

Zdravljenje ponovljene ali metastatske bolezni s tedensko kemoterapijo docetaxel/cisplatin/5-fluorouracil (TCF) pri bolnikih s ploščatoceličnim rakom glave in vratu

Weekly chemotherapy with docetaxel/cisplatin/5-fluorouracil (TPF) for treatment of patients with relapsed or metastatic head and neck cancer

Cvetka Grašič Kuhar¹, Andrej Vogrin², Branko Zakotnik¹

¹Onkološki inštitut, Oddelek internistične onkologije / Zaloška 2, 1000 Ljubljana

²Onkološki inštitut, Oddelek za radiologijo / Zaloška 2, 1000 Ljubljana

Povzetek: Bolnike z rakom glave in vratu v zelo dobrem splošnem stanju ob lokalni in/ali regionalni ali oddaljeni ponovitvi lahko zdravimo s kombinacijo citostatikov in tarčnega zdravila (cisplatin, 5-fluorouracil in cetuksimab) v tritenskih ciklih. Bolnike v slabšem splošnem stanju zdravimo z monoterapijo, ponavadi z metotreksatom, s katerim dosežemo manj odgovorov na zdravljenje in krajše preživetje. Na Onkološkem inštitutu v Ljubljani smo pri bolnikih v slabšem splošnem stanju preizkusili zdravljenje s kombinacijo treh citostatikov (docetaxel 20 mg/m², cisplatin 20 mg/m² in 5-fluorouracil 350 mg/m² intravensko) kot tedensko kemoterapijo. Rezultate smo analizirali retrospektivno. Zdravili smo 15 bolnikov, v starosti 45-78 let (srednja starost 60 let), srednje trajanje spremljanja je bilo 9,5 mesecev. Bolniki so prejeli povprečno 9 (4-15) tedenskih aplikacij kemoterapije. Sedeminosemdeset odstotkov bolnikov je imelo klinično korist zdravljenja (popolni odgovor - 2 bolnika, delni odgovor - 6 bolnikov, stagnacija bolezni - 5 bolnikov). Srednje preživetje do progressa bolezni je bilo 6,2 meseca, srednje celotno preživetje 11,1, mesecev. Hematološka toksičnost je bila nizka (ena nevtropenija 3. stopnje, nobenih epizod febrilne nevtropenije, 12 infektov pri 8 bolnikih, 4 hospitalizacije zaradi infekta). Od nehematološke toksičnosti smo beležili eno drisko 3. stopnje. Pri dveh bolnikih je bilo potrebno odmerke citostatikov znižati. Pri enem bolniku je prišlo do nenadne smrti. Bolniki tedensko kemoterapijo docetaxel, cisplatin in 5-fluorouracil relativno dobro prenašajo. Učinkovitost zdravljenja in preživetje do napredovanja bolezni je sta vzpodbudna za to populacijo bolnikov.

Ključne besede: ponovljeni / metastatski rak glave in vratu; kemoterapija

Abstract: Patients with relapsed or metastatic squamous cell head and neck cancer in good performance status could be treated with cisplatin, 5-fluorouracil (and cetuksimab) in three-weekly cycles. Patients in poor performance status are treated with methotrexate monochemotherapy resulting in lower response rate and shorter survival. At our institution we treated patients in poor performance status with weekly TPF chemotherapy (docetaxel 20 mg/m², cisplatin 20 mg/m² in 5-fluorouracil 350 mg/m² intravenously). Results were analysed retrospectively. Fifteen patients aged 45-78 years (median age 60 years) were treated. Median follow-up was 9.5 months. Patients received median 9 (min 4-max 15) weekly applications of chemotherapy. Eightyseven percent of patients had clinical benefit (complete remission - 2 pts, partial remission - 6 pts, stable disease - 5 pts). Median progression free survival was 6.2 months, median overall survival was 11.1 months. Hematological toxicity was low (one grade 3 neutropenia, no febrile neutropenia, 12 infective episodes in 8 patients, 4 hospitalizations due to infection). Among nonhematological toxicity we recorded one grade 3 diarrhea. In two patients the dose of chemotherapy need to be adjusted. One sudden death occurred. Weekly TPF chemotherapy was well tolerated. Efficacy and progression free survival are encouraging for patients in poor performance status.

