

Beata Jagielska

Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie

Leczenie wspomagające w nowotworach głowy i szyi

Supportive treatment in head and neck cancer

Adres do korespondencji:

Dr n. med. Beata Jagielska
Centrum Onkologii — Instytut
im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie
e-mail: bjagielska@coi.waw.pl

STRESZCZENIE

Postęp w zakresie diagnostyki i terapii, jaki osiągnięto w ciągu ostatnich dziesięcioleci, nie spowodował znaczącej poprawy wyników leczenia u chorych na raka narządów głowy i szyi. Standardowo stosowane metody leczenia, czyli chirurgia i radioterapia, przynoszą dobre wyniki u chorych we wczesnych stopniach klinicznego zaawansowania, w pozostałych przypadkach nie są zadowalające, a stosowana terapia jest obciążona wysokim ryzykiem działań niepożądanych. Leczenie wspomagające pozwalające na zmniejszenie odsetka powikłań nadal jest istotnym wyzwaniem dla lekarza onkologa. Powinno być ono prowadzone w zespole interdyscyplinarnym. Optymalizacja postępowania pozwala na uniknięcie wielu poważnych powikłań, jak również poprawia komfort życia chorego.

Słowa kluczowe: nowotwory regionu głowy i szyi, leczenie wspomagające, niedokrwistość, leczenie żywieniowe

ABSTRACT

Progress in diagnosis and therapy achieved in the last decades has not resulted in a significant improvement of therapeutic results in patients with head and neck cancer. Standard therapeutic methods, i.e. surgery and radiotherapy, give good results with early stage patients, in other cases they are not satisfactory, and therapy applied poses high risk of undesirable effects. Supportive therapy allowing for the decrease in the percentage of complications is still a challenge for an oncologist. It should be conducted by an interdisciplinary team. Optimization of measures allows for the avoidance of serious complications and improves patients' comfort of life.

Key words: head neck cancer, supportive treatment, anemia, nutrition treatment

Onkol. Prak. Klin. 2012; 8, 5: 189–196

Onkologia w Praktyce Klinicznej
2012, tom 8, nr 5, 189–196
Copyright © 2012 Via Medica
ISSN 1734–3542
www.opk.viamedica.pl

Wstęp

Pojęcie nowotwory nabłonkowe narządów głowy i szyi obejmuje raki nosowej, ustnej i krtaniowej części gardła górnego, krtani, jamy ustnej, wargi oraz masywu szczękowo-sitowego. Ta grupa schorzeń stanowi nieco ponad 6% wszystkich zarejestrowanych zachorowań na nowotwory złośliwe w Polsce.

Nowotwory nabłonkowe narządów głowy i szyi najczęściej występują po 45. roku życia i 5-krotnie częściej u mężczyzn niż u kobiet. W ostatnich dziesięcioleciach

obserwuje się stały wzrost zachorowalności na nowotwory nabłonkowe jamy ustnej, gardła i krtani [1].

Najważniejszym czynnikiem kancerogennym w etiopatogenezie raka płaskonabłonkowego narządów głowy i szyi jest ekspozycja na dym papierosowy [1–3]. Innymi istotnymi czynnikami kancerogennymi są alkohol, zła higiena jamy ustnej oraz mechaniczne drażnienie błon śluzowych. Skojarzenie alkoholizmu i przewlekłego nikotynizmu skutkuje 15-krotnym wzrostem ryzyka zachorowania na raka narządów głowy i szyi [2]. Wykazano, że obecność refluksu żo-

ładkowo-przełykowego wiąże się ze wzrostem ryzyka zachorowania na raka krtani.

Istotnymi czynnikami wpływającym na indukcję i przebieg kliniczny nowotworu są: niski poziom higieny jamy ustnej oraz złe warunki socjalne, które mogą powodować upośledzenie odżywienia, a także zwiększenie ryzyka występowania zakażeń oportunistycznych i gruźlicy [2]. W przypadku raka nosowej części gardła dość często stwierdza się jego współistnienie z zakażeniem wirusem Epsteina–Barr [3]. Podkreśla się również rolę, jaką w rozwoju raka płaskonabłonkowego jamy ustnej może odgrywać zakażenie wirusem brodawczaka ludzkiego (HPV, *human papilloma virus*) [4]. Najczęściej występuje typ 16 i 18 HPV. Typ 6, 11, 16 HPV często towarzyszy leukoplakii, uznawanej za stan przedrakowy. Uważa się, że za wirusową transformację odpowiedzialne są dwie onkoproteiny: E7 i E6, które wykazują zdolność inaktywacji genów supresorowych p53 i pRB. Efektem działania tych onkoprotein jest również stymulacja proliferacji komórkowej, opóźnienie różnicowania się komórek, nasilenie spontanicznych i indukowanych mutagenami mutacji oraz wpływ na niestabilność chromosomalną. Ich mutagenne działanie szczególnie widać u palaczy tytoniu. Keranocyty u palaczy w porównaniu z keranocytami u osób niepalących wykazują oporność na apoptozę, nasiloną aktywację telomerazy i białka Bcl-2 oraz zmniejszoną aktywność białka Bax. Koincydencja zakażenia HIV (*human immunodeficiency virus*) i palenie tytoniu zdecydowanie nasila ryzyko zachorowania na raka narządów głowy i szyi.

