

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
„CAROL DAVILA”, BUCUREȘTI
ȘCOALA DOCTORALĂ
DOMENIUL MEDICINĂ**

***PARTICULARITĂȚILE TERAPEUTICE ȘI CONDIȚIILE SOCIO-
ECONOMICE – FACTORI DE PROGNOSTIC EVOLUTIV ÎN
CANCERUL RINOFARINGIAN***

REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT

**Conducător de doctorat:
PROF. UNIV. DR. CODRUȚ SARAFOLEANU**

**Student-doctorand:
Sanda Ane-Mari Cristina**

ANUL 2018

Cuprins

Introducere.....	8
I. Partea generală.....	9
1. Epidemiologia cancerului rinofaringian	9
2. Etiopatogenia cancerului rinofaringian	11
2.1. Etiologia cancerului de rinofaringe.....	11
2.2. Patogenia cancerului rinofaringian	14
3. Diagnosticul cancerului de rinofaringe.....	15
3.1. Diagnosticul pozitiv al cancerului rinofaringian	15
3.2. Diagnosticul diferențial al cancerului rinofaringian	21
4. Tratamentul cancerului rinofaringian.....	22
4.1. Radioterapia.....	22
4.2. Chimioterapie în cancerul rinofaringian	29
4.3. Tratamentul chirurgical în cancerul rinofaringian.....	31
4.4. Complicațiile tratamentului oncologic.....	33
5. Nutriția în cancerul nazofaringian	46
6. Rolul factorilor socio-economici în calitatea vieții pacienților	53
7. Evoluția și prognosticul cancerului rinofaringian.....	57
II. Contribuția personală	62
8. Scopul și obiectivele studiului.....	62
9. Metodologia generală a cercetării științifice	64

10. Analiza statistică	89
10.1. Analiza descriptivă a pacienților din studiu.....	89
10.2. Analiza factorilor de risc pentru deces	95
10.3. Analiza evoluției pe loturi	112
10.4. Analiza de supraviețuire a pacienților din lot.....	124
11. Discuții	154
12. Concluzii.....	162
Bibliografie	164
Anexe.....	200

MOTIVAȚIA STUDIULUI PERSONAL

Cancerul rinofaringian este o patologie malignă rară care a intrigat lumea medicală atât datorită etiologiei, cât și a distribuției geografice și a caracteristicilor histopatologice și evolutive. Etiologia este incertă, fiind o combinație între factorii virali, cei de mediu și agregarea familială.

Localizarea tumorii într-o regiune anatomică “silențioasă” conduce la precizarea diagnosticului tardiv, în faze avansate de boală, cu importante consecințe asupra răspunsului terapeutic, calității vieții pacientului și, nu în ultimul rând, asupra sistemului de sănătate.

Natura epitelială a tumorii îi conferă radiosensibilitate. Complexitatea structurilor anatomice din vecinătatea rinofaringelui și a funcțiilor afectate reprezintă o provocare pentru medic, neoplasmul rinofaringian necesitând un amplu tratament multimodal ce poate avea efecte secundare semnificative.

Necesitatea obținerii unor rezultate terapeutice cât mai bune și îmbunătățirea calității vieții pacienților au condus, în timp, la dezvoltarea tehnicilor de radioterapie. În literatura de specialitate, există multiple studii ce au analizat avantajele și dezavantajele acestor tehnici, au urmărit reducerea efectelor secundare și, mai important, obținerea unor rate de vindecare și de supraviețuire cât mai crescute.

În România, introducerea și implementarea, în practica curentă, a acestor tehnici moderne de radioterapie s-au realizat relativ recent. Lipsa unor studii de cercetare a rezultatelor radioterapiei moderne în cancerul rinofaringian, precum și absența unui protocol standardizat de diagnostic și tratament specific fiecărui pacient cu neoplasm rinofaringian, m-au determinat să aleg această temă de cercetare.

Studiul pornește de la investigarea pacienților diagnosticați cu cancer rinofaringian în vederea stabilirii modalității de tratament și a efectelor acestuia, cu **scopul** de a identifica cei mai importanți și semnificativi factori de prognostic evolutiv pentru realizarea unui plan terapeutic optim și “personalizat”.

În acest sens, **obiectivele** studiului doctoral au vizat:

1. Evaluarea rezultatelor a două metode de radioterapie – IMRT –VMAT și radioterapia convențională
2. Evaluarea a două protocoale de tratament prin stabilirea ratelor de control loco-regional, de metastazare la distanță și supraviețuire la 3 ani
3. Influența factorilor socio-economici asupra alegerii metodei de tratament și a rezultatelor acestuia
4. Identificarea factorilor de prognostic evolutiv în vederea elaborării unui protocol de tratament optim și personalizat fiecărui pacient.

METODOLOGIA GENERALĂ A CERCETĂRII ȘTIINȚIFICE

În vederea realizării obiectivelor propuse, am realizat un studiu retro- și prospectiv în perioada 2011-2017 pe un lot de 109 pacienți diagnosticați cu neoplasm rinofaringian, internați în Clinica de Oto-Rino-Laringologie și Chirurgie Cervico-Facială a Spitalului Clinic ”Sfânta Maria” din București, precum și în alte două clinici de radioterapie și oncologie medicală din București, pe care, din motive de imparțialitate, le-am notat Clinica A și Clinica B . Dintre aceștia, 9 pacienți au prezentat alte tipuri histopatologice decât carcinomul scuamos – 2 pacienți cu limfom non-Hodgkin anaplastic cu celule T, 2 pacienți cu carcinom adenoid chistic de tip intestinal, 2 pacienți cu plasmocitom plasmocitic, 2 pacienți cu melanom malign și 1 pacient cu reticulosarcom nediferențiat. 13 pacienți au ales efectuarea tratamentului în alte centre, au abordat metode terapeutice alternative sau nu au mai putut fi urmăriți.

Pacienții au fost integrați în studiu în scop diagnostic și terapeutic prin abordare multidisciplinară (ORL, oncologie, radioterapie, anatomie patologică, radioimagică, nutriție).

Criterii de includere:

- Diagnosticul de carcinom scuamos rinofaringian confirmat histopatologic, indiferent de statusul biologic.
- Vârsta peste 18 ani
- Acordul pacientului în vederea urmăririi periodice, în dinamică.

Criterii de excludere:

- Alte tipuri histopatologice de neoplasm rinofaringian – în acest studiu, număr mic de cazuri ce nu pot prezenta valoare semnificativ statistică și necesită alte metode de tratament.
- Refuzul și lipsa complianței pacienților pentru participarea în cadrul studiului.

După aplicarea criteriilor de includere și excludere, numărul pacienților rămași în studiu a fost de 87.

Datele, pe baza cărora s-a axat cercetarea, au fost obținute din fișele de observație clinică ale pacienților din cadrul clinicilor de ORL, Radioterapie și Oncologie Medicală, din buletinele histopatologice și imunohistochimice și din examinările endoscopice și imagistice. Toate aceste informații au fost sistematizate și introduse într-o bază de date, fiind prelucrate prin metode de analiză statistică descrise ulterior.

După prelevarea biopsiei și stabilirea diagnosticului histopatologic, pacienții au fost evaluați după ghidul NCCN (National Comprehensive Cancer Network) versiunea 1.2014:

- ✓ *Examinare clinică ORL și endoscopică nazală și otică*
- ✓ *Evaluare audiologică* (audiograma, impedancetrie) în vederea identificării complicațiilor otice
- ✓ *Evaluare biologică și imagistică* – analize serologice, examinări imagistice CT, RMN, PET-CT pentru identificarea extensiei loco-regionale și a metastazelor la distanță, precum și pentru evaluarea persistenței sau recidivei tumorale postterapeutice
- ✓ *Evaluarea deglutiției, evaluare nutrițională și dentară*

În urma evaluării clinice și paraclinice s-a efectuat stadializarea clinică conform sistemului TNM al American Joint Committee on Cancer (AJCC), ediția a 7-a, 2010 (Tabel 9.1.).

Este binecunoscut faptul că tratamentul cancerului rinofaringian localizat se bazează pe radioterapie, asociindu-se chimioterapia în fazele avansate. În urma precizării diagnosticului histopatologic și a stadializării afecțiunii, pacienții au fost evaluați de comisia oncologică în vederea stabilirii schemei de tratament. Astfel că, pacienții tratați în Clinica A (54 pacienți) au urmat protocolul cu chimioterapie de inducție începând cu stadiul IIB, urmată de radioterapie, tehnica IMRT-VMAT, concomitent cu chimioterapia de radiosensibilizare. În Clinica B, 33 de pacienți au efectuat radioterapie convențională asociată cu chimioterapia de radiosensibilizare, urmată de chimioterapia adjuvantă și/sau terapia genică țintită.

A. Tehnica radioterapiei la pacienții din studiu

Radioterapia își propune aplicarea unei anumite doze de radiații unui volum tumoral țintă, cu protecția și păstrarea funcției țesuturilor normale înconjurătoare.

Radioterapia externă convențională, efectuată în Clinica B (fig. 9.3), administrează volumului tumoral și zonelor cu risc crescut de invazie tumorală doze cuprinse între 60 și 70 Gy, iar la nivelul ariilor ganglionare cu risc crescut doze cuprinse între 46 și 50 Gy. Delimitarea volumelor țintă, prin evidențierea reperelor osoase, se realizează pe baza examinării clinice, a radiografiilor cranio-cervicale și, mai recent, pe baza imaginilor CT (3D-CRT – 3D Conformal Radiotherapy). Marginile optime ale câmpului de iradiere trebuie să fie destul de largi pentru a preveni recidiva tumorală și destul de limitate pentru a evita o iradiere excesivă a țesutului normal din jur. După același principiu, distribuția optimă a dozelor trebuie efectuată în așa fel încât să reducă apariția recidivelor și a complicațiilor tardive.