Key words: relapsed / metastatic head and neck cancer; chemotherapy

1. Uvod

Rak glave in vratu vznikne iz mukoze zgornjega aerodigestivnega trakta. Sem spadajo rak ustne votline, žrela, grla in obnosnih votlin. Ostali redki raki v tem področju vzniknejo iz žlez slinavk, ščitnice in iz ostalih tkiv tega področja¹. V Sloveniji je v letu 2008 zbolelo za rakom ustne votline, žrela in grla 423 bolnikov, kar predstavlja 3,7 % vseh rakov v tem letu². Glede na histološki podtip je daleč najpogostejši ploščatocelični rak glave in vratu (PCRGV) – predstavlja več kot 90% vseh rakov tega področja^{1,3}. Mediana starost bolnikov s PCRGV je okrog 60 let³. Glavni dejavnik tveganja za nastanek PCRGV je kajenje (tudi žvečenje tobaka, ki v kombinaciji z alkoholom deluje aditivno^{1,3-5}). Človeška papiloma virusa (HPV) 16 in 18 imata vlogo pri nastanku raka ustne votline in ustnega žrela (mlajši bolniki, nekadilci), Epstein-Barr virus pri raku nosnega žrela. Pomembno vlogo imajo tudi dedni dejavniki in vplivi okolja^{1,3-5}. Bolniki s PCRGV imajo po zaključenem zdravljenju veliko tveganje za nastanek drugega novega raka v področju glave in vratu, pljučnega ali raka požiralnika; incidenca novega primarnega raka je 5 % letno. Vzrok temu je izpostavljenost teh predelov enakim rizičnim dejavnikom, kot so privedli do prvega raka³⁻⁵.

Zdravljenje je odvisno od razširjenosti bolezni^{1,3,4}. Odločitev o načinu zdravljenja sprejmemo na multidisciplinarnem konziliju, kjer so prisotni specialisti ustreznih medicinskih specialnosti (kirurg, radioterapevt, internist onkolog, po možnosti tudi plastično-rekonstruktivni kirurg, radiolog), saj je poleg razširjenosti bolezni pomembna tudi splošna kondicija bolnika in pridružene bolezni. Zdravljenje je pogosto multimodalno (operacija, radioterapija, sistemsko zdravljenje).

Kljub multimodalnemu pristopu zdravljenja se rak predvsem pri višjih stadijih lahko ponovi. Ponovitev je večinoma lokalno in/ali regionalno, pri 20-30% pa pride do oddaljenih zasevkov. Možnosti zdravljenja lokoregionalnega recidiva so ponavadi zelo omejene: kirurško zdravljenje, če je možna radikalna operacija (s pooperativno (kemo)radioterapijo), obsevanje, v kolikor prej ni bilo obsevanja ali le dodatno paliativno obsevanje ter kemoterapija ali le podporno zdravljenje⁶⁻⁹. Pri ponovljeni bolezni ali pojavu oddaljenih zasevkov je srednje preživetje bolnikov z PCRGV 6-8 mesecev. Cilj zdravljenja s kemoterapijo v tej fazi bolezni je zmanjšanje tumorja in/ali zasevkov in s tem zmanjšanje simptomov bolezni, preprečevanje pojava novih simptomov in izboljšanje kvalitete življenja⁶⁻⁹. Kombinacija dveh citostatikov (cisplatina in 5-fluorouracila) je postala standardno zdravljenje pri mlajših bolnikih v dobrem splošnem stanju zaradi večjega deleža odgovorov na zdravljenje vendar brez bistvenega podaljšanja preživetja v

primerjavi z zdravljenjem samo z metotreksatom¹¹. Večji delež odgovorov je bil na račun večje toksičnosti zdravljenja. Kombinacija treh citostakov je bila sicer zelo učinkovita, vendar zelo toksilčna z možnimi hudimi zapleti¹³. Napredek v zdravljenju bolnikov z lokalno napredovalim RGV je prineslo zdravljenje s kombinacijo 5-fluorouracila, cisplatina in cetuksimaba (monoklonsko protitelo proti EGFR – *epidermal growth factor receptor*). Srednje preživetje bolnikov v roki s cetuksimabom je bilo 10,1 meseca (v kontrolni roki 7,4 meseca). Večji je bil tudi delež odgovorov (36 vs. 20 %). Oboje je bilo doseženo na račun veliko toksičnih sopojavov stopnje 3 in 4. To zdravljenje se je tako prvič po več kot 30 letih izkazalo boljše od kombinacije cisplatina in 5-fluorouracila, vendar le za izbrane bolnike v zelo dobrem splošnem stanju¹⁴.