Z punktu widzenia patomorfologii nowotwory nabłonkowe narządów głowy i szyi stanowią dość jednolitą grupę. Najczęściej występują raki płaskonabłonkowe o różnym stopniu zróżnicowania, stanowiące 90% wszystkich nowotworów w tej lokalizacji [1]. Wiodzą się z naskórka lub nabłonka wielowarstwowego płaskiego bądź z ognisk metaplastji płaskonabłonkowej. W zależności od stopnia rogowacenia wyodrębnia się 3 stopnie zróżnicowania histologicznego. Raki wysoko dojrzałe charakteryzują się wysokim stopniem rogowacenia (powyżej 75%), natomiast w rakach średnio i nisko dojrzałych rogowacenie wynosi odpowiednio 25–75% i poniżej 25%. Do oceny stopnia dojrzałości raków płaskonabłonkowych wykorzystuje się też klasyfikację Jacobsona. Opiera się ona na ocenie stopnia keratynizacji i polimorfizmu jąder, liczby mitoz oraz obecności cech nacieku zapalnego.

Typ patomorfologiczny oraz stopień zróżnicowania są czynnikami prognostycznymi oraz predykcyjnymi o ustalonej wartości i z tego powodu mają wpływ na wybór metody leczenia.

Postępowanie terapeutyczne u chorych na nowotwory narządów głowy i szyi jest uzależnione od rozpoznania patomorfologicznego, lokalizacji i stopnia zaawansowania klinicznego. Według współczesnych standardów me-

todami rekomendowanymi do rutynowego stosowania są chirurgiczne leczenie i radioterapia oraz — w wielu sytuacjach klinicznych — skojarzenie obu metod. W przypadkach o znacznym zaawansowaniu lokoregionalnym, w celu poprawy wyników leczenia oraz ograniczenia wskazań do okaleczających zabiegów operacyjnych, coraz większe zastosowanie ma chemioterapia skojarzona z napromienianiem (radiochemioterapia) [5].

Celem kojarzenia radioterapii i chemioterapii jest poprawa odsetka wyleczeń lokoregionalnych oraz wieloletnich przeżyć całkowitych, a także ograniczenie wskazań do okaleczających zabiegów operacyjnych. Przez wiele lat najczęściej wykorzystywano sekwencyjne kojarzenie obydwu metod, w tym przede wszystkim chemioterapię neoadiuwantową przed napromienianiem. Wyniki badań klinicznych i ostatnio opublikowanych metaanaliz wykazały jedynie niewielki, nieznamienisty wpływ indukcyjnej chemioterapii na poprawę przeżyć odległych [6, 7]. Według obecnego stanu wiedzy największe nadzieje na poprawę wyników leczenia wiązane są z radiochemioterapią jednoczesną [7–10].

Przeprowadzone w ostatnich latach badania III fazy dotyczące jednoczesnej radiochemioterapii wykazały znamiennej statystycznie poprawę odsetka wyleczeń lokoregionalnych, przeżyć całkowitych i wolnych od nowotworu, w porównaniu z wyłączną radioterapią u chorych na zaawansowane raki narządów głowy i szyi w różnych lokalizacjach [7–13]. Potwierdzenie tych wyników stanowią metaanalizy, w których stwierdzono poprawę odsetka przeżyć całkowitych o 8–15% u chorych poddawanych jednoczesnej radiochemioterapii w porównaniu z wyłącznie napromienianymi [10–12]. Metoda ta jest obciążona znaczną wczesną toksycznością. Konieczne są dalsze badania nad optymalizacją radioterapii i chemioterapii, a także określenie grup chorych odnoszących największą korzyść terapeutyczną.

Powikłania leczenia

Wpływ radioterapii na ryzyko rozwoju powikłań wiąże się z uszkodzeniem tkanek lub narządów pod wpływem promieniowania jonizującego [14]. Istotną rolę odgrywają zmiany popromienne w naczyniach, które przyczyniają się do obniżenia żywotności napromienianych tkanek. Niezależnie od techniki radioterapii w objętości napromienianej zawsze znajdują się tkanki prawidłowe, które reagują ostrym i późnym odczynem popromiennym. W okolicy głowy i szyi są to obszary skóry, błony śluzowej, tkanki podskórnej, mięśnie, gruczoły ślinowe oraz kości [15].

Nasilenie uszkodzeń popromiennych w tkance wiąże się ze stopniem redukcji populacji komórek macierzystych [15–17]. W obrębie błony śluzowej dochodzi do uszkodzenia szybko proliferujących komórek macie-

rzystych i przejściowych, co ogranicza kompensację naturalnego ubytku złączających się komórek zróżnicowanych. Objawy te ujawniają się, gdy na skutek uszkodzenia komórek pnia nie dochodzi do uzupełnienia uszkodzonych komórek czynnościowych. Mechanizm śmierci komórki związanej z działaniem promieniowania jonizującego lub powstałych pod wpływem tego promieniowania wolnych rodników zależy przede wszystkim od uszkodzenia DNA, co skutkuje śmiercią komórki w okresie pierwszego podziału. Do śmierci komórki może również dochodzić na drodze apoptozy, w okresie interfazy po napromienianiu. W badaniu mikroskopowym typowy obraz wczesnej reakcji popromiennej charakteryzuje się obecnością przekrwienia, zastoju w obrębie naczyń, poszerzenia naczyń oraz złączania nabłonka. Niektóre ostre reakcje popromienne, takie jak rumień, prawdopodobnie wiążą się z innymi mechanizmami niż śmierć komórek. Pod wpływem promieniowania jonizującego dochodzi do aktywacji cytokin pozapalnych i cytokin odpowiedzialnych za proces włóknienia oraz aktywacji układu krzepnięcia.

