezadowalające.

Celem pracy była ocena wybranych czynników rokowniczych na przeżycia całkowite, kontrolę miejscowo-węzłową i ryzyko wystąpienia przerzutów odległych u chorych na zaawansowanego raka krtani.

MATERIAŁ I METODY

Analizie poddano 112 chorych z rakiem płaskonabłonkowym krtani, w stopniu zaawansowania T3-4N0-3 leczonych w latach 1996–2002. Charakterystykę kliniczną analizowanych pacjentów przedstawiono w tabeli I. Pacjenci byli operowani radykalnie, u 84 (75%) wykonano zabieg całkowitej laryngektomii, u 24 (21%) operacje częściowe, a u 4 zabieg faryngolaryngektomii. U wszystkich chorych przeprowadzono zabiegi radykalnego usunięcia węzłów chłonnych. Wszyscy chorzy zostali zakwalifikowani do pooperacyjnej radioterapii na podstawie klasycznych wskazań do tego leczenia (nieradykalny mikroskopowo zabieg operacyjny, obecność przerzutów w regionalnym układzie chłonnym, obecność nacieku torebki węzła chłonnego, przejście nacieku nowotworowego poza granice anatomiczne krtani, niski stopień zróżnicowania raka płaskonabłonkowego). W pooperacyjnej

Autorzy nie zgłaszają konfliktu interesów.

radioterapii stosowano dawki od 58 Gy do 64 Gy w zależności od obecności pojedynczych, bądź mnogich czynników rokowniczych. U 69 chorych zastosowano częściowo przyspieszone napromienianie polegające na napromienianiu dwa razy dziennie w ostatnich dwu tygodniach leczenia, a u 43 chorych konwencjonalnie frakcjonowaną radioterapię. Analizie poddano wpływ następujących czynników klinicznych i fizycznych na przeżycia chorych: płeć chorych, wiek, cecha T, N, poziom hemoglobiny, obecność nacieku chrząstek krtaniowych i torebki węzła chłonного, dodatni bądź wąski margines onkologiczny, stopień zróżnicowania raka płaskonabłonkowego, wielkość wskaźnika złośliwości wg Glanz. Badano wpływ na przeżycia rodzaju przeprowadzonego leczenia operacyjnego (całkowita laryngektomia *versus* laryngektomia częściowa), jak również wpływ całkowitego czasu leczenia (czas od dnia operacji do zakończenia pooperacyjnej radioterapii). Zbadano wpływ takich parametrów leczenia promieniami, jak wielkość zastosowanej dawki całkowitej, czas trwania radioterapii, obecność przerw w radioterapii.

Przeżycie pacjentów analizowano stosując metodę Kaplana-Meiera. Porównanie przeżycia w zależności od różnych czynników przeprowadzono z zastosowaniem testów log-rank, F-Cox, Coxa-Mantela i Gehana. Wpływ zmiennych ciągłych na przeżycie badano stosując metodę regresji proporcjonalnego hazardu Coxa w modelu jedno- i wielowariantowym. Potencjalne czynniki ryzyka wznowy, przerzutów i zgonu badano stosując regresję logistyczną w modelu jedno- i wielowariantowym.

WYNIKI

Trzyletnie prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego chorych wynosiło 58%. Na przeżycia całkowite istotny statystycznie wpływ miały: radykalność mikroskopowa zabiegu operacyjnego oraz liczba niekorzystnych czynników rokowniczych. Trzyletnie prawdopodobieństwo przeżycia w grupie pacjentów z radykalnym mikroskopowo zabiegiem operacyjnym wynosiło 61%, a pacjentów z dodatnim marginesem onkologicznym 41% ($p=0,005$).