Pri raku želodca se uporablja shema docetaxel (Taxotere®), cisplatin in 5-fluorouracil v tritedenskih ciklusih – podobno kot pri PCRGV v indukcijskem zdravljenju¹³. Zaradi velike mielotoksičnosti (do 29% febrilnih nevtropenij) so številni avtorji poskušali najti modifikacije sheme, ki bi bile manj toksične in primerne tudi za bolnike v slabši splošni kondiciji. Avtorji iz *MD Anderson Cancer Centre, ZDA*, so v letu 2010 poročali o dobri učinkovitosti in nizki toksičnosti sheme s tedenskim TCF¹⁴ pri bolnikih z rakom želodca.

Na Onkološkem inštitutu imamo izkušnje z učinkovitostjo in neželenimi učinki tritedenske sheme TCF v indukcijskem zdravljenju PCRGV¹³. Pri ponovljeni bolezni, v kolikor bolnik tovrstne kemoterapije ni že prejel v indukcijskem zdravljenju, uporabljamo shemo brez docetaxela (5-fluorouracil, cisplatin±cetuksimab), saj se moramo taksanom izogniti zaradi možnega t.i. 'recall' fenomena (reakcija v predhodno obsevanem področju)¹⁵. Za bolnike v slabšem splošnem stanju to zdravljenje ni izvedljivo oz. bi jih izpostavili življenjski nevarnosti.

Da bi ponudili bolnikom s slabšim splošnim stanjem možnost večjega deleža odgovorov in morebiti podaljšanega preživetja ob minimalnih neželenih učinkih, smo na Onkološkem inštitutu od leta 2009 dalje vpeljali zdravljenje s tedensko TCF shemo¹⁴.

2. Metode

2.1. Bolniki

Od marca 2010 dalje smo s tedenski shemo TCF zdravili bolnike v prvi ali drugi liniji zdravljenja za ponovljeno ali metastatsko bolezen, ki zaradi slabše splošne kondicije niso bili primerni za agresivnejše zdravljenje s cisplatinom, 5-fluorouracilom (±cetuksimabom) v tritedenskih ciklusih. Podatki se nanašajo le na bolnike, ki so bili predstavljeni na otorinolaringološko-kemoterapevtskem konziliju

Onkološkega inštituta. Na konzilij so napoteni bolniki iz UKC Ljubljana, UKC Maribor in regionalnih bolnišnic za oceno nadaljnjega zdravljenja s kemo- in/ali radioterapijo in/ali operacijo. V analizo smo vključili bolnike, ki so prejeli vsaj 3 aplikacije tedenske TCF. Iz popisov bolnikov smo zbrali demografske podatke, podatke o karakteristikah tumorja, laboratorijskih izvidih in podatke o toksičnosti zdravljenja.

Evaluacija zdravljenja je bila opravljena vsakih 6 tednov. Klinični odgovor na zdravljenje smo ocenjevali radiološko (radiolog) in/ali klinično (internist onkolog, radioterapevt, otorinolaringolog).

Pri radiološki evaluaciji smo upoštevali RECIST kriterije verzije 1.1¹⁶. Kompletna remisija je definirana kot izginotje vseh merljivih (in nemerljivih) lezij. Delni odgovor pomeni, da se vsota merljivih lezij zmanjša za 30 %. Progresivna bolezen pomeni, če se vsota merljivih lezij poveča za 20 %. Spremembe, ki ne dosežajo kriterijev za parcialno remisijo ali progresivno bolezen, štejemo kot stagnacijo bolezni.

Toksičnost je bila opredeljena po uveljavljenih kriterijih NCI CTC (National Cancer Institute Common Toxicity Criteria) verzije 4.02¹⁷.

Ta retrospektivna raziskava je bila odobrena na Komisiji za klinične protokole Onkološkega inštituta (št. odobritve 03-Z/KSOPKR-6).

2.2. Zdravljenje

Tedenski TCF sestoji iz naslednjega zaporedja aplikacije citostatikov: docetaxel 20 mg/m² v 30-minutni infuziji, cisplatin 20 mg/m² v 60-minutni infuziji in 5-fluorouracil 350 mg/m² v 15-minutni infuziji. Vsi citostatiki se aplicirajo na en teden šest tedenskih ciklov, nato sledi dvotedenski premor. Če je dosežena vsaj stagnacija bolezni, bolnik prejme še 6 tedenskih aplikacij kemoterapije.

