



Viti i VII-të i Botimit, Nr.2,
Dhjetor 2016

EFEKTET ANËSORE TË RIRREZATIMIT NË KONKOMITANCË ME KIMIOTERAPINË TEK PACIENTËT ME KANCER REKURENT TË KOKË-QAFËS

***Elvisa Kozma, *Agim Sallaku**

*** Qendra Spitalore Universitare “Nënë Tereza”, Shërbimi i Onkologjisë, Tiranë, Shqipëri**

Adresë kontakti: elvi.oncology@gmail.com

Përmbledhje

Qëllimi: Të vlerësojë efektet anësore të rirrezatimit në konkomitancë me kimioterapinë tek pacientët me kancer rekurent të kokë-qafës.

Metodat dhe materialet: Nga viti 2012-2015 janë ritrajtuar 20 pacientë me kancer rekurent të parazekueshëm të kokë-qafës pas një trajtimi të mëparshëm me kirurgji dhe/ose radiokimioterapi. U ritrajtuan 16 meshkuj dhe 4 femra me moshë mesatare 58 vjeç (47-75vjeç). Pacientët u paraqitën me Karnofsky Performance State 60-80%. Ata u trajtuan me radioterapi tredimensionale të hiperfraksionuar në konkomitancë me Cisplatin javore 40mg/m². Intervali mesatar midis trajtimit të parë dhe të dytë radioterapeutik ishte 25 muaj (12-59muaj). Doza e radioterapisë së parë varionte midis 50-66Gy dhe e rirrezatimit midis 30-40Gy. Gjatë ritrajtimit dhe ndjekjes së pacientëve u vlerësuan të gjitha efektet anësore.

Rezultatet: Të gjithë pacientët e përfunduan ritrajtimin në kohë. Ndjekja varioi midis 4-16 muaj. Efektet anësore akute konsistonin në mukozit oral G1, G2 dhe G3 në 30%,60% dhe 10% të pacientëve respektivisht, radiodermatit G1,G2 në 35% dhe 60% të pacientëve dhe ezofagit G1, G2 në 30% dhe 50% të pacientëve, respektivisht. Pas një ndjekje tremujore, të gjithë pacientët, përveç njërit, patën lehtësim të dhimbjes dhe përmirësim të të ushqyerit. Ata nuk patën nevojë të përdornin opioide të forta deri në progresin e sëmundjes. Toksiteti kronik konsistoi në përkeqësim të kserostomise ekzistuese në 3 pacientë nga G2 në G3 dhe fibrozë kutane në 5 pacientë.

Konkluzioni: Ritrajtimi i pacientëve me kancer rekurent të kokë-qafës nëpërmjet rirrezatimit në konkomitancë me kimioterapinë është një opsion i mundshëm trajtimi me efekte anësore të pranueshme. Qëllimi i tij ishte paliacioni i simptomave dhe përmirësimi i kualitetit të jetës.

Fjalë çelës: *efekte anësore, rirrezatim, kimioterapia, kancer i kokë-qafës.*

*SIDE EFFECTS OF REIRRADIATION WITH CONCURRENT CHEMOTHERAPY
IN RECURRENT HEAD AND NECK CANCER PATIENTS*

Abstract

Background: The aim of this study was to evaluate side effects of reirradiation with concurrent chemotherapy in recurrent head and neck cancer patients.

Material and methods: From 2012-2015 are retreated twenty head and neck cancer patients with unresectable recurrences after a first treatment with surgery and/or radiochemotherapy. There were 16 men and 4 women with a median age of 58 years (47-75 years). Patients had a Karnofsky Performance State of 60-80%. All patients were treated with 3Dimensional hyperfractionated radiotherapy concurrent with weekly Cisplatin 40mg/m². Median interval between the first and second radiotherapy treatment was 25 months (12-59 months). Radiotherapy dose of the first treatment ranged between 50-66 Gy, and of reirradiation between 30-40 Gy. During retreatment and follow up all side effects were evaluated.