Planul de tratament, așa cum a fost prezentat de Ho, cuprinde două etape:

- în prima etapă sunt iradiate tumora primară și grupurile ganglionare cervicale superioare prin utilizarea unor fascicule laterale facio-cervicale, precum și grupurile ganglionare cervicale inferioare cu un fascicul anterior; se realizează protecția organelor de risc (măduva spinării, țesutul nervos, cavitatea bucală, laringele);

- în etapa a doua (faza de boost), când doza de iradiere la nivelul măduvei spinării atinge 40-45 Gy, suprafața iradiată se restrânge la tumora primară și ganglionii cervicali invadați, cu scopul protecției structurilor critice. Pacientul este re poziționat cu capul în extensie și cu un stent la nivelul cavității bucale.

Limitările acestei tehnici sunt datorate acțiunii unidirecționale și cu intensitate uniformă a fasciculelor de radiații, precum și dimensiunilor câmpului de tratament. Aceste situații au condus la dezvoltarea tehnicilor de radioterapie în vederea realizării protecției structurilor critice de vecinătate și asigurării unei doze corespunzătoare și eficiente a volumului țintă.

Tehnica IMRT aduce suplimentar la nivelul organului țintă o doză uniformă cu valoare mult mai mare decât în cazul radioterapiei convenționale sau conformaționale, precum și o doză mult redusă a organelor de risc. Utilizând fascicule cu intensitate neuniformă și cu un grad mare de libertate, IMRT este adaptabilă volumelor tumorale complexe.

Terapia arc modulată volumetric (VMAT – Volumetric Modulated Arc Therapy) are o flexibilitate mai mare, doza fiind administrată în timp ce gantry-ul face o rotație completă în jurul pacientului.

Combinând cele două tehnici, IMRT și VMAT, se obține o manieră de tratament ce are drept scop îndepărtarea limitelor fiecărei metode și îmbunătățirea distribuției dozelor prin creșterea libertății de a identifica cea mai bună combinație prin modularea intensității pentru fiecare unghi al gantry-ului.

Etapele planificării radioterapiei IMRT-VMAT

Plan terapeutic:

1. Evaluarea clinică și paraclinică în vederea stadializării TNM.
2. Stabilirea intenției terapeutice: radicală sau paliativă.
3. Alegerea tratamentului optim în funcție de stadializare: radioterapie și/sau chimioterapie.

Planul de radioterapie:

1. Descrierea tratamentului.
2. Metoda de imobilizare a pacientului.
3. Achiziția de imagini ale volumului tumoral (VT) și a datelor despre pacient.
4. Delimitarea la simulator a volumelor țintă (clinic tumoral, prelungiri microscopice și volumul planificat, volumul tratat)
5. Stabilirea dozelor specifice volumelor țintă
6. Delimitarea și constrângerile de doză pentru organele de risc
7. Alegerea tehnicii de iradiere și efectuarea planning-ului terapeutic.

Administrarea tratamentului:

1. Prescrierea dozei.
2. Dozimetrie clinică, efectuată de fizicianul medical, în vederea realizării unei bune distribuții a dozei în volumul țintă și asigurării protecției organelor de risc.
3. Verificarea planului terapeutic prin suprapunerea câmpurilor, verificarea dozimetriei, efectuate de medicul radioterapeut
4. Implementarea planului pe masa de tratament, efectuarea examenului imagistic de control, cu suprapunerea imaginilor achiziționate în etapa de delimitare a volumelor țintă (matching).
5. Asigurarea unei reproductibilități a administrării zilnice a tratamentului.
6. Monitorizarea tratamentului cu evaluarea săptămânală a răspunsului tumoral și a toxicității acute.

Toți pacienții incluși în studiu au efectuat radioterapie. Cei 33 pacienți din Clinica B au efectuat radioterapie convențională cu doză zilnică de 2 Gy/fracțiune, 5 zile pe săptămână, până la 45 zile. Doza totală administrată tumorii primare a fost cuprinsă între 28 Gy și 70 Gy, a ganglionilor metastatici și a celor cu risc crescut între 18 și 56 Gy. Dintre acești pacienți, 9 au întrerupt tratamentul, din care 2 nu au putut relua tratamentul, tumorii aplicându-se doze mult sub cele cu intenție curativă (44 Gy, respectiv 28 Gy).

Toți cei 54 pacienți din Clinica A au efectuat radioterapie IMRT-VMAT în doze zilnice de 2-2,25 Gy/fracțiune, 5 zile pe săptămână, timp de 6-7 săptămâni. Dozele prescrise pentru tumora primară au fost cuprinse între 66 Gy și 72 Gy, pentru ganglionii cu risc crescut între 45 Gy și 60 Gy, iar pentru ganglionii cu risc scăzut, doze cuprinse între 50 Gy și 56 Gy. Nu a fost semnalată nicio întrerupere a tratamentului.

B. Chimioterapia administrată pacienților din studiu

În vederea obținerii unui bun control tumoral local, în stadiile avansate, se asociază și chimioterapia. Între cele două loturi există diferențe semnificative de abordare a pacientului oncologic. Astfel că, în Clinica A, începând cu stadiul IIB, 46 pacienți au efectuat **chimioterapie de inducție** cu scopul reducerii riscului de metastazare la distanță și a volumului tumoral înainte de radioterapie, creându-se în acest fel margini de siguranță pentru volumele țintă.

A fost adoptată o combinație de chimioterapice administrate în 2-6 cure la fiecare 2 săptămâni. Majoritatea pacienților au beneficiat de asocierea dintre Docetaxel 40-75 mg/m²/zi și Cisplatin 65-100 mg/m²/zi, în ziua 1, iar în zilele 1-6, Capecitabina 2000 mg/m²/zi. În situația în care pacientul a prezentat toleranță dificilă la administrarea Cisplatinului, acesta a fost înlocuit cu Carboplatin (AUC= 2-4/zi), având o mai bună toleranță digestivă. 2 pacienți au urmat polichimioterapie cu Paclitaxel 80 mg/m²/zi și Cisplatin/ Carboplatin, iar la alți 2 s-a asociat și Capecitabina 2g/ m²/zi. Doar 2 pacienți au efectuat combinația de Docetaxel 75 mg/m²/zi, Cisplatin 100 mg/m²/zi și 5-FU 1000mg/m²/zi în perfuzie endovenoasă continuă 96 ore.

În Clinica B, doar 3 pacienți au efectuat chimioterapie neoadjuvantă, utilizându-se Cisplatin și 5-FU în cazul unui pacient în stadiul IIB, Taxol și Carboplatin pentru un pacient în stadiul III, iar pentru un pacient în stadiul IVC asocierea dintre Cisplatin, Paclitaxel și Zometa pentru metastazele osoase.

Chimioterapia concomitentă radioterapiei a fost efectuată de majoritatea pacienților din ambele loturi, cu excepția a 3 pacienți din Clinica A diagnosticați cu stadiul I și IIA de

carcinom rinofaringian, aceștia efectuând doar radioterapie externă, tehnica IMRT-VMAT. De primă intenție s-a utilizat Cisplatin în doze cuprinse între 40 mg/m²/zi și 100 mg/m²/zi, în 3-7 cure săptămânale. În situația unei toleranțe dificile, predominant de natură digestivă, a chimioterapicului Cisplatin, acesta a fost înlocuit cu Carboplatin în doze cuprinse între 1,5 și 2 AUC/zi/săptămână.

În Clinica B, toți pacienții au efectuat 2-8 cure chimioterapie concomitentă cu radioterapia, administrându-se Cisplatin în doze de 80 până la 100 mg/m²/zi sau, în cazul unei toleranțe scăzute, Carboplatin 400 mg/m²/zi.

Chimioterapia adjuvantă a fost efectuată consecutiv radio-chimioterapiei concomitente sau în cazul recidivei și persistenței tumorale, și a fost administrată tuturor pacienților din lotul B. S-a optat pentru polichimioterapie cu Cisplatin 80 mg/m²/zi sau Carboplatin 400 mg/m²/zi și 5-FU 1000 mg/m²/zi. O altă schemă terapeutică a asociat Paclitaxel cu Cisplatin sau Carboplatin. De asemenea, la aceste tipuri de chimioterapice s-a adăugat, pe termen lung, și terapia cu anticorpi monoclonali (Cetuximab).

În clinica A s-a administrat chimioterapie adjuvantă doar în cazul recidivelor sau a persistențelor tumorale și a fost aplicată unui număr de 12 pacienți. Au fost utilizate combinații de chimioterapice, Paclitaxel sau 5-FU cu Cisplatin/Carboplatin, la care s-au asociat Zometa pentru metastazele osoase și terapie monoclonală țintită (Cetuximab) în monoterapie sau în combinație cu celelalte chimioterapice.

C. Urmărirea pacienților

Perioada medie de urmărire a pacienților din studiu a fost de 39.17±12.469 luni (tabel 9.3).