Rozległe uszkodzenia śródbłonnków rzadko są skutkiem działaniem samodzielnego czynnika zapaleniotwórczego [17, 18]. Zdecydowanie częściej są spowodowane wtórnie wysokim stężeniem endogennych cytokin. Szczególnie istotne jest uszkadzające działanie silnie cytotoksycznego kompleksu białkowego — perforyny — wydzielanego przez aktywne komórki cytotoksyczne (NK, *natural killer*). Perforyna jest zespołem białek podobnych w swej budowie i funkcji do białek dopełniacza. Ma zdolność wbudowywania się w strukturę błony komórkowej śródbłonka, a następnie polimeryzacji na powierzchni, wytwarzając milipory zaburzające wymianę jonową, co w efekcie prowadzi do śmierci komórki. Jednocześnie dochodzi do masywnego uwalniania interleukiny-1, interferonu γ i czynnika martwicy guza α . Skutkuje to gwałtownym wzrostem przepuszczalności śródbłonka i przesiąkami do tkanek.

Istotny wpływ na ryzyko rozwoju powikłań po leczeniu ma możliwość wystąpienia późnych uszkodzeń popromiennych [15–17]. Późne efekty napromieniania stwierdza się przede wszystkim w tkankach charakteryzujących się powolną redystrybucją, takich jak tkanka łączna, tkanka gruczołowa, śródbłonek oraz mięśnie. Objawy kliniczne są przede wszystkim skutkiem uszkodzenia naczyń oraz tkanki łącznej. Klinicznym efektem są włóknienia i teleangiektazje o różnym nasileniu, a w skrajnych przypadkach nawet martwica. Teleangiektazja jest wynikiem zmniejszenia liczby komórek endotelium i uszkodzenia błony podstawnej naczyń włosowatych, co prowadzi do gromadzenia się licznych pętli kapilarnych. W obszarze napromienianym dochodzi do zmniejszenia liczby i gęstości drobnych naczyń. Całkowity przepływ naczyniowy w skórze jest zmniejszony. Wielu autorów podaje, że zmiany popromienne

w tętnicy szyjnej mogą występować aż u 30% chorych napromienianych w tym obszarze. Uszkodzeniu ulegają również gruczoły wydzielnicze i łojowe skóry, co klinicznie może objawiać się suchym zapaleniem skóry. W obrębie zmienionych popromiennie skóry i śluzówek może dochodzić do nawracających infekcji. Rozległe włóknienia stwarzają niejednokrotnie trudności w prawidłowej lokalizacji granic nacieku nowotworowego w trakcie zabiegu operacyjnego i mogą być przyczyną wydłużenia czasu gojenia rany pooperacyjnej.

Innym powikłaniem jest dysfunkcja gruczołów ślinowych. Dochodzi do niej w wyniku uszkodzenia komórek nabłonka gruczołów ślinowych oraz zmniejszenia stymulacji wydzielania śliny w efekcie atrofii receptorów, znajdujących się przede wszystkim na grzbietowej powierzchni języka. Konsekwencją tych zaburzeń jest zniesienie naturalnej bariery ochronnej, jaką stanowi ślina, i w efekcie rozwój próchnicy oraz nawracające infekcje w obrębie jamy ustnej [18]. Wtórnie może dochodzić do martwicy popromiennej kości, szczególnie żuchwy, ze względu na jej gorsze ukrwienie niż kości szczęki.

Wpływ na nasilenie odczynu, a więc pośrednio również na ryzyko powikłań chirurgicznych ma zastosowanie bardziej agresywnych metod napromieniania, takich jak niekonwencjonalne frakcjonowanie dawki lub kojarzenie radioterapii z chemioterapią [16]. Taka modyfikacja leczenia pozwala nie tylko na zwiększenie efektu terapeutycznego, ale również — co jest istotne w przypadku ewentualnego leczenia chirurgicznego — na zmniejszenie nasilenia późnych skutków napromieniania.

Leczenie wspomagające

Wyniki badań ostatnich dziesięcioleci istotnie wpłynęły na rozwój postępowania wspomagającego i próby aplikacji tych doświadczeń do praktyki lekarskiej. Poniżej przedstawiono najważniejsze aspekty leczenia wspomagającego, jak również omówiono najistotniejsze czynniki ryzyka rozwoju powikłań na podstawie aktualnych wyników analiz klinicznych.

Jednym z istotnych czynników rozwoju nowotworów obszaru głowy i szyi jest przewlekły nikotynizm. Uzależnienie od nikotyny przekłada się również na ryzyko wystąpienia powikłań po leczeniu i wpływa na ostateczny wynik leczenia.

Należy pamiętać, że długoletnie palenie tytoniu skutkuje rozwojem chorób układu krążenia i układu oddechowego [19].

Nie zidentyfikowano substancji zawartej w dymie tytoniowym, która jest jednoznacznie odpowiedzialna za uszkodzenia w drzewie oddechowym. Palenie tytoniu powoduje gromadzenie się w tkance płucnej makrofagów, monocytów i granulocytów obojętnochłonnych. Neutrofile uwalniają ze swoich ziarnistości lizosomal-

nych aktywne enzymy o działaniu proteolitycznym. Dochodzi do wzmożonego uwalniania elastyny, co skutkuje nadmiernym pobudzeniem fibroblastów i niszczeniem włókien sprężystych. Końcowym wynikiem są nieodwracalne zmiany włókniste. Substancje zawarte w dymie tytoniowym unieczynnają inhibitory elastaz oraz hamują tworzenie desmozyny i syntezę włókien sprężystych, co zapobiega aktywacji procesów naprawczych. Przedstawiony mechanizm może być również odpowiedzialny za opóźnione gojenie odczynów popromiennych oraz wzrost częstości występowania zakażeń [19, 20]. Wielu autorów sugeruje, że przyczyną jest hipoksja oraz skurcz naczyń włosowatych wywołany przez nikotynę.