2.3. Statistična analiza

Primarni cilj raziskave je bil ocena terapevtske učinkovitosti (objektivni odgovor na zdravljenje). Sekundarni cilji so bili: toksičnost, preživetje do progressa bolezni in celotno preživetje. Preživetje do progressa bolezni smo opredelili kot čas od začetka zdravljenja s tedenskim TCF do progressa bolezni. Celotno preživetje smo šteli kot čas od diagnoze prvega progressa do smrti ali zadnje kontrole za žive bolnike. Krivulje preživetja so bile izdelane s pomočjo metode Kaplan-Meier¹⁸. Zaradi majhnega števila bolnikov multivariatne analize s Coxovim modelom nismo opravili. Izračuni so bili narejeni s pomočjo statističnega programa SPSS v. 13¹⁹.

3. Rezultati

3.1. Bolniki in zdravljenje

V raziskavo smo vključili 15 bolnikov s ponovljenim ali metastatskim RGV, ki so prejeli tedensko kemoterapijo TCF. V istem časovnem obdobju smo na Onkološkem inštitutu zdravili z metotreksatom 33 bolnikov, 10 bolnikov bolnikov s tritedensko shemo TCF, 9 s shemo 5-fluorouracil/cisplatin ± cetuksimab. Pri 17 bolnikih je bilo predlagano paliativno obsevanje. Pri 22 bolnikih smo predlagali le podporno zdravljenje. Osnovne značilnosti bolnikov, ki so prejeli tedensko TCF shemo, so predstavljene v tabeli 1. Srednja starost bolnikov je bila 60 let. Tretjina bolnikov je imelo stanje zmogljivosti 2 po ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*)²⁰. Srednji čas spremljanja je bil 9,5 mesecev (minimalno 1,5, maksimalno 15,6). Pri 11 bolnikih smo imeli za evaluacijo radiološke preiskave (CT glave in vratu (3 bolniki), rtg pljuč (6), UZ (2 bolnika)). Radiolog je retrospektivno ponovno ocenil odgovor po kriterijih RECIST. Pri ostalih 4 bolnikih smo evaluirali učinek zdravljenja s kliničnim pregledom; dva smo ocenili kot progres, enega kot stagnacijo, enega kot delni odgovor.

Srednje število prejetih tedenskih ciklov kemoterapije je bilo 9 (minimalno 4, maksimalno 15). Pri 73 % bolnikov je bilo to zdravljenje prvega reda, pri 27 % bolnikov drugega reda za ponovljeno ali metastatsko bolezen (po predhodnem progressu na metotreksat).

3.2. Toksičnost zdravljenja

Toksičnost zdravljenja je predstavljena v tabeli 2. En bolnik je imel nevtropenijo tretje stopnje. Noben bolnik ni prejel primarne ali sekundarne profilakse z granulocitnim rastnim faktorjem. Anemija se je pojavila pri vseh bolnikih (stopnja 1 ali 2), trombocitopenija do stopnje 1 pri 47 % bolnikov. Noben bolnik ni imel febrilne nevtropenije, infekt pa je utrpelo 53 % bolnikov, skupaj 12 epizod, 4 bolniki so bili zaradi tega hospitalizirani. Smrt neposredno po 4. tedenski aplikaciji kemoterapije pri bolniku, ki je imel pred tem 5 rakov v področju glave in vratu, in je na kemoterapijo zadovoljivo odgovoril, je nepojasnjena, saj je bolnik umrl doma in natančne okoliščine smrti niso znane. Lahko je šlo za sepso, saj se je pred tem zdravil zaradi infekta ali drug nenadenu dogodek (zastoj srca, prodor tumorja v velike žile na vratu). Vzrok odloga kemoterapije pri enem bolniku je bila huda driska, pri enem trombocitopenija, pri ostalih pa infekt. Pri 5 bolnikih je bil to respiratorni infekt (pri enem obenem driska), pri treh pa lokalni infekt tumorja ali bezgavke. Nobeden od bolnikov ni imel klinično spoznavne reakcije v prej obsevanem področju.