Results: All patients finished retreatment in time. Follow up ranged between 4-16 months. Acute toxicities consisted in oral mucositis G1, G2 and G3 in 30%, 60% and 10% of the patients respectively, radiodermatitis G1, G2 in 35% and 60% of patients and esophagitis G1, G2 in 30% and 50% of patients respectively. At 3 months follow up all patients except one had pain relief and improvement of eating. They had no need to use strong opioids until progression of disease. Chronic toxicities consisted in deterioration of existed xerostomia in 3 patients from G2 to G3 and skin fibrosis in 5 patients.

Conclusions: Retreatment of recurrent head and neck cancer patients with reirradiation and concurrent chemotherapy is a possible treatment option with acceptable side effects. Its intention was palliation of symptoms and improvement of quality of life.

Key words: *side effects, reirradiation, chemotherapy, head and neck cancer.*

Hyrje

Me gjithë përmirësimin e trajtimit me qëllim radikal të pacientëve me tumore të kokë-qafës, rreth 20-50% e tyre recidivojnë ose mund të shfaqin tumore primare të dyta (1). Mundësitë e trajtimit për tumoret rekurente ose primare të dyta mund të jenë të ndryshme. Trajtimi kryesor është heqja kirurgjikale e recidivës, por kjo jo gjithmonë është e mundur. Vetëm 15-30% e këtyre pacientëve mund t'i nënshtrohen kirurgjisë, pasuar apo jo nga rirrezatimi apo kimioterapia (2-4). Mundësia tjetër e ritrajtimit është rirrezatimi në konkomitancë apo jo me kimioterapinë. Por edhe kjo mundësi trajtimi ka kufizimet e veta në varësi të dozave limit të indeve normale përreth (5). Risku i komplikacioneve të hershme apo të vona si pasojë e ritrajtimit, është një problem serioz që duhet vlerësuar me kujdes. Përpara marrjes së vendimit për ritrajtim, duhet bërë një balancim sa më i saktë midis riskut dhe përfitimit. Të dhënat eksperimentale kanë treguar rikuperim të dëmtimeve të indeve të shëndosha me kalimin e kohës, rikuperim ky që varet nga moshë e pacientit, doza e dhënë, si dhe intervali kohor nga trajtimi i parë (6,7). Gjithashtu, studime të ndryshme janë përpjekur të vlerësojnë klinikisht shkallën e rikuperimit të indeve normale nga rrezatimi i parë dhe dëmtimin

nga rirrezatimi. Megjithëse ka një trend për komplikacione më të pakta, kur intervali kohor midis dy rrezatimeve është më i gjatë, kjo nuk ka arritur të ketë vlerë sinjifikative (8). Qëllimi i këtij studimi është të vlerësojë efektet anësore të rirrezatimit në konkomitancë me kimioterapinë tek pacientët me tumore rekurente ose primare të dyta të kokë-qafës.

