

**lek. Łukasz Graczyk**

**ANALIZA PRZYCZYŃ NIEPOWODZEŃ  
RADIOCHEMIOTERAPII  
ZAAWANSOWANYCH MIEJSCOWO NOWOTWORÓW  
REGIONU GŁOWY I SZYI**

**rozprawa na stopień doktora nauk medycznych**

**Promotor :**

**prof. dr hab. n. med. Jacek Fijuth**

**Recenzenci :**

**dr hab. n. med. Beata Sas-Korczyńska, prof. UR**

**dr hab. n. med. Zbigniew Szutkowski**

**Zakład Radioterapii Katedry Onkologii**

**Uniwersytet Medyczny w Łodzi**

**Łódź, 2023**

## 9. Streszczenie w języku polskim

### Wstęp:

Nowotwory głowy i szyi (NGiSZ) reprezentują piątą co do częstości zachorowania grupę nowotworów złośliwych. Rocznie na świecie rozpoznaje się ponad 700 tysięcy nowych zachorowań na NGiSZ. Stanowią one nadal istotny problem kliniczny, którym poza bardzo pracochłonnym przygotowaniem i realizacją leczenia, chorzy na NGiSZ są również zagrożeni niepowodzeniem leczenia, szczególnie narażeni są chorzy na zaawansowane NGiSZ. Wśród zaawansowanych NGiSZ około 50% chorych doświadczy nawrotu choroby. Przyczyny niepowodzeń leczenia są bardzo szerokim tematem w literaturze światowej.

### Cele pracy:

Niniejsze opracowanie jest próbą poszukiwania przyczyn i czynników związanych z niepowodzeniem leczenia u chorych na zaawansowane NGiSZ.

### Metodyka i materiał:

Do analizy włączono 71 chorych na NGiSZ w III i IV stopniu klinicznego zaawansowania (z wyłączeniem nosowej części gardła) poddanych radiochemioterapii w Zakładzie Teleradioterapii i Oddziale Radioterapii i Onkologii Ogólnej WWCOiT w Łodzi w latach 2007 – 2013. Analizowano wpływ wieku, zaawansowania miejscowego i regionalnego, rodzaj przeprowadzonej chemioterapii, wyjściowe stężenie hemoglobiny, przerwy w leczeniu i całkowity czas trwania radioterapii, wyjściową masę ciała oraz dane dozymetryczne pochodzące z planów leczenia (objętości poszczególnych obszarów tarczowych i mediany dawek w tych obszarach) w kontekście całkowitego przeżycia (OS) i czasu do progresji (PFS).

### Wyniki:

Większość chorych stanowili chorzy w wieku starszym (>60 roku życia i palący tytoń (90% chorych). W zdecydowanej przewadze byli mężczyźni (83,09%). Dominującym rodzajem leczenia systemowego było stosowanie schematu z cotygodniowym podawaniem cisplatyny w dawce 35-40 mg/m<sup>2</sup>, indukcyjna chemioterapia była stosowana u 36 (50,7%) pacjentów. W trakcie leczenia u wszystkich chorych wystąpiły przerwy w leczeniu powyżej >10 dni. Chorzy w trakcie leczenia istotnie zmniejszyli masę ciała o średnio 2,5kg. Zmniejszeniu istotnie uległa ilość limfocytów (p=0,000) oraz stężenie hemoglobiny (p=0,000). W analizie jednoczynnikowej zmiennymi skracającymi PFS były: zastosowanie chemioterapii indukcyjnej przed leczeniem skojarzonym (p=0,05i HR 95%CI) oraz zaawansowanie regionalne N>1(p=0,04 i HR 95%CI), a w modelu wieloczynnikowym istotne pozostały: PTV1 (obszar najwyższej dawki) (p=0,00

i HR 95%CI) i masa ciała przed radiochemioterapią ( $p=0,02$  i HR 95%CI). Pozostałe analizowane czynniki (wiek, przerwy w radioterapii, wykonanie tracheostomii, palenie papierosów, zaawansowanie T3/T4, redukcja dawki cisplatyny podczas leczenia skojarzonego) nie miały wpływu na PFS. Czynniki związanymi z krótszym OS w analizie jednoczynnikowej były: niewyleczenie miejscowe po 3 miesiącach od zakończenia leczenia ( $p=0,0071$  95%CI 1,33-6,53), zaawansowanie regionalne  $>N1$  ( $p=0,0526$  95%CI 0,98-8,38). Pozostałe czynniki tj. przerwy w leczeniu, objętość PTV1, utrata masy ciała w trakcie leczenia, palenie papierosów, wykonanie tracheostomii, chemioterapii indukcyjna, zaawansowanie T3/T4, redukcja dawki cisplatyny podczas leczenia skojarzonego) nie wpływały istotnie na OS. W analizie wieloczynnikowej istotnymi statystycznie zmiennymi wpływającymi na OS były: objętość obszaru tarczowego PTV1 ( $p=0,023$  i HR 95%CI), masa ciała przed rozpoczęciem RT ( $p=0,052$  i HR 95%CI) i nieosiągnięcie remisji w badaniu kontrolnym po 3 miesiącach od zakończenia leczenia ( $p=0,005$  HR 95CI, miara dopasowania modelu – współczynnik determinacji (Pseudo-R<sup>2</sup>)=0,45).