Tabela 1. Osnovne značilnosti bolnikov in tumorjev

Značilnost	Št. bolnikov (%)
Srednja starost	60 (45-78)
Moški	13 (87)
ECOG stanje zmogljivosti²⁰	
0	0
1	10 (67)
2	5 (33)
Lokalizacija tumorja	
Nosno žrelo	2 (13)
Ustno žrelo	6 (40)
Grlo	3 (20)
Spodnje žrelo	3 (20)
Neznani izvor	1 (7)
Patohistološka diagnoza	
Planocelulerni karcinom	14 (93)
Vretenastocelični karcinom	1 (7)
Stopnja diferenciacije	
II	4 (27)
III	9 (60)
Neznano	2 (13)
Lokacija zasevkov/progresa	
Tumor/področne bezgavke	7 (47)
Oddaljeni zasevki	8 (53)
Pljuča	7 (47)
Jetra	2 (13)
Predhodno zdravljenje	
Operacija in dopolnilna (kemo)radioterapija	8 (53)
Kemoradioterapija	1(7)
Radioterapija	4 (27)
Nič	2 (13)

Tabela 2. Podatki o toksičnosti tedenske kemoterapije TCF

Toksičnost	Št. bolnikov (%)
Anemija	
Stopnja 1	10 (67)
Stopnja 2	5 (23)
Levkopenija	
Stopnja 1	5 (23)
Stopnja 2	2 (13)
Nevtropenija	
Stopnja 3	1 (7)
Trombocitopenija	
Stopnja 1	7 (47)
Febrilna nevtropenija	0
Ne-nevtropenični infekti	8 (53)
Smrt zaradi infekta	1 (7)
Nauzea	
Stopnja 1	3 (20)

Diareja		
Stopnja 1		2 (13)
Stopnja 3		1 (7)
Hipomagnezija		
Stopnja 1		8 (53)
Hipokalcemija		
Stopnja 1		5 (23)
Znižanje odmerka		2 (13)
citostatika		
Odlog ciklusa		9 (60)
kemoterapije		

3.3. Izid zdravljenja

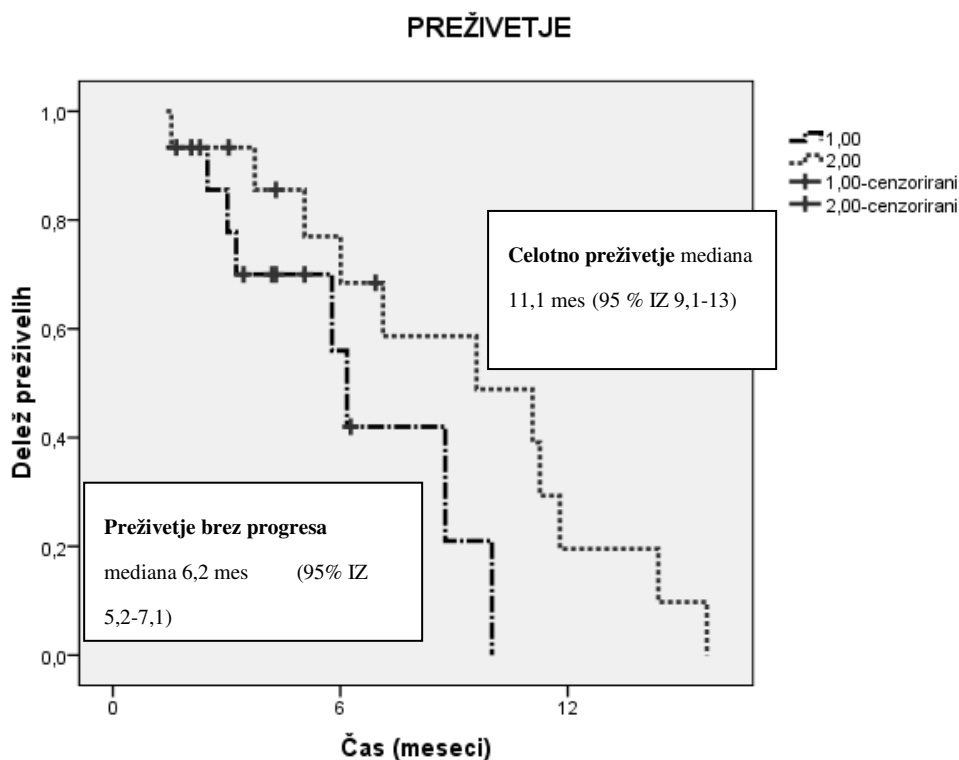
Med 15 bolniki, ki smo jih zdravili s KT s tedenskim TCF, je imelo 80 % klinični odgovor (zmanjšanje merljivih

lezij po oceni radiologa ali internista onkologa) in 7 % stagnacijo.

Mediana časa do napredovanja bolni je bila 6,2 meseca (min 1,4-max 8,7 mes). Mediana celotnega preživetja je bila 11,1 mesecev (min 2,1 – max 15,7 mes).