Zależność przeżycia całkowitego pacjentów od radykalności mikroskopowej zabiegu operacyjnego potwierdzono w modelu regresji proporcjonalnego hazardu Coxa (p modelu=0,0402). Negatywny wpływ na przeżycia całkowite miał niski stopień zróżnicowania raka płaskonabłonkowego – 37% (rak średnio zróżnicowany – 70%, rak wysoko zróżnicowany – 66%, $p=0,02$). U pacjentów z mnogimi (więcej niż dwa) niekorzyst-

Tabela I. Charakterystyka kliniczna pacjentów

Liczba pacjentów	112 (100%)
Mężczyźni	91 (81%)
Kobiety	21 (19%)
Wiek	56
T ₃	30 (27%)
T ₄	81 (73%)
N ₀	25 (22%)
N ₁	24 (21%)
N ₂	53 (47%)
N ₃	10 (9%)
Niskie stężenia hemoglobiny <12 mg%	22 (22%)
Naciek chrząstek krtaniowych	27 (25%)
Naciek torebki węzłów chłonnych	28 (25%)
Dodatni margines onkologiczny	15 (14%)
Wąski margines onkologiczny (< 5 mm)	64 (57%)
Pacjenci z mnogimi czynnikami ryzyka wznowy (więcej niż dwa)	60 (54%)
Rak wysokozróżnicowany	50 (45%)
Rak średniozróżnicowany	24 (22%)
Rak niskozróżnicowany	30 (27%)

nymi czynnikami rokowniczymi przeżycia 3-letnie wynosiły 51%, a z pojedynczymi – 66% ($p=0,04$).

Trzyletnie prawdopodobieństwo przeżycie bez nawrotu miejscowo-regionalnego wynosiło 80%. Wpływ na występowanie nawrotu miejscowo-regionalnego miały: obecność mnogich czynników ryzyka nawrotu, stężenie hemoglobiny, czas przerwy między operacją a uzupełniającą radioterapią oraz wysokość zastosowanej dawki promieniowania. Prawdopodobieństwo przeżycia bez nawrotu miejscowego u chorych z pojedynczymi czynnikami ryzyka wynosiło 92%, w porównaniu z 74% u pacjentów z mnogimi ($p=0,02$). Istotny wpływ na przeżycia bez nawrotu miejscowego miał poziom hemoglobiny w trakcie leczenia. U chorych z niskim stężeniem hemoglobiny (<12 mg/dl) przeżycie 3-letnie wynosiło 56%, a u chorych z wysokim stężeniem hemoglobiny 84% ($p=0,02$). W analizie przeżycia bez nawrotu miejscowo-regionalnego, w modelu regresji proporcjonalnego hazardu Coxa stwierdzono istotną zależność od poziomu hemoglobiny. W analizie wykazano wpływ wysokości zastosowanej dawki promieniowania na ryzyko wystąpienia wznowy miejscowej. Analiza regresji logistycznej wykazała czterokrotny wzrost ryzyka nawrotu miejscowego u chorych, u których zastosowano dawkę niższą niż 60 Gy ($p=0,04$). Zależność między wysokością zastosowanej dawki całkowitej a przeżyciem bez nawrotu miejscowo-węzłowego potwierdzono również w analizie regresji wieloczynnikowej Coxa ($p=0,005$). Wykazano niekorzystny wpływ wydłużonego całkowitego czasu leczenia chorych na zaawansowanego raka krtani na

czas przeżycia bez nawrotu miejscowo-węzłowego ($p=0,007$).

Trzyletnie prawdopodobieństwo przeżycia bez objawów choroby nowotworowej wynosiło 70%. Istotny statystycznie wpływ na przeżycia bez objawów choroby nowotworowej miał stopień zróżnicowania raka płaskonabłonkowego (G1 – 81% vs G3 – 45%, $p=0,02$). Wykazano, iż ryzyko nawrotu choroby nowotworowej wzrastało dwukrotnie ze wzrostem stopnia złośliwości raka płaskonabłonkowego ($p=0,0005$). Istotną zależność przeżyć bez objawów choroby nowotworowej od stopnia złośliwości raka płaskonabłonkowego potwierdzono w modelu regresji proporcjonalnego hazardu Coxa (p modelu=0,028). Również ryzyko zgonu z powodu nowotworu było związane ze stopniem złośliwości raka płaskonabłonkowego ($p=0,0005$). Negatywny wpływ na przeżycia chorych bez objawów choroby nowotworowej miała obecność mnogich czynników ryzyka, 63% w przeciwieństwie do 79% u chorych z pojedynczymi ($p=0,03$). Analiza potwierdziła niekorzystny wpływ wydłużonej przerwy między operacją a uzupełniającą radioterapią ($p=0,006$) na czas przeżycia bez objawów choroby nowotworowej.

Prawdopodobieństwo 3-letniego przeżycia bez przerzutów odległych wynosiło 88%.