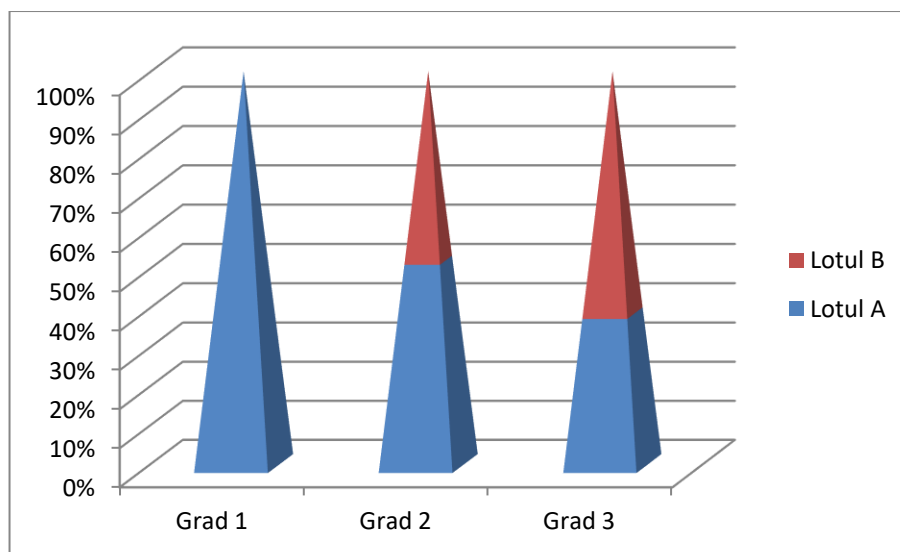
Tabel. 9.3. Perioada de urmărire a pacienților

	N	Minimum	Maximum	Media	Deviația standard
Luni	87	6	72	39.17	12.469
Nr pacienților	87				

Pacienții, care au efectuat chimioterapie de inducție, au fost evaluați clinic și biologic înainte de administrarea fiecărei cure. De asemenea, în timpul radiochimioterapiei, pacienții au fost examinați săptămânal clinico-biologic și endoscopic, după fiecare 10 ședințe de radioterapie, consemnându-se efectele tratamentului asupra tumorii și ganglionilor, precum și efectele secundare ale acestuia, conform criteriilor RTOG (Radiation Therapy Oncology Group) și CTCAE v3.0 (Common Toxicity Criteria for Adverse Events versiunea 3.0).

Astfel, au fost analizate cele mai frecvente complicații acute ale radioterapiei: radiodermita, radiomucita, xerostomia, odinodisfagia.

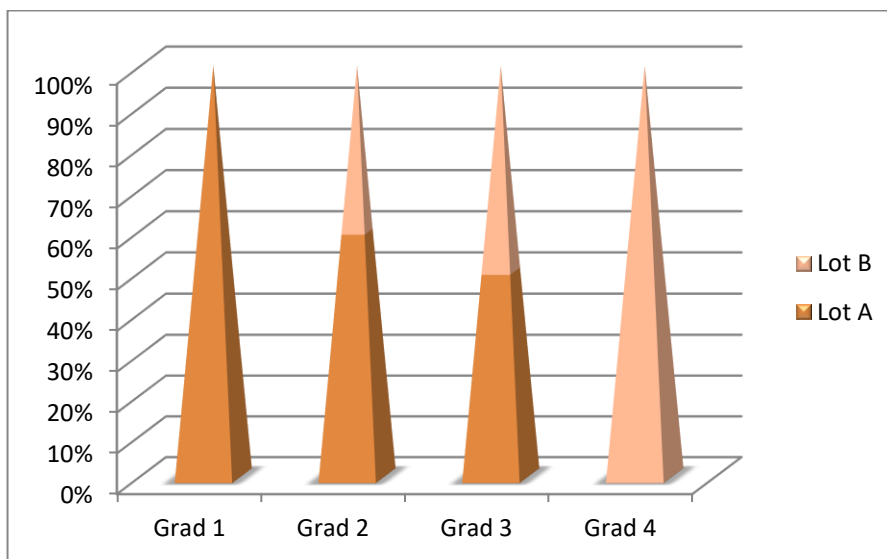
Radiodermita afectează în grade diferite majoritatea pacienților, în fazele avansate, putând conduce la întreruperea tratamentului. Comparând datele obținute din cele două clinici, am remarcat că radiodermita de gradul 1 a fost evidențiată doar la 22 de pacienți din lotul A. Cei mai mulți pacienți (52 pacienți) au prezentat gradul 2 de radiodermită, din aceștia, 27 din lotul A și 25 din lotul B. 13 pacienți au dezvoltat gradul 3 de radiodermită, 5 din lotul A și 8 din lotul B. Nici un pacient din cele două clinici nu a avut gradul 4 de radiodermită (grafic 9.1).



Grafic. 9.1. Repartiția radiodermitei în cele 2 loturi

Radiomucita este una dintre cele mai importante efecte secundare ale radioterapiei, fiind accentuată de administrarea chimioterapicelor. Producând odinodisfagie și asociindu-se cu xerostomia și tulburările de gust, radiomucita duce la instalarea anorexiei, cu scăderea consecutivă a greutateii corporale. Acest fapt, poate influența într-o manieră negativă efectuarea tratamentului, determinând rezultate postterapeutice nefavorabile.

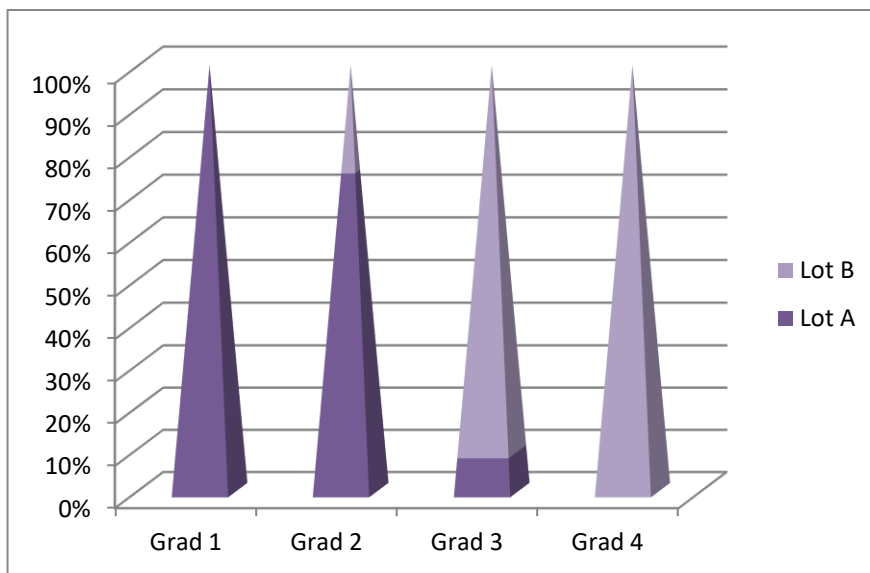
În acest studiu, toți pacienții au avut diferite grade de radiomucită. Gradul 1 de radiomucită a fost evidențiat doar la pacienții din lotul A (17 pacienți). 47 pacienți au avut gradul 2 de iradiere, din aceștia 28 pacienți fac parte din lotul A ce au efectuat tehnica IMRT-VMAT și 19 pacienți din lotul B ce au efectuat radioterapie convențională. Numărul celor afectați de gradul 3 de radiomucită este egal în cele două clinici. Au fost 5 pacienți din lotul B care au prezentat gradul 4 de radiomucită.



Grafic. 9.2. Repartiția radiomucitei în cele două loturi

O altă complicație redutabilă a tratamenului, luată în considerare, a fost *xerostomia*, determinată de acțiunea iradierii asupra glandelor parotide. Impactul acesteia asupra rezultatelor terapeutice poate fi considerabil, drept urmare apariția noilor tehnici de radioterapie au scopul de a reduce semnificativ acest efect secundar. Prezența și severitatea

xerostomiei a fost evaluată subiectiv, după cum urmează: gradul 1 de xerostomie a fost identificat la 17 pacienți din lotul A, gradul 2 a fost identificat la 36 de pacienți din lotul A și la 12 pacienți din lotul B. Diferență semnificativă între cele două loturi s-a constatat în privința gradului 3 de severitate a xerostomiei, astfel încât 20 de pacienți din lotul B au prezentat grad 3 de xerostomie și doar 2 pacienți din lotul A au avut acest efect secundar. Un singur pacient din lotul B a prezentat gradul 4 de xerostomie.



Grafic. 9.3. Gradul de severitate a xerostomiei în cele 2 loturi

Prezența acestor efecte secundare și, mai ales, gradul lor de severitate pot conduce la întreruperea sau amânarea administrării tratamentului. În studiul nostru, s-a remarcat întreruperea tratamentului la 9 pacienți din lotul B, din care 2 pacienți, din cauza statusului clinico-biologic nu au mai putut relua tratamentul. Nu s-a înregistrat nicio întrerupere a terapiei la pacienții din lotul A.

Urmărirea rezultatelor tratamentului a fost inițiată la o lună de la terminarea radiochimioterapiei și a fost continuată la fiecare trei luni în primii doi ani, ulterior o dată la 6 luni. De asemenea, la fiecare 6 luni evaluarea clinică și endoscopică a fost completată cu examinarea imagistică a regiunii cervicale (CT, RMN sau PET-CT). În cazul suspiciunii de recidivă sau persistență tumorală, s-a prelevat biopsie.

ANALIZA STATISTICĂ

În vederea realizării analizei statistice, s-a creat o bază de date cu informații privind caracteristicile pacienților incluși în studiu, tipul de tratament efectuat, monitorizarea complicațiilor acute ale terapiei și influența acestora asupra rezultatelor terapeutice. În acest sens, datele colectate de la pacienți au fost introduse într-o bază de date OpenOffice Calc versiunea 4.1.1 Copyright © 2014 The Apache Software Foundation.