Tabela 3. Izid zdravljenja

Izid zdravljenja	Število (%)
Odgovor	
Kompletni odgovor	2 (13,3)
Delni odgovor	6 (40)
Stagnacija	5 (33,3)
Progres	2 (13,3)



Slika 1. Preživetje brez progressa in celotno preživetje pri bolnikih, ki so prejeli tedensko kemoterapijo (95% IZ – 95% interval zaupanja)

4. Razprava

Naša raziskava je prva slovenska analiza rezultatov zdravljenja s kemoterapijo pri bolnikih z PCRGV v slabši splošni kondiciji. Tedensko kemoterapijo po shemi TCF bolniki relativno dobro prenašajo in imajo malo hematoloških stranskih učinkov. Rezultati zdravljenja so vzpodbudni. Objektivni odgovor na zdravljenje (popolni ali delni odgovor) smo beležili pri 53 % bolnikov. Srednje preživetje brez progressa je bilo 6,2 mesecev, srednje celotno preživetje pa 11,1 meseca.

Overman in sodelavci pri raku želodca (večina adenokarcinomov, le 10 % ploščatoceličnih karcinomov) poročajo o 6,8-mesečnem preživetju brez progressa bolezni¹⁶. Pri naši populaciji bi glede na slabo splošno kondicijo pričakovali še krajše preživetje od 11 mesecev. Res pa je, da sta bila v skupino vključena tudi dva bolnika s ponovljenim karcinomom nosnega žrela, ki ima nekoliko boljšo prognozo (čas do napredovanja bolezni 8 in 6,2 meseca, celotno preživetje 11 in >15 mesecev).

Cilj zdravljenja ponovitve bolezni pri bolnikih z PCRGV je kontrola bolezni, morda tudi podaljšanje preživetja. Kemoterapija v primerjavi z najboljšim podpornim zdravljenjem podaljša preživetje za približno 2 meseca, vendar je bila takšna primerjava narejena le v eni raziskavi z majhnim številom bolnikov (cisplatin proti najboljšemu podpornemu zdravljenju)^{6-8, 21}. Ozdravitve so izjemno redke, prav tako preživetja preko 2 let. Rezultati raziskav pri ponovljenem ali metastatskem RGV kažejo, da je učinkovitih več citostatikov (metotreksat, 5-fluorouracil, cisplatin, bleomicin, taksani, cetuksimab...). Pri zdravljenju s citostatiki v monoterapiji (metotreksat, 5-fluorouracil, cisplatin, bleomicin) dosežemo odgovor v 15-30 % v trajanju 3-5 mesecev. Novejši citostatiki (taksani) imajo večji delež odgovorov (20-43%), vendar niso bili primerjani s standardnim zdravljenjem (metotreksatom) v raziskavi faze III, da bi preučili vpliv na podaljšanje preživetja. Za 3 mesece daljše preživetje je pokazala le raziskava Vermorkena in sodelavcev¹². Zdravljenje s to shemo je možno le pri bolnikih v odličnem splošnem stanju, za katero pa bolniki iz naše skupine niso bili primerni. Za bolnike v slabšem splošnem stanju je trenutno uveljavljeno zdravljenje z metotreksatom, ki je relativno malo toksično ob pričakovanem deležu klinične dobrobiti (delen odgovor ali stagnacija bolezni) do 30 % in trajanjem odgovora 3-5 mesecev⁶⁻⁸. Metotreksat apliciramo v odmerku 40 mg/m² v 15-minutni infuziji na 14 dni. Ker nima mielotoksičnih sopojavov, slabosti ali bruhanja, ga bolniki dobro prenašajo. Pazljivost je potrebna pri ledvični insuficienci (znižanje odmerka) in plevralnem izlivu (kopičenje v tretjem prostoru, možna je huda toksičnost).

Pri prvem zdravljenju lokoregionalno razširjenega PCRGV že obstajata raziskavi s trojno kombinacijo citostatikov 5-fluorouracila, docetaxela in cisplatina (raziskavi TAX 323¹³ in TAX 324²²). Gre za induksijsko kemoterapijo s trojno napram dvojni kombinaciji citostatikov, bolniki pa so bili nadalje zdravljeni še z radioterapijo (TAX 323) oz. kemoradioterapijo (TAX 324). Izid celotnega zdravljenja je bil boljši pri uporabi induksijske kemoterapije s tremi citostatiki: večji delež odgovorov, daljše preživetje brez ponovitve in daljše celokupno preživetje (glede na bolnike zdravljene samo z dvema citostatikoma -brez docetaksela).