Badania Browmana [21] wykazały, że wśród chorych nadal palących w trakcie radioterapii całkowitą odpowiedź na leczenie zaobserwowano u 45% osób w porównaniu z 74% u chorych niepalących, natomiast 2-letnie przeżycia wynosiły odpowiednio 39% i 65%. U chorych, którzy zaprzestali palenia rok przed rozpoczęciem leczenia, odnotowano zmniejszenie ryzyka zgonu o 70% i odpowiednio o 40% przy przerwaniu palenia 12 tygodni przed rozpoczęciem radioterapii. Przy uwzględnieniu zmiennych w analizie wielowariantowej palenie tytoniu uznano za niezależny czynnik prognostyczny ($p = 0,002$) z relatywnym ryzykiem wynoszącym 2,5 (95% przedział ufności 1,4–4,4).

Problem występowania ostrego odczynu popromiennego i jego wpływu na odległe wyniki leczenia podnoszono od dawna. Uważa się, że jego nasilenie oraz czas trwania zależą od predyspozycji organizmu chorego. Zazwyczaj obszar napromieniania dotyczy ważnych pod względem morfologicznym i czynnościowym struktur, obejmujących — między innymi — wielkie naczynia oraz górne odcinki dróg oddechowych i pokarmowych, co przekłada się na możliwość wystąpienia poważnych powikłań, które w konsekwencji mogą powodować istotne upośledzenie czynności życiowych chorego. Od wielu lat podejmowano próby zastosowania różnych produktów leczniczych w standardowej praktyce klinicznej, których celem jest zmniejszenie odczynów popromiennych.

W 2006 roku opublikowano wyniki doświadczenia klinicznego III fazy oceniającego zastosowanie amifostyny podczas skojarzonej radiochemioterapii [22] — populacja osób włączonych do badania obejmowała chorych otrzymujących amifostynę w dawce 300 mg/m² (67) lub placebo przed podaniem wlewu karboplatyny w dawce 70 mg/m² i napromienianiem w dniach 1.–5. oraz 21.–25. W pozostałych dniach napromieniania amifostynę stosowano w dawce 200 mg/m². Odsetek chorych w grupie z amifostyną, u których wystąpiło wysychanie błon śluzowych, wynosił 39%, natomiast w grupie z placebo 34%. Ostro odczyn śluzówkowy odnotowano odpowiednio u 39% i 22%. Nie wykazano różnic we wskaźnikach przeżycia całkowitego oraz przeżycia do progresji. Wyniki powyższego doświadczenia (tab. 1)

Tabela 1. Wyniki badania cytoprotekcyjnego działania amifostyny [22]

Table 1. Radioprotective effects of amifostine — the results of a randomized placebo-controlled phase III study [22]

Odczyn	CRT + AMF	CRT	p
Suchość śluzówek > 2	39%	34%	0,175
Odczyn śluzówkowy > 3	39%	22%	0,055

CRT — chemioradioterapia; AMF — amifostyna; p — znamienność

nie potwierdziły korzystnego wpływu oddziaływania amifostyny na stopień nasilenia odczynu popromiennego.

W 2009 roku opublikowano zalecenia dotyczące leczenia cytoprotekcyjnego [23], które nie zawierają pozytywnej rekomendacji dla zastosowania amifostyny w celu zmniejszenia ostrego odczynu popromiennego u chorych poddawanych radioterapii z powodu nowotworów głowy i szyi.

Od kilku lat trwają próby zastosowania roztworu elektrolitowego jonów wapnia i jonów fosforanowych (Caphasol®) jako leczenia cytoprotekcyjnego w trakcie napromieniania u chorych z nowotworami obszaru głowy i szyi. Jony wapnia wspomagają regenerację tkanek, odgrywają terapeutyczną rolę w procesie zapalnym oraz w procesie kaskady krzepnięcia, natomiast jony fosforanowe są głównym budulcem nabłonka błony śluzowej i mogą ochraniać przed infekcjami oraz utrzymują właściwy poziom pH. Wydaje się, że wstępne wyniki doświadczeń mogą być obiecujące.

Istotnym problemem klinicznym u chorych na nowotwory obszaru głowy i szyi jest występowanie niedokrwistości. Od wielu lat wiadomo, że skuteczność radioterapii może być ograniczona poprzez występowanie niedokrwistości. Szacuje się, że frakcja komórek hipoksyjnych w nowotworach obszaru głowy i szyi waha się od 1% do 50%. Wyniki analiz *in vitro* wykazały zwiększoną o 2,5–3,0 razy skuteczność napromieniania przeprowadzonego w warunkach tlenowych w porównaniu z beztlenowymi. Stwierdzono, że obniżone stężenie hemoglobiny skutkujący hipoksją wyrażoną zmniejszeniem ciśnienia pO₂ poniżej 2,5–10 mm Hg przed rozpoczęciem leczenia wpływa na niedostateczną kontrolę miejscową oraz skraca czas całkowitego przeżycia i czas wolny od choroby. Natomiast mediana ciśnienia pO₂ powyżej 10 mm Hg istotnie wydłuża czas całkowitego przeżycia i czas przeżycia wolnego od choroby. W badaniu *Danish Head and Neck Cancer II Study* (DAHANCA II) stwierdzono, że w grupie mężczyzn otrzymujących misonidazol ze stężeniem hemoglobiny przed leczeniem $\geq 14,5$ g/dl 5-letnie wyleczenia miejscowe zaobserwowano u 61% osób, natomiast w grupie

mężczyzn ze stężeniem hemoglobiny < 14,5 g/dl wskaźnik wyniósł odpowiednio 14% [24]. Progностyczne znaczenie stężenia hemoglobiny wykazał również Składowski w badaniu obejmującym 235 chorych na raka krtani leczonych napromienianiem z zaawansowaniem nowotworu T1N0. Obniżenie stężenia z 13,8 g/dl do 12,8 g/dl przekładało się na 6-procentowe zmniejszenie kontroli miejscowej ($p = 0,006$) [25].