Analiza statistică a fost făcută cu ajutorul programelor SAS University Edition, versiunea 9.4, (c) SAS Institute Inc. 100 SAS Campus Drive Cary, NC 27513-2414, USA și R - versiunea 3.4.4 (Copyright (C) 2018 The R Foundation for Statistical Computing Platform R Core Team (2017)). S-au efectuat analiza descriptivă a pacienților, analiza factorilor de risc pentru deces și analiza de supraviețuire a pacienților din lot.

A. Analiza descriptivă a pacienților din studiu

Datele sunt prezentate sub forma frecvență absolută (număr vs număr total) și frecvența relativă (procente) pentru variabilele de categorie, și sub forma medie ($\pm$ Deviație Standard) sau mediană (Inter Quartile Range) pentru variabilele continue (s-a folosit media aritmetică în cazul în care distribuția variabilei a putut fi aproximată cu distribuția normală și mediana când aceasta aproximare nu a fost fezabilă).

1. Datele demografice ale pacienților

Tabel 10.1. Caracteristicile demografice ale pacienților din studiu

Variabila	Lot Total	Lot Clinica A	Lot Clinica B
Vârsta – Medie($\pm$ D.S)	50.26 ($\pm$ 12.93)	48.33 ($\pm$ 13.98)	53.42 ($\pm$ 10.44)
Sex			
F – Nr (%)	22 / 87 (25.29)	14 / 54 (25.90)	8 / 33 (24.20)
M – Nr (%)	65 / 87 (74.71)	40 / 54 (74.10)	25 / 33 (75.80)

Greutate – Medie(±D.S)	77.18 (±15.38)	80.98 (±14.70)	70.96 (±14.62)
Înălțime – Medie(±D.S)	174.28 (±9.19)	175.31 (±8.05)	172.63 (±10.73)
IMC – Medie(±D.S)	25.48 (±4.33)	26.27 (±4.21)	24.20 (±4.27)
Cat IMC			
Subponderal – Nr (%)	7 / 87 (8.05)	2 / 54 (3.70)	5 / 33 (15.15)
Normoponderal – Nr (%)	30 / 87 (34.48)	16 / 54 (29.63)	14 / 33 (42.42)
Supraponderal – Nr (%)	37 / 87 (42.53)	28 / 54 (51.85)	9 / 33 (27.27)
Obezitate grad I – Nr (%)	13 / 87 (14.94)	8 / 54 (51.85)	5 / 33 (15.15)
Mediu de Proveniență			
Urban – Nr (%)	63 / 87 (72.41)	43 / 54 (79.63)	20 / 33 (60.61)
Rural – Nr (%)	24 / 87 (27.59)	11 / 54 (20.37)	13 / 33 (39.39)

Din punct de vedere demografic, s-au constatat neomogenități la pacienții tratați în cele 2 clinici. Având în vedere că algoritmul de evidențiere al factorilor de risc (hazard) cuprinde și folosirea unui model multivariat (care ia în considerare influența factorilor demografici asupra evoluției / prognosticului pacienților tratați la clinici diferite), aceste neomogenități nu au importanță în analiza statistică.

Vârsta bolnavilor a fost cuprinsă între 21 ani și 78 de ani, cu o medie de 50.26±12.93 ani, care corespunde zonelor cu incidență mică, conform datelor din literatură. Raportul dintre sexe este 2.95 în favoarea bărbaților, fapt binecunoscut în epidemiologia cancerului rinofaringian (afectează mai frecvent bărbații, sex ratio = 2-3:1) (8 - cap 1).

Mediul de proveniență al pacienților din studiu este favorabil mediului urban, într-un procent de 72.41%, fapt care ar putea fi explicat prin adresabilitatea mai mare la sistemul de sănătate, gradul de cultură și un nivel crescut de informare ale pacienților din mediul urban.

Din punct de vedere al indicelui de masă corporală (IMC), se remarcă, că cei mai mulți pacienți sunt supraponderali (42.53%), respectiv normoponderali (34.48%), media IMC a indivizilor incluși în studiu fiind 25.48 (±4.33). Luând separat fiecare clinică, avem un IMC de 26.27 (±4.21) în clinica A, respectiv 24.20 (±4.27) în clinica B, ceea ce înseamnă că se încadrează în categorii diferite ale indicelui de masă corporală, supraponderali în clinica A și normoponderali în clinica B. Acest lucru ar putea influența rezultatele ulterioare.

2. Caracteristici tumorale

Tabel 10.2. Caracteristicile tumorale ale pacienților

Variabila	Lot Total	Lot Clinica A	Lot Clinica B
Stadiul tumoral T			
T1 – Nr (%)	9 / 87 (10.34)	6 / 54 (11.11)	3 / 33 (9.09)
T2 – Nr (%)	25 / 87 (28.74)	10 / 54 (18.52)	15 / 33 (45.45)
T3 – Nr (%)	20 / 87 (22.99)	15 / 54 (27.78)	5 / 33 (15.15)
T4 – Nr (%)	33 / 87 (37.93)	23 / 54 (42.59)	10 / 33 (30.30)
Stadiul ganglionar N			
N0 – Nr (%)	8 / 87 (9.20)	8 / 54 (14.81)	0 / 33 (0.00)
N1 – Nr (%)	37 / 87 (42.53)	25 / 54 (46.30)	12 / 33 (36.36)
N2 – Nr (%)	35 / 87 (40.23)	20 / 54 (37.04)	15 / 33 (45.45)
N3 – Nr (%)	7 / 87 (8.05)	1 / 54 (1.85)	6 / 33 (18.18)
Stadiul metastazic M			
M0 – Nr (%)	80 / 87 (91.95)	52 / 54 (96.30)	28 / 33 (84.85)
M1 – Nr (%)	7 / 87 (8.05)	2 / 54 (3.70)	5 / 33 (15.15)
Forma Histopatologică			
Carcinom Keratinizant G1&G2 – Nr (%)	5 / 87 (5.74)	4 / 54 (7.40)	1 / 33 (3.03)
Carcinom Non-Keratinizant G3 – Nr (%)	53 / 87 (60.91)	35 / 54 (64.80)	18 / 33 (54.54)
Carcinom Non-Keratinizant G4 – Nr (%)	29 / 87 (33.33)	15 / 54 (27.80)	14 / 33 (42.42)

Și din punct de vedere al caracteristicilor tumorale, se constată neomogenități (de exemplu se poate observa că pacienții din clinica B sunt într-un stadiu oncologic mai avansat față de cei din clinica A), procedura multivariată a analizei factorilor de hazard va ține seama de aceste discrepanțe, când se va face comparația între cele 2 clinici.

Se observă faptul că cel mai frecvent tip histopatologic întâlnit este carcinomul scuamos non-keratinizant cu gradul de diferențiere G3 (60.91%), urmat de carcinomul scuamos non-keratinizant cu gradul de diferențiere G4 (33.33%). Deși aceste două tipuri histopatologice sunt specifice zonelor endemice, carcinomul scuamos keratinizant, frecvent întâlnit în țările vestice, este reprezentat în studiul nostru într-un procent foarte mic (5.74%).

3. Caracteristicile tratamentului radioterapic

Tabel 10.3. Caracteristicile radioterapiei din cele 2 clinici

Variabila	Lot Total	Lot Clinica A	Lot Clinica B
RT Tumora Primara – Mediana (IQR)	70.00 (12.00)	70.00 (0.00)	65.00 (8.00)
RT Ggl Risc Mare – Mediana (IQR)	50.00 (4.00)	50.00 (10.00)	46.00 (10.00)
RT Ggl Risc Mic – Mediana (IQR)	0.00 (0.00)	0.00 (0.00)	0.00 (0.00)

Scopul radioterapiei cu intenție curativă este de a aplica tumorii primare și zonelor cu risc doze de radiații cât mai crescute pentru a obține efecte tumoricidale. Comparând metodele de iradiere din cele două clinici, se remarcă o diferență, în favoarea clinicii A, între mediana dozelor totale distribuite atât la nivelul tumorii primare, cât și la nivelul ganglionilor cu risc crescut.

4. Complicații post-radioterapie

Tabel 10.4. Distribuția gradului de severitate a complicațiilor acute ale radioterapie la pacienții din studiu

Variabila	Lot Total	Lot Clinica A	Lot Clinica B
Radiomucita			
Grad 1 – Nr (%)	17 / 87 (19.54)	17 / 54 (31.48)	0 / 33 (0.00)
Grad 2 – Nr (%)	47 / 87 (54.02)	28 / 54 (51.85)	19 / 33 (57.58)
Grad 3 – Nr (%)	18 / 87 (20.69)	9 / 54 (16.67)	9 / 33 (27.27)
Grad 4 – Nr (%)	5 / 87 (5.75)	0 / 54 (0.00)	5 / 33 (15.15)
Radiodermita			
Grad 1 – Nr (%)	22 / 87 (25.29)	22 / 54 (40.74)	0 / 33 (0.00)
Grad 2 – Nr (%)	52 / 87 (59.77)	27 / 54 (50.00)	25 / 33 (75.76)
Grad 3 – Nr (%)	13 / 87 (14.94)	5 / 54 (9.26)	8 / 33 (24.24)
Xerostomie			
Grad 1 – Nr (%)	16 / 87 (18.39)	16 / 54 (29.63)	0 / 33 (0.00)
Grad 2 – Nr (%)	48 / 87 (55.17)	36 / 54 (66.67)	12 / 33 (36.36)
Grad 3 – Nr (%)	22 / 87 (25.29)	2 / 54 (3.70)	20 / 36 (60.61)
Grad 4 – Nr (%)	1 / 87 (1.15)	0 / 54 (0.00)	1 / 33 (3.03)
Odinodisfagie – Nr (%)			
Grad 1 – Nr (%)	22 / 87 (25.29)	22 / 54 (40.74)	0 / 33 (0.00)
Grad 2 – Nr (%)	44 / 87 (50.57)	23 / 54 (42.59)	21 / 33 (63.64)
Grad 3 – Nr (%)	21 / 87 (24.14)	9 / 54 (16.67)	12 / 33 (36.36)

Se observă că în clinica B nu sunt cazuri de complicații usoare (gradul 1) la toate cele patru tipuri de efecte secundare ale radio-chimioterapiei, în vreme ce în clinica A sunt puține cazuri de complicații severe (gradul 4 de xerostomie la un singur pacient). În cazurile cu grad de afectare moderat spre sever, procentajele sunt favorabile pacienților din clinica A.