Večina bolnikov z PCRGV je v okviru radikalnega zdravljenja pogosto prejelo obsevanje - radikalno (70 Gy) ali dopolnilno (60-66 Gy). Zadržek pri uporabi docetaxela po že prejetem obsevanju je pojav hude tkivne reakcije v obsevanem področju (t.i. recall fenomen) lahko še vrsto let kasneje, tudi po 20 letih¹⁵. Uporabi docetaxela se zato izogibamo. Pričujoča raziskava pa prikazuje, da nobeden od 13 prehodno obsevanih bolnikov, ki je prejel trojno kombinacijo citostatikov, med drugim tudi docetaksel, ni imel tkivne reakcije v obsevanem področju. S tega stališča bi bila uporaba docetaxela v tedenskem odmerku lahko varna, čeprav se zavedamo, da se na tako maloštevilnem vzorcu ne morejo pokazati dogodki, ki so redki (npr. 1/100).

Zdravljenje z dodatkom cetuksimaba k kemoterapiji s cisplatinom (ali karboplatinom) in 5-fluorouracilom je sicer za 2,5 meseca podaljšalo celotno preživetje, vendar le malo zvečalo delež odgovorov (20 vs. 36 %) ¹². Povzročilo je tudi večji delež hematoloških in nehematoloških toksičnih sopojavov. V naši raziskavi smo imeli le 1 bolnika z nevtropenijo tretje stopnje in nobene febrilne nevtropenije. Zabeležili smo 12 epizod infektov pri skupno 141 apliciranih tedenskih kemoterapijah, 4 bolniki so potrebovali hospitalizacijo, pri enem ambulantnem bolniku je morebiti infekt bil vzrok smrti. V raziskavi nismo beležili klinično pomembnih anemij, ki bi potrebovale transfuzijo, pri enem bolniku smo enkrat beležili trombocitopenijo 2. stopnje. Ostalih (nehematoloških) neželenih učinkov je bilo malo, razen driske 3. stopnje pri enem bolniku, ki je ob znižanju odmerka docetaksela ob naslednjih ciklih več nismo beležili. Hipomagnezemija je bila največ prve stopnje, vendar je potrebno poudariti, da so vsi bolniki ob aplikaciji KT prejeli intravensko še 10 ml MgSO₄, kar znaša 1,25 g Mg. Bolnikom s hipomagnezemijo smo predpisali tudi za domov 2 tbl Magnesola dnevno. Nekateri bolniki so tekom prejetja kemoterapije shujšali, predvsem tisti z nižjo izhodiščno telesno težo (podatki niso prikazani). Potrebno bi bilo še opredeliti ali izguba telesne teže vpliva na pojav infektov in odlog zdravljenja.

Nismo zaznali nobene razlike v učinkovitosti glede na lokacijo zasevkov (objektivni odgovor je bil prisoten pri 4 bolnikih z oddaljenimi zasevki in pri 4 bolnikih z lokoregionalni recidivom (2 v nosnem žrelu).

Dosežen delež odgovorov na zdravljenje je vzpodbuden, vendar se zavedamo omejitev retrospektivne analize rezultatov in majhnega števila bolnikov.

Gre za pomanjkljivosti pri evalvaciji zdravljenja z radiološkimi metodami, ki so v okviru raziskav obvezne, časovno opredeljene in natančnejše od kliničnega pregleda zdravnika. Nehematološke sopojave v klinični praksi sicer natančno spremljamo, vendar jih vedno ne zavedemo v zapisu ali niso gradirani. Zavedamo se tudi drugih omejitev. Gre za majhno število bolnikov, predvsem pa ni primerjave s kontrolno skupino, ki bi bila v tem primeru metotreksat. Prav tako je čas spremljanja kratek, za natančnejšo oceno časa do progressa bolezni in preživetja.

Izkušnje in rezultati zdravljenja s tedensko shemo TCF pa nakazujejo potrebo, da bi opravili prospektivno randomizirano klinično raziskavo, kjer bi primerjali učinkovitost in toksičnost zdravljenja s tedensko shemo TCF z dvotedensko shemo z metotreksatom. Zanimiva bi bila tudi farmaoekonomska analiza obeh zdravljenj. Za dokaz boljše učinkovitosti novega zdravljenja obstaja problem vključitve dovoljšnjega števila bolnikov, da bi dokazali razliko. To bi bilo možno le s sodelovanjem v okviru akademske multicentrične mednarodne raziskave. Farmacevtske firme tovrstne raziskave najverjetneje ne bi podprle, ker se ne preizkuša neko novo obetavno zdravilo in je potencialnih bolnikov relativno malo.