Warde i wsp. w badaniu obejmującym 735 chorych na raka krtani i głośni z zaawansowaniem z T1-2 N0 odnotowali, że stężenie hemoglobiny przed rozpoczęciem leczenia jest niezależnym czynnikiem prognostycznym dla miejscowej kontroli [26]. W analizie wieloczynnikowej wykazano, że u chorych z obniżonym stężeniem hemoglobiny 2,0 g/dl 1,8 razy częściej występowała wznowa miejscowa w porównaniu z chorymi ze stężeniem hemoglobiny 15,0 g/dl.

Analiza *Radiation Therapy Oncology Group* (RTOG) — oprócz wpływu stężenia hemoglobiny na odsetek wznów miejscowych — wykazała niekorzystne wskaźniki przeżycia całkowitego u chorych z obniżonym stężeniem hemoglobiny [27]. Doświadczenie obejmowało 521 pacjentów losowo przydzielonych do dwóch ramion badania. Grupa kontrolna była leczona wyłącznie z wykorzystaniem konwencjonalnej radioterapii. W grupie doświadczalnej zastosowano radioterapię w połączeniu z etanidazolem jako radiouczulaczem. Pięcioletnie przeżycia u chorych z prawidłowym stężeniem hemoglobiny wynosiły 36%, a u chorych z niedokrwistością 22% ($p = 0,002$). Odsetek 5-letnich niepowodzeń miejscowych wynosił 52% u pacjentów z prawidłowym stężeniem hemoglobiny i odpowiednio 68% u chorych z niedokrwistością. Na podstawie wieloczynnikowej analizy wykazano, że stężenie hemoglobiny było istotnym czynnikiem prognostycznym dla przeżycia całkowitego oraz kontroli miejscowej.

Powyższe wyniki analiz wskazujące na negatywny wpływ obniżonego stężenia hemoglobiny na odległe wyniki leczenia stanowiły przesłankę dla przeprowadzenia badań oceniających skuteczność kliniczną zastosowania erytropoetyny. Podstawowe pytanie brzmiało, czy zastosowanie erytropoetyny może poprawić wyniki leczenia chorych na nabłonkowe nowotwory głowy i szyi i czy nie dojdzie do wystąpienia efektu cytoprotekcji guza.

W 2003 roku opublikowano wyniki analizy Henke i wsp. [28] — badanie miało charakter doświadczenia wieloośrodkowego, podwójnie zaślepionego, kontrolowanego z zastosowaniem placebo. Włączono do niego 351 chorych na raka krtani gardła i raka ustnej części gardła ze stężeniem hemoglobiny u mężczyzn < 130 g/dl oraz u kobiet < 120 g/dl. U wszystkich chorych zastosowano napromienianie. Losowo przydzielono ich do grupy leczonej epoetyną beta (300 j./kg) lub otrzymującej placebo. Pierwszorzędnym punktem końcowym był czas przeżycia bez progresji choroby. U 148 chorych

(82%) zaobserwowano stężenie 140 g/dl (kobiety) i 150 g/dl (mężczyźni) w porównaniu z 15% chorych z grupy placebo. Odnotowano jednak niekorzystne wskaźniki przeżycia wolnego od progresji choroby u chorych leczonych erytropoetyną. Podstawowym zarzutem wobec badania była zbyt duża heterogenność grupy włączanej do analizy — do badania włączono zarówno chorych leczonych uzupełniająco, chorych leczonych pierwotnie radioterapią o założeniu radykalnym, jak również pacjentów ze wznową miejscową. Zróżnicowanie objętości napromienianej w tak heterogenicznej grupie było znaczne, co mogło skutkować różnym oddziaływaniem erytropoetyny na utlenowanie komórek. Niemniej jednak duże obawy budziła możliwość wpływu erytropoetyny na promocję nowotworu.

W 2006 roku opublikowano wyniki kolejnego badania, którego założeniem była ocena ekspresji receptora dla erytropoetyny w komórkach nowotworowych u 154 losowo wybranych chorych [29]. Ekspresję potwierdzono u 104 chorych (67,5%). U chorych z ekspresją receptorów, którzy otrzymywali erytropoetynę, czas do nawrotu nowotworu był krótszy niż w grupie kontrolnej ($p < 0,01$). Nie wykazano negatywnego wpływu na czas do nawrotu nowotworu w grupie chorych bez ekspresji receptorów. Powikłania sercowo-naczyniowe na tle zakrzepowym występowały częściej w grupie leczonej erytropoetyną (11% chorych w porównaniu z 5% w grupie placebo). Niestety nie wykluczono możliwości protekcji przez erytropoetynę komórek nowotworowych.

Następny istotny problem kliniczny w onkologii stanowi niedożywienie. Szacuje się, że u około 75% chorych obserwuje się ubytek masy ciała (w tym 40% chorych z ubytkiem ponad 10%) [30]. Należy pamiętać, że około 30% chorych ginie z powodu niedożywienia, a nie z powodu choroby nowotworowej. Umiejętność oceny stanu odżywienia i prowadzenia leczenia żywieniowego jest integralną składową leczenia onkologicznego. Badania kliniczne sugerują, że u około 1/3 chorych z zaawansowanym nowotworem narządów głowy i szyi występują cechy znacznego upośledzenia odżywienia (ubytek masy ciała > 10% w ciągu 3 miesięcy). Nowotwory regionu głowy i szyi predysponują szczególnie do wystąpienia znacznego stopnia zaburzeń w odżywieniu. Wpływa na to nie tylko anatomiczne położenie guza, często utrudniająca przyjmowanie pokarmów w sposób mechaniczny lub z powodu towarzyszących dolegliwości, ale także zaburzenia metaboliczne indukowane przez nowotwór. W tej grupie chorych dochodzi do wzrostu zapotrzebowania na energię i białko z jednoczesną zwiększoną degradacją i obniżoną syntezą białka i aminokwasów. Obserwuje się również nieprawidłowy metabolizm węglowodanów. Brak łaknienia często towarzyszący nowotworom głowy i szyi prowadzi do zmniejszonej podaży pokarmów. Napromienianie, chemioterapia oraz leczenie chirurgiczne mogą również nasilać stan niedożywienia [30].