5. Date despre chimioterapie

Tabel 10.5. Administrarea chimioterapiei la pacienții din lotul studiat

Variabila	Lot Total	Lot Clinica A	Lot Clinica B
Chimioterapie Inducție			
Da – Nr (%)	49 / 87 (56.32)	46 / 54 (85.19)	3 / 33 (9.09)
Nu – Nr (%)	38 / 87 (43.68)	8 / 54 (14.81)	30 / 33 (90.91)
Chimioterapie Concomitentă			
Da – Nr (%)	84 / 87 (96.55)	51 / 54 (94.44)	33 / 33 (100.00)
Nu – Nr (%)	3 / 87 (3.45)	3 / 54 (5.56)	0 / 33 (0.00)
Chimioterapie Adjuvantă			
Da – Nr (%)	45 / 87 (51.72)	12 / 54 (22.22)	33 / 33 (100.00)
Nu – Nr (%)	42 / 87 (48.28)	42 / 54 (77.78)	0 / 33 (0.00)

În ceea ce privește chimioterapia, se remarcă o abordare diferită în cele două clinici. Astfel, în clinica A, începând cu stadiul IIB de boală, s-a administrat chimioterapie de inducție la 85.19% din pacienți, în timp ce în clinica B, doar 9.09% au efectuat această terapie. Toți pacienții au efectuat chimioterapie concomitentă radioterapiei, cu excepția a trei pacienți în stadiul I ce aparțin lotului clinicii A. De asemenea, chimioterapia adjuvantă a fost aplicată tuturor pacienților din clinica B și doar 22.22% din pacienții clinicii A au efectuat acest tip de terapie.

6. Date despre nutriție

Tabel 10.6. Distribuția tipurilor de nutriție la pacienții din studiu

Variabila	Lot Total	Lot Clinica A	Lot Clinica B
Clase Nutriție			
1 – Nr (%)	45 / 87 (51.72)	14 / 54 (25.93)	31 / 33 (93.94)
2 – Nr (%)	18 / 87 (20.68)	18 / 54 (33.33)	0 / 33 (0.00)
3 – Nr (%)	24 / 87 (27.58)	22 / 54 (40.74)	2 / 33 (6.06)

Pentru facilitarea analizei statistice ulterioare, nutriția a fost clasificată, astfel:

- 1 – Pacienții la care nu s-a administrat
- 2 – Pacienții la care s-a administrat nutriție orală/enterală
- 3 – Pacienții la care s-a administrat nutriție parenterală

Se remarcă faptul că, majoritatea pacienților (74%) din clinica A au beneficiat, în cadrul protocolului terapeutic, de administrarea suplimentelor nutriționale, atât pe cale orală/enterală cât și parenterală. Scopul introducerii nutriției în planul de tratament a fost îmbunătățirea toleranței la radio-chimioterapie, cu diminuarea considerabilă a intensității și frecvenței efectelor secundare ale acesteia, fapt ce a condus la evitarea întreruperii tratamentului.

B. Analiza factorilor de risc pentru deces

Evoluția postterapeutică a pacienților ce au fost diagnosticați cu neoplazii este apreciată în general cu ajutorul următorilor parametri:

- ✓ Rata de deces (prevalența decesului, mortalitatea) care cuantifică cel mai fidel eficiența tratamentului oncologic, ea fiind urmărită în studiul nostru.
- ✓ Intervalul fără boală (“disease free interval”), care este un indicator al morbidității generale a pacientului oncologic postterapie; el poate fi cuantificat cu ajutorul intervalului fără recidivă (care este o expresie a evoluției loco-regionale a bolii) și

al intervalului fără metastaze (care este o expresie a evoluției la distanță / generale a bolii). În studiul nostru nu pot fi urmăriți acești parametri din cauza următoarelor particularități :

- Pacienții cu metastaze trebuiau incluși în studiu, având în vedere că datele cunoscute sugerează că metastazele la începerea terapiei pot fi un factor de prognostic grav, neputându-se pune problema eliminării acestor pacienți din studiu pentru că ar diminua numărul de pacienți și astfel, alți factori de risc ce ar putea fi prezenți la acești pacienți ar fi pierduți din urmărire;
- Nu există o terapie oncologică, care într-un termen rezonabil de scurt să elimine complet tumora primară din organism (acest lucru poate fi realizat doar în urma terapiei chirurgicale cu intenție de radicalitate, care rezeacă tumora în bloc cu margini de siguranță, margini care pot fi apoi analizate histopatologic pentru a vedea dacă acestea erau cu adevărat libere de celule tumorale).

Factorii de risc sunt variabile care pot influența rezultatele unei terapii (de exemplu o hipoalbumemie poate influența nefavorabil evoluția unei anastomoze digestive secundare rezecției chirurgicale). Caracteristic însă pentru factorii de risc este faptul că, ei acționează într-o perioadă scurtă de timp (hipoalbumemia poate fi corectată într-o perioadă relativ scurtă de timp, de asemenea o hipoalbumemie ce persistă doar câteva zile, poate determina o dehiscență anastomotică cu peritonită și deces).

În cazurile oncologice, factorii ce pot influența rezultatele unui pacient, acționează într-o perioadă mult mai mare de timp (nu este un lucru obișnuit ca o tumoră primară să determine complicații loco-regionale sau la distanță în perioade de ore sau zile postdiagnostic). Sigur, există o excepție și în cazurile oncologice, și ne referim aici la intervențiile chirurgicale de mare anvergură pentru rezecțiile tumorale (de exemplu, o pleuro-pneumonectomie pentru o tumoră pulmonară cu invazie pleurală este asociată cu o mortalitate imediat postoperatorie de 5-10%), în acest caz, factorii (reprezențați aici de procedura chirurgicală, care pot fi numiți de risc în acest caz) acționează în ore sau zile.

În cazul factorilor de risc, se poate evalua prevalența riscului, care este definită ca raportul dintre pacienții care suferă un anumit eveniment (în general, nefavorabil) și numărul total de pacienți, toți pacienții suferind acțiunea respectivului factor de risc. De asemenea, pentru identificarea unei cauzalități dintre un factor de risc și apariția unui eveniment, se poate

calcula un raport, numit rata de risc, împărțind riscul de la o categorie de pacienți la riscul de la altă categorie de pacienți, una din categorii (cea la care se împarte) devenind valoarea de referință.

Acțiunea factorilor de risc nu este constantă, dar, datorită timpului scurt în care apare efectul acestora, se consideră că acțiunea lor este constantă în timp. În ceea ce privește factorii care acționează pe o perioadă lungă de timp, nu se mai poate face presupunerea că influența acestora în timp este constantă. De aceea, în acest caz, pentru factorii de risc se folosește termenul "factori de hazard", iar pentru rata de risc, termenul "rata de hazard" (Hazard Ratio - HR). Astfel, rata de hazard este o rată de risc care nu este constant în timp.

Pentru a identifica posibili factori de hazard existenți la pacienții din studiul nostru, se folosește o regresie Cox, în care variabila dependentă este reprezentată de o combinație între timpul de urmărire și mortalitate (practic este o mortalitate urmărită în timp), iar ca variabile independente (factori, covariate) o serie de alți parametri urmăriți ce ar putea afecta prognosticul pacienților din studiul nostru și care au putut fi organizați într-o formă accesibilă analizei, primul model fiind univariat (în model sunt introduse pe rând fiecare variabilă).

pacienților în stadiul N și nu aplicării terapiei în centre diferite.

În urma analizei univariate, s-au identificat următorii factori de hazard :

- ✓ valoarea IMC (stadiul subponderal)
- ✓ stadiul ganglionar N2 și N3
- ✓ existența metastazelor, atât la începutul terapiei, cât și în urmărire
- ✓ doza de iradiere a tumorii primare
- ✓ doza de iradiere în funcție de IMC
- ✓ doza de iradiere a ganglionilor cu risc crescut
- ✓ stadiul 4 de radiomucită

Pe baza acestor factori, s-a construit un model multivariat (în model sunt acceptați mai mulți factori). Algoritmul folosit a fost cel de backward selection (primul model a fost cel cu toți factorii, apoi din el au fost eliminați pe rând factorii cu cea mai mare valoare p asociată), modelul final fiind redat în cele ce urmează :

Tabel 10.33. Analiza multivariată a factorilor de hazard pentru deces

Analiza MLE									
Parametru		GL	Parametru Estimat	Eroare Standard	Chi-Square	Pr > ChiSq	Rata de Hazard	95% HR Limite de confidență	de
Ganglioni	N0	1	-14.65440	1990	0.0001	0.9941	0.000	0.000	.
Ganglioni	N2	1	0.49596	0.72746	0.4648	0.4954	1.642	0.395	6.833
Ganglioni	N3	1	2.21473	0.79377	7.7849	0.0053	9.159	1.933	43.401
Metastaze	Da	1	2.25653	0.57549	15.3745	<.0001	9.550	3.091	29.503

După cum se observă din tabel, factorii de hazard pentru deces la analiza multivariată sunt stadiul N3 care crește hazardul de **9.15 ori** și existența metastazelor în cursul urmăririi care crește hazardul de **9.55 ori**.