Metodat dhe materialet

Nga viti 2012-2015 janë ritrajtuar 20 pacientë me kancer rekurent ose tumor primar të ri të kokë-qafës pas një trajtimi të mëparshëm me kirurgji dhe/ose radiokimioterapi. Nga konsulta kirurgjikale në Shërbimin e ORL, të gjithë pacientët ishin konsideruar inoperabël. U ritrajtuan 16 meshkuj dhe 4 femra me moshë mesatare 58 vjeç (47-75vjeç). Pacientët u paraqitën me Karnofsky Performance State 60-80%. Ata u ritrajtuan nëpërmjet një aparati Cobalti ose Akseleratori Linear me radioterapi konformale tredimensionale të hiperfraksionuar 2x1.25 Gy në ditë, me një distancë minimale prej 6 orësh midis dy fraksioneve të rirrezatimit në konkomitancë me Cisplatin javore 40mg/m². Zona e rirrezatimit përfshinte vetëm rekurencën lokale ose tumorin primar të dytë, plus një marzh prej 1 cm. Doza e radioterapisë së parë varionte midis 50-66Gy dhe e rirrezatimit midis 30-40 Gy. Intervali mesatar midis trajtimit të parë dhe të dytë radioterapeutik ishte 25 muaj (12-59 muaj). Lokalizimi i masës tumorale në regjionin e kokë-qafës, siç mund të shihet edhe në tab. 1, nuk ishte i njëjtë për të gjithë pacientët. Ato u ndoqën çdo 2 muaj vitin e parë nëpërmjet vizitave klinike dhe analizave laboratorik, dhe më pas, në varësi të ecures së pacientit. CT-skaner apo MRI fillimisht u rekomandua pas një muaji nga ritrajtimi, dhe më pas, në varësi të ecures së pacientit. Periudha e ndjekjes varioi nga 4-38 muaj. Gjatë kësaj periudhe u vlerësuan të gjitha efektet anësore të ritrajtimit bazuar në shkallën e toxicitetit të RTOG.

Tab. 1. Paraqitja e të dhënave demografike

Karakteristikat e pacientëve	
Mosha	
Mesatare	58 vj
Rangu	47-75 vj
Gjinia	
Femër	4
Mashkull	16
Lokalizimi i tumorit	
Larings	13
Nazofarings	3
Buzë	1
Baza e gjuhës	2
Gjendra parotis	1
Distanca kohore midis dy rrezatimeve	
Intervali mesatar	25 mj
Rangu	12-59 mj
Doza RT	
E para	50-66 Gy
E dyta	30-40 Gy

Rezultatet

Ankesa kryesore e të gjithë pacientëve që ritrajtua, ishte dhimbja. Ajo u përcaktua nëpërmjet vetëvlerësimit, duke përdorur një shkallë numerike nga 0 (mungesë dhimbje) deri në 10 (dhimbja më e keqe e imagjinueshme). Gjithashtu, çdo ndryshim në mjekimin e dhimbjes pas ritrajtimit u mbajt shënim. Qëllimi i trajtimit të pacientëve ishte paliativ, për të përmirësuar cilësinë e jetës. Të gjithë pacientët e toleruan trajtimin. Në 90% (18) të pacientëve u vu re lehtësim i dhimbjes, por që me kalimin e muajve, kjo përqindje u zvogëlua, siç mund të shihet edhe në tab. 2.

Tab. 2. Lehtësimi i dhimbjes

Muajt	Përqindja e pacientëve
2	90%
6	75%
9	60%
12	25%
18	10%
24	5%

Gjatë ritrajtimit dhe më pas nuk u vu re asnjë efekt anësor akut apo kronik $\geq G4$ që të rrezikonte jetën e pacientëve. Ndër efektet anësore akute që u vunë re, ishin mukoziti oral G1, G2 dhe G3 në 30%, 60% dhe 10% të pacientëve respektivisht, radiodermatiti G1, G2 në 35% dhe 60% të pacientëve, si dhe disfagia G1 dhe G2 në 30% dhe 50% të pacientëve. Ndër efektet anësore të vona, u vu re përkeqësim i kserostomisë në tre pacientë nga G2 në G3, si dhe shfaqja e fibrozës kutane në pesë pacientë. Me përjashtim të dy pacientëve, tek të cilët persistoi dhimbja, tek gjithë të tjerët u vu re përmirësim i kualitetit të jetës.