Wnioski:

W miejscowo zaawansowanych, nieoperacyjnych NGiSZ radiochemioterapia z cotygodniowym podaniem cisplatyny w niższej dawce (35-40 mg/m<sup>2</sup>) jest skuteczną i bezpieczną formą leczenia; jest dobrze tolerowana przez chorych z wysoką ponadstandardową objętością obszarów tarczowych PTV. Czynniki mającymi wpływ na wyniki leczenia są: objętość obszaru wysokiej dawki, który może bardziej istotnie wpływać na wyniki leczenia napromienianiem niż zaawansowanie choroby wg klasyfikacji TNM oraz wyjściowa masa ciała chorego, która jest istotnym czynnikiem wpływającym na wyniki leczenia, co może sugerować konieczność prowadzenia leczenia żywieniowego przed rozpoczęciem radiochemioterapii. W grupie chorych na zaawansowane NGiSZ wprowadzenie leczenia żywieniowego przed rozpoczęciem radiochemioterapii wydaje się być niezbędne.

## 10. Streszczenie w języku angielskim (Summary)

### Background:

Head and neck cancers (HNSCC) represent the fifth most common group of cancer malignancies. Annually, over 700,000 new cases of HNSCC are diagnosed in all over the world. They are still a significant clinical problem, which, apart from a very time-consuming preparation and implementation of treatment, is also a risk of treatment failure for patients with HNSCC, and those patients who have advanced HNSCC are particularly at risk of treatment failure. Among advanced HNSCC, approximately 50% of patients will experience a relapse. The causes of treatment failure are a very broad topic in the world literature.

### Aims:

This study is an attempt to search for factors associated with treatment failure in patients with advanced HNSCC.

### Methods and Materials/Patients:

The analysis included 71 patients with HNSCC in clinical stage III and IV (excluding nasopharynx) who underwent CHTRT in the Department of Teleradiotherapy and the Department of Radiotherapy in General Oncology of the Voivodeship Multi-specialty Center of Oncology and Traumatology in Łódź in the years 2007 - 2013. The influence of age, local and regional staging, type of chemotherapy performed, baseline hemoglobin concentration, interruptions in treatment and total duration of radiotherapy (RT), baseline body weight and dosimetry data from treatment plans (volumes of individual target areas and median doses in these areas) in the context of overall survival (OS) and time to progression (PFS).

### Results:

The majority of patients were elderly (>60 years of age and smokers (90%). The vast majority were men (83.09%). The dominant type of systemic regimen used with RT was a weekly administration of cisplatin in a dose of 35-40 mg /m<sup>2</sup>. Induction chemotherapy was administered in 36 (50.7%) patients before chemoradiotherapy (CHTRT). During CHTRT all patients had interruptions in treatment >10 days. During treatment, patients significantly reduced their body weight by an average of 2.5 kg. Significant reduction was observed in lymphocyte count (p=0.000) and hemoglobin concentration (p=0.000). In a univariate analysis, factors significantly influencing shortening of PFS were: use of induction chemotherapy before CHTRT (p=0.05 and HR 95%CI) and regional stage N>1 (p= 0.04 and HR 95%CI). In the multivariate model: PTV1 (highest dose area) (p=0.00 and HR 95%CI) and body weight before RT (p=0.02 and HR 95%CI) remained significant. Other analyzed factors (age, sex, breaks in RT,

tracheostomy, smoking, T3/T4 stage, cisplatin dose reduction during CHTRT) had no effect on PFS. Factors associated with shorter OS in univariate analysis were: persistent disease in observation performed 3 months after the end of treatment ( $p=0.0071$  95%CI 1.33-6.53) and regional stage >N1 ( $p=0.0526$  95%CI 0.98-8.38). Other factors, i.e. treatment interruptions, PTV1 volume, weight loss during treatment, smoking, tracheostomy, induction chemotherapy, T3/T4 advancement, cisplatin dose reduction during combination therapy) did not significantly affect OS. In the multivariate model: PTV1 ( $p=0,023$  i HR 95%CI), body weight before RT ( $p=0,052$  i HR 95%CI) and persistent disease in observation performed 3 months after the end of treatment ( $p=0,005$  HR 95CI, model coefficient measure – coefficient of determination (Pseudo-R<sup>2</sup>)=0,45) remained significant.

#### Conclusions:

In locally advanced, inoperable HNSCC, CHTRT with weekly administration of cisplatin in a lower dose (35-40 mg/m<sup>2</sup>) is an effective and safe form of treatment; it is well tolerated by patients with high above-standard volume of PTV target areas. Factors affecting treatment outcomes are: the volume of the high-dose area may have a more significant impact on the results of CHTRT than the stage of a disease according to the TNM classification and the patient's body weight before treatment, which is an important factor influencing treatment results, which may suggest the need for nutritional treatment before starting CHTRT. In the group of patients with advanced HNSCC, an introduction of nutritional treatment before the start of CHTRT seems to be necessary.