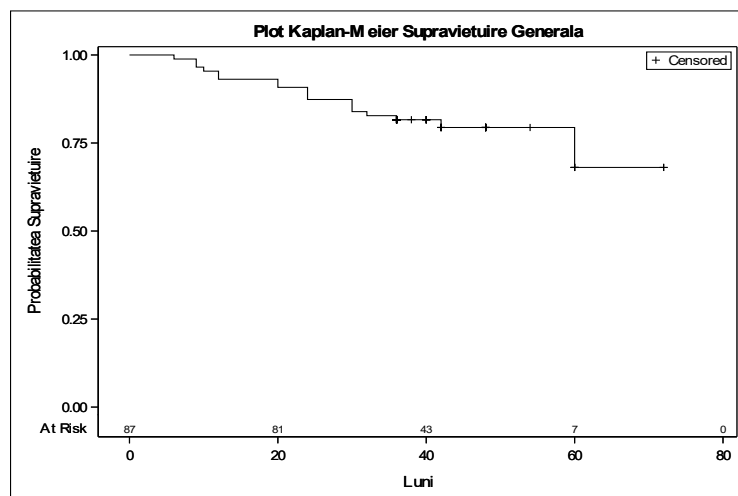
C. Analiza de supraviețuire a pacienților din lot

În continuare s-a făcut o analiză a supraviețuirii la pacienții din lot, analiza fiind făcută atât global, cât și separat pe diferite categorii de parametri urmăriți în studiu, parametri care puteau fi implicați în supraviețuirea pacienților.

Analiza de supraviețuire a constatat în grafice Kaplan-Meier (cu pacienți la risc “at risk” în partea inferioară a graficului), tabele de mortalitate (prezentate sub forma de număr de evenimente care reprezintă decese, și număr de pacienți cenzurați care reprezintă numărul de pacienți care nu au decedat în momentul în care s-au obținut ultimele informații despre pacienți), teste comparative ale curbelor de supraviețuire (s-au folosit un set de 3 teste tocmai datorită numărului mare de pacienți cenzurați din studiu). Deși s-au determinat și alte statistici legate de supraviețuire, acestea se regăsesc în anexa pentru că pacienții s-au înrolat în studiu pe o perioadă destul de mare (2012 – 2017), mortalitatea este mică (aproximativ 20%) pentru o neoplazie, studiul nefiind încheiat (în studiile de supraviețuire, studiul se consideră încheiat

în momentul în care toți pacienții implicați în el au decedat) și datele pot crea confuzie deoarece sunt trunchiate, lipsite de acuratețe, putând genera confuzie.

1. Supraviețuirea Generală



Grafic 10.1. Analiza supraviețuirii generale

Tabel 10.45. Sumarul deceselor din studiu

Sumar Decese și Pacienți Cenzurați			
Total	Deces	Cenzurat	Procent Cenzurat
87	18	69	79.31

După cum se observă, mortalitatea generală a fost de 20%, majoritatea deceselor producându-se în primii 3 ani de la finalizarea terapiei, acest rezultat fiind în concordanță cu datele din literatură, care raportează o supraviețuire globală cuprinsă între 78 și 85%.

DISCUȚII

Carcinomul rinofaringian este o neoplazie cu radiosensibilitate crescută, frecventă la populația asiatică, care afectează predominant bărbații. În grupul de studiu realizat în perioada 2013-2017 au fost incluși 87 de pacienți, din care 74.71% bărbați și 25.29% femei, cu un sex ratio=2.95. Vârsta pacienților este cuprinsă între 21 și 78 de ani, cu o medie de 50.26 ± 12.93 ani. Aceste date epidemiologice ale indivizilor din studiu sunt caracteristice carcinomului rinofaringian, fiind corespunzătoare datelor din literatura de specialitate. În urma analizei statistice efectuate, nu s-a constatat o diferență semnificativă statistic între cele două sexe din punct de vedere al supraviețuirii. De asemenea, nici vârsta pacientului la începutul terapiei nu reprezintă un factor de hazard pentru deces.

Din analiza datelor demografice ale pacienților se constată că cei mai mulți dintre aceștia (72.41%) provin din mediul urban. Există și o diferență între cele două clinici, din punct de vedere al mediului de proveniență. Astfel, 79.63% din pacienții prezentați în clinica A provin din mediul urban, comparativ cu 60.61% la cei din clinica B. Ținând cont și de faptul că, bolnavii din clinica A au vârsta medie mai mică decât cei din clinica B (48.33 ± 13.98 vs 53.42 ± 10.44), putem interpreta aceste date printr-o adresabilitate mai mare la sistemul medical a pacienților din mediul urban, prin accesul crescut al acestora la informații și, nu în ultimul rând, prin gradul de cultură și mentalitate diferite în cele două medii. Așa cum se va remarca ulterior, acești factori vor face diferența între cele două loturi de pacienți și în ceea ce privește stadializarea afecțiunii, căci s-a constatat că pacienții din clinica A au prezentat la începutul tratamentului un stadiu mai puțin avansat comparativ cu cei din clinica B. Chiar dacă, mortalitatea este cu 6% mai mare la cei din mediul rural, analiza curbelor de supraviețuire nu au relevat o diferență semnificativă statistic între cele două medii de proveniență.

Indicele de masă corporală (IMC) este considerat a fi un factor de prognostic important atât preterapeutic, cât și în timpul sau după finalizarea tratamentului. Realizând o analiză statistică pe categoriile de IMC, s-a constatat că *pacienții subponderabili au un hazard de deces de 4.40 de ori mai mare comparativ cu pacienții normoponderali*. Acest rezultat a fost confirmat și de alte studii, care au raportat o rată de supraviețuire mai scăzută la pacienții

subponderali înainte de începerea tratamentului sau la cei cu o scădere considerabilă a greutății corporale în timpul radioterapiei (1, 2).

Chiar dacă nu prezintă o semnificație statistică, fumatul merită menționat ca factor de risc pentru deces, deoarece analiza efectuată pe acest parametru arată un risc de deces de aproximativ de 2 ori mai mare la fumători.

Un alt factor de prognostic urmărit a fost gradul de diferențiere al tumorii primare. Fără a influența semnificativ rata de hazard, s-a constatat că tumorile nekeratinizante slab diferențiate sau nediferențiate au o evoluție mai bună, comparativ cu cele keratinizante bine diferențiate.

În studiul nostru, stadiul tumoral T nu influențează rata de deces, acest lucru putând fi explicat prin faptul că, majoritatea pacienților (64.4%) au efectuat radioterapie IMRT, cu rezultate superioare radioterapiei convenționale, datorită distribuției dozelor și conformării volumului țintă. Situația este diferită în cazul stadiului ganglionar N, căci, s-a remarcat că, *avem un prognostic mai prost cu cât gradul de afectare ganglionară este mai mare*. Rezultatele obținute sunt similare datelor raportate de alte studii (3, 4).

Este binecunoscut faptul că, indiferent de localizarea tumorală, *prezența metastazelor este asociată cu cel mai grav prognostic*. În cercetarea efectuată, am avut 7 pacienți care prezentau metastaze la inițierea tratamentului (2 pacienți în clinica A și 5 pacienți în clinica B). În timpul urmăririi pacienților, s-a indentificat apariția metastazelor la încă 7 pacienți (3 pacienți din clinica A și 4 pacienți din clinica B). Analiza statistică a arătat o *creștere de 11.18 ori a riscului de hazard determinată de existența metastazelor*, precum și o curbă de supraviețuire de peste 3 ori mai mică, atât la pacienții cu metastaze prezente încă de la diagnostic, cât și la cei cu metastaze apărute pe parcursul evoluției.

În vederea obținerii unor rezultate terapeutice din ce în ce mai bune ale pacienților cu carcinom rinofaringian, s-au îmbunătățit tehnicile de radioterapie, astfel că trecerea de la radioterapia 2D la cea 3D și, ulterior, la IMRT a condus la realizarea acestui deziderat. Avantajul IMRT constă în distribuția la nivelul volumului tumoral a unor doze crescute de radiații cu un indice mare de conformitate și cu protecția țesuturilor normale din jur. Multiple studii au demonstrat beneficiile acestei tehnici la pacienții cu neoplasm rinofaringian (4-6). În

studiul nostru, am obținut o supraviețuire generală de 79.31%, dar trebuie ținut cont de faptul că toți pacienții din clinica B au efectuat radioterapie convențională, iar datele din literatura de specialitate raportează supraviețuire generală la 5 ani cuprinsă între 50-70% (7, 8). La finalul tratamentului din pacienții clinicii B doar 57.6% au prezentat răspuns tumoral complet, comparativ cu cei din clinica A care au avut un răspuns tumoral complet în proporție de 90.7%. Deci, *avem semnificație statistică a răspunsului tumoral complet la finalul radiochimioterapiei, în favorarea IMRT.*

În urma analizei statistice, s-a confirmat faptul că este *esențială doza de radiații administrată volumului tumorii primare și ganglionilor cu risc crescut de metastazare*, deoarece *creșterea cu 1 Gy a dozei de iradiere conduce la o scădere a hazardului de deces cu 1.00%, respectiv 0.53%*. În ceea ce privește ganglionii cu risc scăzut de metastazare, doza de iradiere nu influențează semnificativ statistic evoluția acestora.