Diskutim

Një pjesë e pacientëve të trajtuar me tumore të kokë-qafës, zhvillojnë rekurenca lokale në fushën e mëparshme të rrezatimit ose tumore të dyta primare. Shumica e këtyre pacientëve ankojnë për dhimbje të vazhdueshme, vështirësi në gjëllitje dhe/ose në respiracion, duke iu prishur kështu kualiteti i jetës. Ritrajtimi i tyre mbetet akoma një sfidë për mjekun duke pasur parasysh që një pjesë e mirë e këtyre pacientëve nuk mund të rioperohen dhe janë trajtuar me doza të larta rrezatimi. Qëllimi i trajtimit të pacientëve në studimin tonë ishte paliativ, për përmirësimin e kualitetit të jetës. Dozat e rirrezatimit që ne përdorëm nuk ishin të larta, deri në 40 Gy dhe si rezultat, edhe efektet anësore që vumë re ishin të pranueshme. Të gjithë pacientët e ritrajtuar paraqitën mukozitis oral kryesisht G2 dhe në një përqindje të ulët G3, vetëm në 10% të pacientëve. Gjithashtu, radiodermatiti dhe disfagia u vunë re në 95% dhe 80% të pacientëve respektivisht, por ishin vetëm të gradës së parë e të dytë. Njësoj si në studimin tonë, edhe në një analizë retrospektive të kryer nga Janssen et al., ku u morën në studim 75 pacientë të rirrezatuar për rekurenca tumorale në regjionin e kokë-qafës me një dozë mesatare 46Gy (20-75Gy), u vu re një përqindje e ulët e komplikacioneve nga ritrajtimi si pasojë e dozave jo të larta dhe distancës kohore jo të afërt midis dy rrezatimeve (9). Rezultatet e studimit tonë treguan që rirrezatimi në konkomitancë me kimioterapinë, mund të përmirësojë kualitetin e jetës së kësaj kategorie pacientësh me efekte

anësore të pranueshme, megjithëse me kalimin e muajve përqindja e pacientëve të lirë nga dhimbja u përkeqësua me vetëm 25% dhe 5% të pacientëve, pas 12 dhe 24 muajve respektivisht. Efektet anësore të vona që u vunë re, ishin të pakta. Ato persistonin në përkeqësim të kserostomisë në 3 pacientë (15%) nga G2 në G3, si dhe shfaqjen e fibrozës kutane në 5 prej pacientëve të rirrezatuar. Në ndryshim nga studimi ynë, studimet prospektive RTOG 9610 dhe 9611 raportuan një shkallë më të lartë të efekteve anësore të vona. RTOG 9610 raportoi efekte anësore të vona G3 dhe G4 në 19.4% dhe 3% të pacientëve dhe 2 raste me hemorragji fatale ndërsa në studimin RTOG 9911 u vu re toksicitet i vonë G3 në 17% të pacientëve dhe G4 po në 17% të pacientëve si dhe 3 raste me hemorragji fatale (10,11). Shkalla e ulët e toksicitetit të vonë në studimin tonë vjen si rezultat i dozave jo të larta të rirrezatimit si dhe përdorimit të skemës së hiperfraksionimit. Megjithatë duke pasur parasysh numrin jo të madh të pacientëve që iu nënshtruan rirrezatimit nuk mund të nxjerrim konkluzione të qarta. Zona e rirrezatimit përfshinte vetëm rekurrencën lokale ose tumorin primar të ri plus një marzh prej 1 cm, duke mos përfshirë zonën e limfonodujve në risk, bazuar kjo në eksperiencën e qendrave të tjera, të cilat kanë treguar që rishfaqja e sëmundjes është lokale në zonën e masës së rirrezatuar. Në studimin e Popovtzer et al., 71% e pacientëve pas rirrezatimit shfaqën recidivë lokale dhe vetëm 5% shfaqën recidivë në regjionin cervical (12). Pacientët u ritrajtuan me radioterapi konformale tredimensionale nëpërmjet një aparati Cobalt apo Akseleratori linear, e cila pati ndikimin e saj në kufizimin e dozës së dhënë. Përdorimi i teknikave dhe aparaturave më moderne të rrezatimit mund t'i jepte pacientëve tanë mundësinë për një kontroll më të mirë lokal, si dhe një kualitet akoma më të mirë jete me toksicitet të pranueshëm. Megjithëse rezultatet e teknikave moderne të rrezatimit janë inkurajuese (13), do të jenë studimet prospektive ato që do të tregojnë përfundimisht dallimin e rezultateve të trajtimit midis këtyre teknikave dhe radioterapisë konformale tredimensionale. Studimi ynë është një evidencë më shumë që tregon se rirrezatimi në konkomitancë me kimioterapinë është një opsion trajtimi, edhe pse me qëllim paliativ për përmirësimin e kualitetit të jetës.