Tabela 2. Odczyny popromienne — 6 miesięcy po napromienianiu [31]**Table 2. Side effects 6 months after radiation [31]**

Działanie niepożądane	Częstość po 6 miesiącach od zakończenia radioterapii
Suchość śluzówek	92
Zaburzenia smaku	75
Dysfagia	63
Zaburzenia żucia	43
Ból (w tym o znacznym nasileniu)	58

Następstwem niedożywienia mogą być uszkodzenia narządowe, wzrost częstości powikłań związanych z leczeniem onkologicznym, w tym zakażeń, oraz wydłużenie okresu hospitalizacji. Niestety może być to przyczyną dyskwalifikacji z leczenia onkologicznego z powodu pogorszenia stopnia sprawności [31]. Jatrogeny wpływ radioterapii na rozwój niedożywienia wyraża się szczególnie w obecności działań niepożądanych w okresie 6 miesięcy po zakończeniu leczenia (tab. 2).

Należy pamiętać, że umiejętność oceny stanu odżywienia i prowadzenia leczenia żywieniowego jest integralną składową leczenia onkologicznego. Istnieje bardzo wiele parametrów określających stopień niedożywienia. Nadal jednak najistotniejszym elementem pozostaje badanie podmiotowe (precyzyjne zebranie wywiadu od chorego), co pozwala na wyodrębnienie grupy chorych szczególnie narażonych na ryzyko rozwoju niedożywienia lub pogłębienia już istniejącego stanu. Utrata masy ciała oraz pomiar jej niezamierzonego ubytku skorelowanego z czasem pozostaje najbardziej przydatnym parametrem w onkologii. Czynnikiem czasu jest szczególnie istotny, ponieważ zależy od fazy leczenia. Uznaje się, że ubytek masy ciała powyżej 10% w 3-miesięcznym okresie przed przeciwnowotworowym postępowaniem jest już wskazaniem do leczenia, natomiast w trakcie napromieniania będzie to ubytek 5% masy ciała w ciągu tygodnia. Doświadczenie kliniczne wskazuje, że podjęcie tylko interwencji żywieniowej (nie leczenia żywieniowego o założeniu planowym) może spowodować ubytek masy ciała nawet do 44%. Natomiast u chorych leczonych w sposób planowy szacuje się, że ubytek masy ciała może wynieść do 6% [31, 32].

Od wielu lat kolejne doświadczenia kliniczne wykazują, że ubytek masy ciała jest jednym z najważniejszych czynników prognostycznych korelujących z czasem przeżycia chorych i odpowiedzią na leczenie. Innym, nie mniej istotnym, jest ocena stopnia sprawności chorego. Parametr ten w praktyce określa się według

skali sprawności Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) lub skali Karnofsky'ego [32]. Należy podkreślić, że pacjenci w złym stopniu sprawności są zazwyczaj dyskwalifikowani z leczenia radykalnego ze względu na wysokie ryzyko rozwoju powikłań. Określenie stopnia sprawności pozwala na wyodrębnienie grupy chorych szczególnie predysponowanych do rozwoju niedożywienia. Jest to jednocześnie jeden z podstawowych czynników predykcyjnych odpowiedzi na leczenie, jak również istotny element kwalifikujący chorego do terapii onkologicznej.

Wśród parametrów biochemicznych najczęściej wykorzystuje się oznaczenie stężenia albumin. W tym przypadku należy pamiętać, że mają one stosunkowo długi okres półtrwania, co u chorych z istniejącą już hipalbuminemią może mieć istotne znaczenie. Z danych z piśmiennictwa wynika, że obniżenie stężenia albumin do 2,5 g/dl powoduje wzrost śmiertelności do 33%, natomiast spadek do 1,8 g/dl skutkuje wzrostem śmiertelności do 65%. Wśród wskaźników immunologicznych często wymienia się określenie całkowitej liczby limfocytów we krwi obwodowej. W przypadku nowotworów z obecnością komponenty zapalnej (nowotwory głowy i szyi, nowotwory płuc) określenie całkowitej liczby limfocytów może być zawodne ze względu na jednoczesny wzrost liczby granulocytów obojętnochłonnych. Ponadto neutropenia włączająca chemioterapię nie pozwala na wykorzystanie tego parametru w praktyce klinicznej w ocenie stopnia niedożywienia [33, 34].

Wczesne rozpoznanie zaburzeń w odżywianiu pozwala na wdrożenie prawidłowego leczenia żywieniowego, co przekłada się na zmniejszenie powikłań wynikających z niedożywienia. Najbardziej preferowaną drogą odżywiania powinna być droga dojelitowa. Ten sposób prowadzenia leczenia żywieniowego pozwala zapobiec atrofii kosmków jelitowych i wtórnie rozwojowi zespołu translokacji, czyli przenikania bakterii przez ścianę jelita do jamy otrzewnej i naczyń chłonnych. Niemniej jednak sposób prowadzenia żywienia dojelitowego ściśle zależy od określonej sytuacji klinicznej. W wielu przypadkach przy nasilonej dysfagii można rozważyć założenie sondy odżywczej, jejunostomii, gastrostomii lub przezskórnej gastrostomii endoskopowej (PEG, *percutaneous endoscopic gastrostomy*). W sytuacji przeciwwskazań do leczenia dojelitowego pozostaje zastosowanie żywienia pozajelitowego. Wpływ żywienia pozajelitowego na promocję nowotworu nie jest potwierdzony.