Pentru obținerea intenției curative a radioterapiei sunt necesare doze crescute de radiații aplicate volumului țintă, așa cum a fost menționat mai sus. În consecință, pot fi afectate și țesuturile sănătoase din jur sau organele de risc, cu efecte negative importante asupra rezultatelor terapeutice. Drept urmare, radioterapia IMRT are capacitatea de a modula intensitatea radiațiilor administrate, cu scopul de a proteja țesuturile normale, de a preveni întreruperile tratamentului și de a asigura pacientului o calitate a vieții superioară. Trebuie luat în considerare și faptul că majoritatea pacienților (96.5%) au efectuat radioterapie în combinație cu chimioterapia, ceea ce poate determina accentuarea efectelor secundare ale radioterapiei, în special radiomucita și xerostomia. Analiza statistică a complicațiilor acute ale radioterapiei a relevat *un hazard de deces de 11.32 ori mai mare la pacienții cu radiomucită de grad 4 ($p < 0.05$)* și o evoluție severă, mortalitatea fiind de 60%.

Semnificație statistică avem și în cazul supraviețuirii pacienților cu radiodermită gradul 3, care prezintă un hazard de deces de aproximativ 4 ori mai mare decât cei cu gradul 1 de radiodermită.

Una dintre complicațiile acute ale radioterapiei, dar cu important impact pe termen lung, este xerostomia. S-a remarcat că, deși fără să avem semnificație statistică, *hazardul de deces al pacienților, care au prezentat gradul 3 de xerostomie sau odinodisfagie, a fost de 3-4*

ori mai mare decât la pacienții cu gradul 1 al acestor toxicități postradice. Severitatea xerostomiei și odinodisfagiei este accentuată și de asocierea frecventă cu radiomucita, determinând alterarea alimentației orale și consecutiv, scăderea ponderală, existând posibilitatea întreruperii tratamentului. Este dovedit faptul că, întreruperea tratamentului pentru o zi duce la scădere de 1,4% a controlului local, iar pentru o săptămână la o scădere de 10-12% a controlului tumoral local (9).

Pentru îmbunătățirea răspunsului terapeutic, în special la pacienții cu stadiu avansat loco-regional, radioterapiei s-a asociat și chimioterapia. Beneficiile introducerii chimioterapiei în protocolul terapeutic al cancerului rinofaringian au fost evidențiate în numeroase studii, care au demonstrat îmbunătățirea supraviețuirii globale, a supraviețuirii fără boală sau a supraviețuirii fără metastaze, după administrarea chimioterapiei (10, 11). În studiul nostru, pacienții cărora li s-a administrat chimioterapie de inducție, par a avea un hazard de deces de 2 ori mai mic comparativ cu cei care nu au primit această terapie, dar fără a oferi semnificație statistică ($p > 0.05$). Nici în cazul chimioterapiei concomitente sau adjuvante, nu s-a identificat influență asupra ratei de hazard. În schimb, *curba de supraviețuire în funcție de administrarea chimioterapiei adjuvante arată o evoluție mai bună a celor care nu au primit această terapie ($p < .0001$)*.

În vederea evitării consecințelor nefaste ale tratamentului, multiple studii au analizat influența nutriției asupra pacientului oncologic. În cancerul rinofaringian, dieta acționează ca factor etiologic, fiind binecunoscută utilizarea terminologiei de "tumora cantonează" datorită zonei cu incidență maximă și alimentației specifice regiunii. Nutriția poate îmbunătăți răspunsul la tratamentul oncologic prin creșterea toleranței pacientului, reducerea frecvenței și intensității efectelor secundare, evitarea întreruperilor terapeutice, conducând la îmbunătățirea prognosticului și chiar la scăderea recidivelor. De asemenea, crește calitatea vieții pacienților, iar la cei cu stadiu avansat prelungește supraviețuirea.

Conform ghidului Societății Europene pentru Nutriție Clinică și Metabolism (ESPEN), sunt necesare anumite etape în îngrijirea pacienților cu cancer, care cuprind evaluarea și monitorizarea statusului nutrițional al fiecărui pacient oncologic, precum și utilizarea personalizată a nutriției multimodale în fiecare etapă de boală și de tratament (12).

Patologia neoplazică determină afectarea statusului nutrițional, precum și a sistemului imunitar. În ultimii ani, s-a cercetat efectul anumitor nutrienți asupra markerilor inflamatori, asupra modulării sistemului imun. Rolul imunonutriției este de a crește numărul și activitatea celule T citotoxice și NK, crește numărul imunoglobulinelor circulante IgG, Ig M, precum și numărul celulelor polimorfonucleare (13). De asemenea, facilitează adaptarea organismului la inflamația și stresul oxidativ sistemic induse de radiochimioterapie (14). Completează și potențează acțiunea imunoterapiei antitumorale. Eficacitatea imunoterapiei nu este întotdeauna evidentă, acest lucru datorându-se și altor mecanisme pe care celulele tumorale le folosesc pentru a învinge sistemul imunitar.

Administrarea imunonutriției are beneficii mai mari dacă se aplică înainte de inițierea terapiei. Mai eficientă este calea de administrare enterală decât cea parenterală, din cauza multiplelor complicații ce pot surveni după nutriția parenterală, dar și datorită menținerii integre a barierei imunologice a mucoasei tubului digestiv. În studiul nostru, am constatat că pacienții care au primit nutriție orală sau enterală au avut o evoluție mai bună decât ceilalți pacienți, dar fără a prezenta diferențe semnificative statistic.

În vederea identificării posibilor factori de prognostic, am efectuat analiza univariată, care a evidențiat ca factori semnificativi de hazard valoarea IMC (stadiul subponderal), stadiul ganglionar N2 și N3, prezența metastazelor, doza de iradiere a tumorii primare și a ganglionilor cu risc crescut de metastazare, doza de iradiere în funcție de IMC, radiomucita de gradul 4.

Analiza multivariată a acestor factori a condus la identificarea celor mai importanți factori de risc pentru deces, și anume, stadiul 3 ganglionar și existența metastazelor.

La finalul studiului, mortalitatea a fost de aproximativ 20%, cele mai multe decese înregistrându-se în primii 3 ani. Astfel, la 36 luni nu avem semnificație statistică între cele două loturi în ceea ce privește decesele. În schimb, comparând răspunsul tumoral la tratament la 36 luni, s-a constatat cu evoluție mult mai bună la pacienții din clinica A, existând *semnificație statistică între cele două loturi la pacienții cu răspuns tumoral parțial* (recidivă/persistență tumorală).

Analizând curba de supraviețuire pe cele două loturi, s-a remarcat o evoluție mai gravă la pacienții din clinica B, dar această situație putând fi influențată și de faptul că, pacienții din această clinică s-au prezentat cu un stadiu mai avansat de boală, ceea ce a condus și la rezultate mai puțin favorabile.

În România, în majoritatea cazurilor, diagnosticul unei patologii neoplazice se stabilește în stadiu avansat de boală, fiind asociat cu o calitate a vieții mai scăzută. Acest lucru se poate explica printr-o adresabilitate mai redusă la sistemul medical, în special a pacienților din mediul rural, din cauza accesului dificil la serviciile medicale sau a limitărilor financiare. Teamă de cancer, de efectele tratamentului, precum și capacitatea redusă de a înțelege boala pot fi, de asemenea, motivul pentru care mulți pacienți simptomatici nu se prezintă la medic decât în fază avansată a afecțiunii. Pe lângă acești factori ce țin de nivelul de educație, de cultură și de statusul psiho-emoțional al pacienților, în stabilirea diagnosticului tardiv al cancerului rinofaringian pot fi implicați și factori medicali. Absența în anumite zone a posibilităților moderne de diagnostic și limitarea accesului la serviciile medicale, incapacitatea unor medici de a recunoaște simptomele precoce ale acestei afecțiuni, pot conduce la precizarea unui diagnostic tardiv.

Este de remarcat faptul că, atât factorii care țin de pacienți, cât și cei medicali, sunt asociați cu statusul socio-economic. Astfel că, unui pacient cu status socio-economic scăzut, diagnosticul se stabilește mai târziu în comparație cu un pacient cu o situație socio-economică mai bună. Acest lucru am observat și în studiul nostru, căci majoritatea pacienților (72.41%) provin din mediul urban. De asemenea, procentul pacienților din mediul rural prezentați în clinica B este cu 20 % mai mare decât al celor din clinica A, fiind într-un stadiu mai avansat de boală comparativ cu cei din clinica A. Această situație poate fi influențată și de faptul că, tehnica modernă de radioterapie (IMRT-VMAT) utilizată în clinica A a fost relativ recent introdusă în practica medicală din România (septembrie 2012), iar sistemul de asigurări de sănătate nu compensează costurile necesare unui astfel de tratament. Beneficiile binecunoscute ale IMRT în ceea ce privește rezultatele, dar și efectele secundare mai reduse comparativ cu radioterapia convențională, au determinat pacienții din mediul urban cu un status socio-economic crescut (aproximativ 80% din pacienții din clinica A) să aleagă această metodă de tratament. Evitarea întreruperii tratamentului reprezintă unul din obiectivele tratamentului

oncologic pentru obținerea unui prognostic favorabil, deziderat realizat prin utilizarea tehnicii IMRT-VMAT care asigură o distribuție uniformă și corespunzătoare volumului țintă, cu protecția țesuturilor de risc și a celor sănătoase, conducând, astfel, la o calitate a vieții superioară.

Cancerul rinofaringian este o afecțiune malignă rară și distinctă comparativ cu celelalte neoplazii ale capului și gâtului. Aceste aspecte au condus la introducerea în studiu a unui număr relativ mic de pacienți, ceea ce reprezintă una din limitările studiului. Fiind o metodă terapeutică modernă ale cărei rezultate sunt foarte eficiente din punct de vedere al controlului loco-regional și a efectelor secundare reduse, tehnica IMRT-VMAT a fost introdusă în practica medicală din România relativ recent (septembrie 2012), iar mulți din pacienții care au optat pentru acest tip de terapie, au fost înrolați în studiu în perioada 2013-2014, ceea ce nu ne asigură o perioadă de urmărire suficient de lungă pentru a obține date și mai elocvente în ceea ce privește supraviețuirea.