Ryzyko wystąpienia przerzutów odległych zależało od stopnia złośliwości raka płaskonabłonkowego, obecności przerzutów do węzłów chłonnych, nacieku torebki węzłów chłonnych oraz wielkości indeksu złośliwości wg Glanz. Ryzyko wystąpienia przerzutów odległych wzrastało dwukrotnie dla wzrostu indeksu złośliwości wg Glanz o jedną jednostkę ($p=0,04$). U pacjentów ze wskaźnikiem złośliwości wg Glanz równym lub większym niż siedem częstość występowania przerzutów odległych wynosiła 21%, a w grupie ze wskaźnikiem mniejszym niż siedem przerzuty odległe wystąpiły u 7% ($p=0,02$).

DYSKUSJA

Przeżycia całkowite chorych na zaawansowanego raka krtani są złe pomimo dobrych wyników leczenia miejscowego. Wpływ na to zjawisko ma stan ogólny tej grupy pacjentów, zazwyczaj średni, z powodu chorób płuc i serca, jak i problemów psychosocjalnych (alkoholizm, nikotynizm, kłopoty finansowe). Radykalnie przeprowadzony zabieg operacyjny był niezależnym czynnikiem rokowniczym w przeprowadzonej analizie przeżycia całkowitego. Dodatni

margines onkologiczny pogarszał 3-letnie przeżycia całkowite o 20% (z 61% do 41%, $p=0,005$). Negatywny wpływ na przeżycia całkowite dodatniego marginesu chirurgicznego potwierdzili inni autorzy [1–3]. Wysoki stopień złośliwości raka płaskonabłonkowego miał negatywny wpływ na przeżycia całkowite i przeżycia bez objawów choroby nowotworowej, jak i ryzyko wystąpienia przerzutów odległych. Stopień złośliwości raka płaskonabłonkowego był niezależnym czynnikiem rokowniczym w analizie przeżycia w odniesieniu do przeżyć bez przerzutów odległych. Obecność mnogich niekorzystnych czynników rokowniczych wpłynęła negatywnie na przeżycia całkowite, jak i przeżycia bez nawrotu miejscowo-węzłowego [1, 4]. Silny negatywny wpływ na przeżycia bez nawrotu miejscowo-węzłowego miał niski poziom hemoglobiny (spadek o około 30% prawdopodobieństwa przeżycia 3-letniego). Wpływ poziomu hemoglobiny na wyleczalność miejscową chorych na nowotwory regionu głowy i szyi potwierdzono w kilku badaniach [5–3]. Zastosowanie w pooperacyjnej radioterapii dawki całkowitej wyższej niż 60 Gy dwukrotnie zmniejszało ryzyko nawrotu miejscowego. Związek między zastosowaniem wysokich dawek w pooperacyjnej radioterapii u chorych z czynnikami ryzyka nawrotu wykazano w licznych badaniach [3, 14–17]. W analizowanym materiale ryzyko wystąpienia przerzutów odległych było związane z wielkością indeksu złośliwości wg Glanz. Gorsze rokowanie pacjentów z wartością indeksu równą lub większą niż 7 potwierdziła w swoim badaniu H. Glanz [18] oraz Solano [19]. Autorzy ci zaproponowali, aby wskaźnik ten był niezależnym czynnikiem predykcyjnym w planowaniu leczenia chorych na raka krtani.

WNIOSKI

1. Chorzy z mnogimi niekorzystnymi czynnikami rokowniczymi, z niskozróżnicowanym rakiem płaskonabłonkowym, niskim poziomem hemoglobiny, nie-radykalnym mikroskopowo zabiegiem operacyjnym, wydłużonym całkowitym czasem leczenia stanowią grupę wysokiego ryzyka nawrotu miejscowego i uogólnienia choroby nowotworowej.

2. Przeprowadzona analiza wykazała, iż ta grupa chorych z miejscowo zaawansowanym rakiem krtani wymaga intensyfikacji leczenia – zastosowania przyspieszonej radioterapii pooperacyjnej oraz leczenia systemowego.

3. Wskaźnik złośliwości raka płaskonabłonkowego krtani wg Glanz jest ważnym czynnikiem predykcyjnym u chorych na raka krtani.