5. Zaključek

Zaključimo lahko, da bolniki s ponovljenim ali metastatskim PCRGV tedensko kemoterapijo docetaksel, ciplatin in 5-fluorouracil dobro prenašajo. Učinkovitost in trajanje odgovora je sta vzpodbudna za to populacijo bolnikov.

Literatura

1. Cavalli F, Hansen HH and Kaye SB. Textbook of medical oncology. Taylor & Francis, 2004. 3rd ed., pp145-61.
2. <http://www.slora.si/incidenca> (29.02.2011)
3. Abernethy AA, Aboulafia DM, Anderson KC et al. ASCO-SEP, 2nd ed. 2010, pp: 179-203.
4. DeVita VT, Lawrence TS, Rosenberg SA. Cancer. Principles & Practice of Oncology. 2008, 8th Ed.
5. Marur S, Forastiere AA. Head and neck cancer: changing epidemiology, diagnosis, and treatment. Mayo Clin Proc. 2008; 83(84): 489-501.
6. Machiels JP, Schmitz S. Management and palliative chemotherapy for metastatic or recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck. Expert Rev Anticancer Ther. 2011;11(3):359-71.
7. Gregoire V, Lefebvre J-L, Licitra L et al. Squamous cell carcinoma of the head and neck: EHNS-ESMO-ESTRO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2010; 21 (Suppl. 5): v184-v186.
8. Vermorken JB, Specenier P. Optimal treatment for recurrent/metastatic head and neck cancer. Annals of Oncol 2010; 21 (Suppl. 7): vii252-vii261.
9. Fury MG, Pfister DG. Current recommendation for systemic therapy of recurrent and/or metastatic head and neck squamous cell cancer. JNCN 2011; 9: 681-90.
10. Forastiere AA, Metch B, Schuller DE et al. Randomized comparison of cisplatin plus fluorouracil and carboplatin plus fluorouracil versus methotrexate in advanced squamous-cell carcinoma of the head and neck: a Southwest Oncology Group study. J Clin Oncol 1992; 10: 1245-51.
11. Shin DM, Glisson BS, Khuri FR et al. Phase II trial of paclitaxel, ifosfamide, and cisplatin in patients with recurrent head and neck squamous cell carcinoma. J Clin Oncol 1998; 16: 1325-30. Vermorken JB, Specenier P. Optimal treatment for recurrent/metastatic head and neck cancer. Annals of Oncol 2010; 21 (Suppl. 7): vii252-vii261.
12. Vermorken JB, Mesia R, Rivera F et al. Platinum-based chemotherapy plus cetuximab in head and neck cancer. N Engl J Med 2008; 359: 1116-27.
13. Vermorken JB, Remenar E, van Herpen C et al. Cisplatin, Fluorouracil and Docetaxel in unresectable head and neck cancer. N Engl J Med 2007; 357: 1695-704.
14. Overman MJ, Kazmi SM, Jhamb J et al. Weekly docetaxel, cisplatin, and 5-fluorouracil as initial therapy for patients with advanced gastric and esophageal cancer. Cancer 2010; 116: 1446-53.
15. Burris HA, Hurlig J. Radiation recall with anticancer agents. Oncologist 2010;15(11): 1227-37.
16. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J et al. New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1). Eur J Cancer 2009 (45):228-47.
17. U.S. Department of health and human services, National Institutes, of Health National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.02, 2009
18. Matthews DE and Farewell VT. Using and understanding medical statistics. Karger 1996, 3rd ed.
19. IBM, SPSS v.13.0.
20. http://www.ecog.org/general/perf_stat.html
21. Machiels J-P, Schmitz S. Management and palliative chemotherapy for metastatic or recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck. Expert Rev Anticancer Ther 2011; 11(3): 359-371.
22. Lorch JH, Goloubeva O, Haddad RI et al. Induction chemotherapy with cisplatin and fluorouracil alone or in combination with docetaxel in locally advanced squamous-cell cancer of the head and neck: long-term results of the TAX 324 randomised phase 3 trial. Lancet Oncol 2011; 12: 153-59.