W praktyce klinicznej najczęściej stosuje się diety normokaloryczne zapewniające podaż 1800–2300 kcal/dobę. Realizacja zapotrzebowania energetycznego z wykorzystaniem glukozy i tłuszczu pozwala na właściwe spożycie białek egzo- i endogennych.

W ostatnich latach dużo kontrowersji budzi standardowa implementacja PEG w ramach postępowania profilaktycznego. W 2009 roku opublikowano wyniki

doświadczenia klinicznego, w których odnotowano występowanie powikłań śmiertelnych u 2,2% chorych oraz ciężkich powikłań u 7,4% (95% CI 5,9–9,3%). Jednocześnie w 2010 roku w kolejnym badaniu wykazano, że u 47,8% chorych założenie PEG nie było zasadne. Obserwacja chorych po 6 miesiącach od założenia PEG dowiodła, że nie odnotowano różnicy w ubytku masy ciała między chorymi z PEG lub założoną sondą odżywczą. Ponadto w cytowanym badaniu nie stwierdzono różnicy statystycznej w badaniu satysfakcji chorych i w liczbie powikłań. Autorzy doświadczenia wskazali na 10-krotnie wyższy koszt żywienia przez PEG niż przez sondę odżywczą. Wydaje się, że powyższe wyniki powinny być interpretowane ostrożnie i wymagają potwierdzenia w dużej populacji chorych w wieloośrodkowych badaniach klinicznych z losowym doбором [35].

Ważnym obszarem oceny jakości życia chorych na nowotwory jest ich sfera emocjonalna. Obejmuje ona rozpoznanie i określenie stopnia nasilenia podstawowych emocji, jakich doświadcza pacjent w danym okresie leczenia. Jedną z najistotniejszych emocji wpływających nie tylko na samopoczucie pacjenta, ale też na jego psychofizyczną sprawność jest lęk, czyli negatywny stan emocjonalny. Jego charakterystyczną cechą jest duża dynamika, silne komponenty fizjologiczne, podatność na somatyzację (np. często występująca „zamiana” lęku na ból — jako łatwiejszy do zaakceptowania przez cierpiącą osobę). Z tego powodu zmienna lęku, jako mająca rozległe konsekwencje psychofizjologiczne, wydaje się jednym z podstawowych elementów jakości życia. Uwzględnia się rozróżnienie między lękiem rozumianym jako względnie stałą predyspozycję organizmu oraz lękiem — stanem, jako dynamiczną relację behawioralną, zależną od aktualnie postrzeganego i doświadczanego przez osobę stanu zagrożenia. Informuje to o nasileniu emocji w danej sytuacji (bądź w danym czasie). Doświadczenia własne, a także doniesienia z piśmiennictwa wskazują, że chorzy leczeni z powodu nowotworów obszaru głowy i szyi doświadczają wyższego poziomu lęku w porównaniu z innymi grupami pacjentów onkologicznych (badania własne) i innych chorych somatycznie [36]. Powinno się ich postrzegać jako osoby, u których przeżywany duży dyskomfort psychiczny znacząco obniża jakość życia, a co się z tym wiąże — motywację i satysfakcję odnoszoną z prowadzonego leczenia. Można również przypuszczać, że są to osoby o wyższym stopniu ryzyka wystąpienia zaburzeń lękowych i/lub depresyjnych, co z kolei może być czynnikiem utrudniającym leczenie ze względu na możliwość psychogennie uwarunkowanych powikłań. Chorzy ci powinni być leczeni przez wielodyscyplinarny zespół specjalistów z uwzględnieniem prewencji zaburzeń lękowych, a w wypadku ich wystąpienia — odpowiedniej terapii specjalistycznej.

Podsumowanie

Leczenie wspomagające nadal stanowi poważne wyzwanie dla lekarza onkologa. Powinno być prowadzone w zespole interdyscyplinarnym. Optymalizacja postępowania pozwala na uniknięcie wielu poważnych powikłań, jak również poprawia komfort życia chorego.