PIŚMIENNICTWO

1. Amdur R, Parsons J, Mendenhall W i wsp. Postoperative irradiation for squamous cell carcinoma of head and neck: an analysis of treatment results and complications. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 1989; 16: 25–36.
2. Amdur RJ, Parson JT, Mendenhall WM i wsp. Split-course versus continuous-course irradiation in the postoperative setting for squamous cell carcinoma of the head and neck. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989; 17: 279–285.
3. Sas-Korczyńska B. Analiza przyczyn niepowodzenia leczenia chorych na raka krtani po całkowitym wycięciu krtani i pooperacyjnej radioterapii. *Nowotwory* 1998; 48: 643–62.
4. Ang KK, Trotti A, Brown BW i wsp. Randomized trial addressing risk features and time factors of surgery plus radiotherapy in advanced head and neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 51: 571–578.
5. Allen EP. A trial of radiation dose prescription based on dose – cell survival formula. *Radiol* 1984; 28: 156–160.
6. Daly T, Poulsen MG, Denham JW i wsp. The effect of anaemia on efficacy and normal tissue toxicity following radiotherapy for locally advanced squamous cell carcinoma of head and neck. *Radiother Oncol* 2003; 68: 113–22.
7. Guttenberger R, Lutterbach J, Roth A i wsp. Hemoglobin levels predict loco-regional control after postoperative radiotherapy for advanced head and neck cancer. *Eur J Cancer* 1997; 33: 102–103.
8. Lee WR, Berkey B, Marcial V i wsp. Anemia is associated with decreased survival and increased locoregional failure in patients with locally advanced head and neck carcinoma: a secondary analysis of RTOG 85–27. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 5: 1069–1075.
9. Lutterbach J, Guttenberger R. Anemia is associated with decreased local control of surgically treated squamous cell carcinomas of the glottic larynx. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 48: 1345–1350.
10. Naude J, Dobrowski W. Anemia as predictor of locoregional control in radiotherapy of laryngeal cancer. *Radiother Oncol* 1996; 40: 96.
11. Overgaard J, Hansen HS, Jorgensen K i wsp. Primary radiotherapy of larynx and pharynx carcinoma. An analysis of some factors influencing local control and survival. *Int J Radiat Biol Phys* 1986; 12: 515–521.
12. Overgaard J, Hansen HS, Overgaard M i wsp. A randomized double-blind phase III study of nimorazol as a hypoxic radiosensitizer of primary radiotherapy in supraglottic larynx and pharynx carcinoma. Results of the Danish Head and Neck Cancer Study (DAHANCA) Protocol 5–85. *Radiother Oncol* 1998; 48: 344–346.
13. Overgaard J, Hansen HS, Overgaard M i wsp. Conventional radiotherapy as primary treatment of squamous cell carcinoma of the head and neck. A randomized multicenter study of 5 versus 6 fractions per week-report from the Dahanca 7 trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 39: 188.
14. Marcus RB, Million R, Cassisi NJ. Postoperative irradiation for squamous cell carcinomas of head and neck: analysis of time-dose factors related to control above the clavicles. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 1997; 5: 1943–1949.
15. Peters LJ. The efficacy of postoperative radiotherapy for advanced head and neck cancer: Quality of the evidence. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 40: 527–528.
16. Peters LJ, Goepfert H, Ang KK. Evaluation of the dose for postoperative radiation therapy of head and neck cancer: first report of a prospective randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993; 26: 3–11.
17. Pinto LHJ, Canary PCV, Araujo CMM i wsp. Prospective randomized trial comparing hyperfractionated versus conventional radiotherapy in stage III and IV oropharyngeal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991; 21: 557–562.
18. Glanz HK. Carcinoma of the larynx. *Adv Otorhinolaryngol* 1984; 32: 1–123.
19. Solano J, Esteban F, Delgado M i wsp. Histopathological malignancy and prognosis of laryngeal cancer. *Acta Otorrinolaryngol Esp* 1997; 48: 375–382.

Adres autora:

Jadwiga Kubrak
Oddział Kliniczny Radioterapii
Pomorskiej Akademii Medycznej
ul. Strzałowska 22
71-730 Szczecin

Pracę nadesłano: 03.06.2008 r.

Zaakceptowano do druku: 04.08.2008 r.