Konkluzione

Rirrezatimi në konkomitancë me kimioterapinë është një trajtim i sigurt që përmirëson kualitetin e jetës tek pacientët me tumore të parazekueshme të kokë-qafës. Toksiciteti i hershëm apo i vonë ishaktuar nga ky trajtim është i pranueshëm. Studimet prospektive janë ato që do të vendosin në të ardhmen skemën optimale të ritrajtimit me sa më pak efekte anësore.

REFERENCA

1. Vermorker JB, Specenier P. Optimal treatment for recurrent/ metastatic head and neck cancer. *Ann Oncol* 2010; 20:252–61.
2. McDonald MW, Lawson J, Garg MK, Quon H, Ridge JA, Saba N, et al. ACR appropriateness criteria retreatment of recurrent head and neck cancer after prior definitive radiation expert panel on radiation oncology-head and neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011; 80:1292–8.
3. Parsons JT, Mendenhall WM, Stringer SP, Cassisi NJ, Million RR. Salvage surgery following radiation failure in squamous cell carcinoma of the supraglottic larynx. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 32:605–9.
4. Teman S, Pape E, Janot F, Wibault P, Julieron M, Lusinchi A, et al. Salvage surgery after failure of very accelerated radiotherapy in advanced head-and-neck

- squamous cell carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 62:1078–83.
5. Hoebbers F, Heemsbergen W, Moor S, Lopez M, Klop M, Tesselaar M, et al. Reirradiation for head-and-neck cancer: delicate balance between effectiveness and toxicity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011; 81:111–8.
 6. Ang KK, Price RE, Stephens LC, et al. The tolerance of primate spinal cord to re-irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993; 25:459–464.
 7. Hornsey S, Myers R, Warren P. Residual injury in the spinal cord after treatment with X-rays or neutrons. *Br J Radiol* 1982; 55:516–519.
 8. Lee AWM, Foo W, Law SCK, et al. Re-irradiation for recurrent nasopharyngeal carcinoma: Factors affecting the therapeutic ratio and ways for improvement. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 38:43–52.
 9. Janssen S, Baumgartner M, Bremer M, Warszawski A, Stieve M, Eckardt A, et al. Re-irradiation of head and neck cancer – impact of total dose on outcome. *Anticancer Res* 2010; 30:3781–6.
 10. Spencer SA, Harris J, Wheeler RH, et al. Final report of RTOG 9610, a multiinstitutional trial of reirradiation and chemotherapy for unresectable recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck. *Head Neck*. 2008; 20:281–8.
 11. Langer CJ, Harris J, Horwitz EM, et al. Phase II study of low-dose paclitaxel and cisplatin in combination with split-course concomitant twice-daily reirradiation in recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck: results of radiation therapy oncology group protocol 9911. *J Clin Oncol*.
 12. Popovtzer A, Gluck I, Chepeha DB, Teknos TN, Moyer JS, Prince ME, et al. The pattern of failure after reirradiation of recurrent squamous cell head and neck cancer: implications for defining the targets. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2009; 74:1342–7.
 13. Vargo JA, Ferris RL, Ohr J, et al. A prospective phase 2 trial of reirradiation with stereotactic body radiation therapy plus cetuximab in patients with previously irradiated recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2015; 91:480–8.



SHKENCAT SHOQËRORE

SEKSIONI 2