Piśmiennictwo

1. Jassem J., Kawecki A., Krajewski R. i wsp. Nowotwory nabłonkowe narządów głowy i szyi. Zalecenia diagnostyczno-terapeutyczne Polskiej Unii Onkologii. Nowotwory 2004; 54: 552–569.
2. Sturgis E.M., Wei Q., Spitz M.R. Descriptive epidemiology and risk factor for head and neck cancer. Sem. Oncol. 2004; 31: 726–733.
3. Baker F., Ainsworth S.R., Dye J.T. i wsp. Health risks associated with cigar smoking. JAMA 2000; 284: 735–740.
4. Gleich L.L., Salamon F.N. Molecular genetics of head and neck cancer. Cancer Control. 2002; 9: 368–378.
5. De Vita V., Hellman J.S., Rosenberg S. Cancer Principles & Practice in Oncology Lippincott. Williams & Wilkins 1993; 997–999.
6. Pignon J.P., Bourhis J., Domenech C. The Mach-NC Collaborative Group. Chemotherapy added to locoregional treatment for head and neck squamous cell carcinoma: tree meta-analyses of updated individual data. Lancet 2000; 355: 949–955.
7. Posner M.R., Colevas D., Tishler R.B. The role of induction chemotherapy in the curative treatment of squamous cell cancer of head and neck. Semin. Oncol. 2000; 27: 13–24.
8. Aldestein D.J., Saxton J.P., Lavertu P. i wsp. A phase III randomized trial comparing concurrent chemotherapy and radiotherapy with radiotherapy alone in respectable stage III and IV squamous cell head and neck cancer: preliminary results. Head and Neck 1997; 19: 567–575.
9. Wendt T.G., Grabenbauer G.G., Rodel C.M. i wsp. Simultaneous radiochemotherapy versus radiotherapy alone in advanced head and neck cancer: a randomized multicenter study. J. Clin. Oncol. 1998; 16: 1318–1324.
10. Browman G.P., Hodson D.I., Mackenzie R.J. i wsp. Choosing a concomitant chemotherapy and radiotherapy regimen for squamous cell head and neck cancer: a systematic review of the published literature with subgroup analysis. Head and Neck 2001; 23: 579–589.
11. Vokes E.E., Haraf D.J., Kies M.S. The use of concurrent chemotherapy and radiotherapy for locoregionally advanced head and neck cancer. Semin. Oncol. 2000; 27: 34–38.
12. Vokes E.E., Kies M.S., Haraf D.J. Concomitant chemoradiotherapy as primary therapy for locoregionally advanced head and neck cancer. J. Clin. Oncol. 2000; 18: 1652–1661.
13. Grandi C., Guzzo M., Mariani L. i wsp. Chemioterapia indukcyjna u chorych na resekcyjnego raka płaskonabłonkowego jamy ustnej: randomizowane kontrolowane badanie kliniczne. J. Clin. Oncol. 2003; 21: 327–333.
14. Denham J.W., Hauer-Jensen M. The radiotherapeutic — a complex „wound”. Radiother. Oncol. 2002; 63: 129–145.
15. Stone H.B., Coleman N., Anscher M.S. i wsp. Wpływ radioterapii na zdrowie tkanki: konsekwencje i mechanizmy. The Lancet Oncology 2004; 1: 16–24.
16. Mazurkiewicz M., Peszyński J. Acute radiation reaction and its healing time after skin cancer radiotherapy in elderly patients. Pol. Merkuriusz Lek. 1998; 4: 1999–2001.
17. Stone H.B., McBride W.H., Coleman C.N. Modifying normal tissue damage postirradiation. Report of a workshop sponsored by the Radiation Research Program, national cancer Institute, Bethesda, Maryland, September 6th 2000. Radiat. Res. 2002; 157: 204–223.
18. Mendelson F.A., Divino C.M., Reis E.D. Wound care after radiation therapy. Adv. Skin Wound Care 2002; 15: 216–224.
19. Yang G.P., Lomgaker M.T. Abstinence from smoking reduces incisional wound infection randomized, controlled trial. Ann. Surg. 2003; 238: 6–8.
20. Sorensen L.T., Karlsmark T., Gottrup F. Abstinence from smoking reduces incisional wound infection: a randomized controlled trial. Ann. Surg. 2003; 238: 1–5.

21. Browman G.P., Wong G., Hodson I. i wsp. Influence of cigarette smoking on the efficacy of radiation therapy in head and neck cancer. *N. Engl. J. Med.* 1993; 328: 159–163.
22. Buentzel J., Micke O., Adamietz I.A. i wsp. Intravenous amifostine during chemoradiotherapy for head-and-neck cancer: a randomized placebo-controlled phase III study. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2006; 64: 684.
23. Hensley M.L., Hagerty K.L., Kewalramani T., Green D.M. American Society of Clinical Oncology 2008 clinical practice guideline update: use of chemotherapy and radiation therapy protectants. *J. Clin. Oncol.* 2009; 27: 127.
24. Overgaard J., Hansen H.S., Andersen A.P. i wsp. Misonidazole combined with split-course radiotherapy in the treatment of invasive carcinoma of larynx and pharynx: report from the DAHANCA 2 study. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1989; 16: 1065–1068.
25. Składowski K., Tarnawski R., Maciejewski B. i wsp. **Clinical radiobiology of glottic T1 squamous cell carcinoma.** *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1999; 43: 101–106.
26. Warde P., O'Sullivan B., Bristow R.G. i wsp. T1/T2 glottic cancer managed by external beam radiotherapy: the influence of pre-treatment hemoglobin on local control. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1998; 41: 347–353.
27. Lee W.R., 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; 42: 1069–1075.
28. Henke M., Lascig R., Rube C. i wsp. Erythropoietin to treat head and neck cancer patients with anemia undergoing radiotherapy: randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2003; 362: 1255–1260.
29. Henke M., Mattern D., Pepe M. i wsp. **Do erythropoietin receptors on cancer cells explain unexpected clinical findings?** *J. Clin. Oncol.* 2006; 24: 4708–4713.
30. Rucińska M., Wojtukiewicz M.Z. Zespół wyniszczenia nowotworowego. *Nowotwory* 1999; 49: 53–62.
31. Heber D., Blackburn G.L., Vay Liang W.G. The principles of nutritional oncology. W: Heber D., Blackburn G.L., Vay Liang W.G. (red.). *Nutritional oncology.* Academic Press, London 1997.
32. Krzakowski M., Jassem J. Zasady oceny wartości leczenia systemowego w onkologii. W: *Onkologia Kliniczna* 2006; 651–660.
33. Brookes G.B. Nutritional status — a prognostic indicator in head and neck cancer. *Otolaryngol. Head Neck Surg.* 1985; 93: 69–74.
34. Van Bokhorst-de van der Schueren, Van Leeuwen P.A., Kuik D.J. The impact of nutritional status on prognoses of patient with advanced head and neck cancer. *Cancer* 1999; 86: 519–527.
35. Grant D.G., Bradley P.T., Pothier D.D. i wsp. Complications following gastrostomy tube insertion in patients with head and neck cancer: a prospective multi-institution study, systematic review and meta-analysis. *Clin. Otolaryngol.* 2009; 34: 103–112.
36. Tchórzewska H., Wysocka-Bobryk T., Sobczewski P. Wpływ rodzaju zastosowanego leczenia chirurgicznego na stan emocjonalny kobiet leczonych z powodu nowotworu narządu rodowego. W: *Ginekologia Onkologiczna* 2007 (suplement 1).