Deși mortalitatea în cadrul studiului meu este destul de mică pentru o neoplazie (20%), numărul pacienților cu metastaze la diagnostic sau apărute pe parcursul evoluției afecțiunii este relativ crescut (16.1%). În acest sens, s-a administrat chimioterapia atât de inducție (în clinica A), cât și concomitentă (în ambele clinici) și adjuvantă (predominant în clinica B). Abordarea diferită a celor două clinici în ceea ce privește chimioterapia și varietatea de chimioterapice, s-au dovedit a fi o altă limită a studiului doctoral.

Heterogenitatea intratumorală și adaptabilitatea crescută a celulelor canceroase au condus la eșecul terapeutic. Necesitatea unui tratament mai puternic și cu efecte sistemice mai scăzute care să influențeze mecanismele de adaptare și invazie dezvoltate de celulele canceroase, a determinat introducerea în practica curentă a terapiei moleculare țintite. În cadrul studiului meu doctoral, numărul pacienților care au beneficiat de terapia cu anticorpi monoclonali anti-EGFR (Cetuximab), a fost mic, iar rezultatele statistice au fost fără semnificație statistică.

Continuarea studiului doctoral în perioada următoare reprezintă un deziderat în vederea obținerii unor rezultate semnificative ale supraviețuirii, controlului loco-regional și la distanță

sau ale complicațiilor tardive postterapeutice. În general, astfel de studii se încheie în momentul în care toți pacienții incluși în studiu au decedat.

De asemenea, este necesar un studiu prospectiv al pacienților cu carcinom rinofaringian cărora li s-a aplică un protocol uniform al tratamentului multimodal pentru a evalua cu acuratețe rezultatele radioterapiei și ale chimioterapiei sau ale terapiei cu anticorpi monoclonali.

CONCLUZII

1. Cancerul rinofaringian are o frecvență de apariție în creștere. Aceeași tendință se remarcă la toate neoplaziile maligne ale căilor aeriene superioare.
2. Manifestările clinice sunt, uneori, paucisimptomatice, motiv pentru care diagnosticul se face în stadii avansate.
3. Nu există diferențe semnificative statistic între mediul de proveniență al pacienților. Infecția cu virusul Epstein-Barr, fumatul, noxele profesionale și poluarea sunt factorii favorizanți cel mai frecvent incriminați.
4. Tratamentul cancerului de rinofaringe este bine definit și se bazează pe radio-chimioterapie. Tratamentul chirurgical este limitat ca indicație și se adresează relicvatelor tumorale postradioterapie sau unor tumori cu extensie limitată la cazuri atent selecționate.
5. Studiul doctoral a avut scopul de a identifica cei mai importanți și semnificativi factori de prognostic evolutiv pentru individualizarea unui plan terapeutic adecvat.

6. Rezultatele analizei statistice efectuate pe cele două loturi de pacienți tratați în două servicii diferite au relevat faptul că pacienții subponderabili au un hazard de deces de 4.40 de ori mai mare comparativ cu pacienții normoponderali.

7. În mod așteptat, se certifică faptul că pacienții au un prognostic mai prost, cu cât gradul de afectare ganglionară este mai mare la momentul diagnosticului de certitudine.

8. Prezența metastazelor ganglionare sau la distanță este în mod evident asociată cu cel mai grav prognostic, studiul meu doctoral relevând o creștere de 11.18 ori a riscului de hazard determinată de existența metastazelor.

9. Comparând cele două metode de iradiere a pacientului (radioterapia convențională și IMRT-VMAT), se constată o semnificație statistică a răspunsului tumoral complet la finalul radiochimioterapiei, în favoarea IMRT-VMAT.

10. De asemenea, este esențială doza de radiații administrată volumului tumorii primare și ganglionilor cu risc crescut de metastazare sau metastatici. Creșterea cu 1 Gy a dozei de iradiere (per volum iradiat) conduce la o scădere a riscului de deces cu 1.00% în cazul tumorii primare, respectiv 0.53% la ganglionii laterocervicali invadați neoplazic.

11. Efectele adverse locoregionale apărute în timpul tratamentului au fost, de asemenea, evaluate și s-a constatat că riscul de deces este de 11.32 ori mai mare la pacienții cu radiomucita de grad 4 ($p < 0.05$). Explicația rezidă în întârzierea sau chiar oprirea temporară sau definitivă a tratamentului.

12. Un factor de prognostic evolutiv prost a fost și afectarea mucoasei faringiene în timpul tratamentului. Pacienții care au prezentat gradul 3 de xerostomie cu odinodisfagie secundară, au avut un risc de deces de 3-4 ori mai mare decât pacienții la care leziunile mucoasei au fost cuantificate cu gradul 1. Motivul este același – imposibilitatea continuării tratamentului, asocierea infecțiilor locale și, uneori, necesitatea unei gastrostome de alimentație. În aceste condiții, boala neoplazică a evoluat, iar imunodepresia pacienților a favorizat evoluția afecțiunii neoplazice.

13. Chimioterapia de inducție îmbunătățește prognosticul vital – cei care au urmat chimioterapie de inducție au prezentat un hazard de deces de două ori mai mic în comparație cu cei care nu au urmat acest tratament.

14. Ca și concluzie generală, factorii de prognostic evolutiv nefast sunt: stadiul în care este diagnosticată tumora, statusul nutrițional al pacientului, radioterapia convențională, apariția precoce a complicațiilor radioterapiei (radiodermita, radiomucita), care determină întreruperea temporară sau definitivă a tratamentului oncologic.

BIBLIOGRAFIE:

1. Huang PY, Wang CT, Cao KJ, Guo X, Guo L, Mo HY, et al. Pretreatment body mass index as an independent prognostic factor in patients with locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma treated with chemoradiotherapy: findings from a randomised trial. *Eur J Cancer*. 2013; 49:1923–31.
2. Shen LJ, Chen C, Li BF, Gao J, Xia YF. High weight loss during radiation treatment changes the prognosis in under-/normal weight nasopharyngeal carcinoma patients for the worse: a retrospective analysis of 2433 cases. *PLoS One*. 2013; 8:e68660.
3. Han L, Lin S, Pan J, et al. Prognostic factors of 305 nasopharyngeal carcinoma patients treated with intensity-modulated radiotherapy. *Chinese Journal of Cancer*, 2010; 29(2): 153–158.
4. Wang W, Feng M, Fan Z, Li J, Lang J. Clinical Outcomes and Prognostic Factors of 695 Nasopharyngeal Carcinoma Patients Treated with Intensity-Modulated Radiotherapy. *BioMed Research International*, 2014.
5. Kim JW, Cho JH, Keum KC, Kim JH, Kim GE, Lee JY, Kim SK, Lee CG. IMRT with simultaneous integrated boost and concurrent chemotherapy for nasopharyngeal cancer: plan evaluation and treatment outcome. *Jpn J Clin Oncol*. 2012 Dec; 42(12):1152-60.
6. Lin S, Pan J, Han L, Zhang X, Liao X, Lu JJ. Nasopharyngeal carcinoma treated with reduced-volume intensity-modulated radiation therapy: report on the 3-year outcome of a prospective series. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 2009; 75(4): 1071–1078.
7. Lee AWM, Poon YF, Foo W, et al. Retrospective analysis of 5037 patients with nasopharyngeal carcinoma treated during 1976–1985: overall survival and patterns of failure. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 1992; 23(2): 261–270.

8. Chen C, Han F, Zhao C, et al. Long term effects of 934 nasopharyngeal carcinoma patients treated with 2D radiotherapy. *Chinese Journal of Radiation Oncology*, 2008; 17(6): 411–415.
9. Rebouças LM, Callegaro E, Bernardes Gil GO, Gobo Silva ML, Conte Maia MA, Salvajoli JV. Impact of enteral nutrition on acute toxicity and treatment continuity in head and neck cancer patients submitted to intensity-modulated radiotherapy. *Radiol Bras*, 2011; 44(1).
10. Chan AT. Nasopharyngeal carcinoma. *Ann Oncol*. 2010; 21(7): 308-12.
11. Blanchard P, Lee A, Marguet S, Leclercq J, Ng WT, Ma J, Chan AT, Huang PY, Benhamou E, Zhu G, Chua DT, Chen Y, Mai HQ, Kwong DL, Cheah SL, Moon J, Tung Y, Chi KH, Fountzilas G, Zhang L, Hui EP, Lu TX, Bourhis J, Pignon JP; MAC-NPC Collaborative Group. Chemotherapy and radiotherapy in nasopharyngeal carcinoma: an update of the MAC-NPC meta-analysis. *Lancet Oncol*. 2015 Jun; 16(6):645-55.
12. Arends J, Baracos V, Bertz H, Bozzetti F, Calder PC, Deutz NEP, Erickson N, Laviano A, Lisanti MP, Lobo DN, McMillan DC, Muscaritoli M, Ockenga J, Pirlich M, Strasser F, de van der Schueren M, Van Gossum A, Vaupel P, Weimann A. ESPEN expert group recommendations for action against cancer-related malnutrition. *Clin Nutr*. 2017 Oct; 36(5):1187-1196.
13. Heys SD, Schofield AC, Wahle KW. Immunonutrition in clinical practice: what is the current evidence? *Nutr Hosp*. 2004 Nov-Dec; 19(6): 325-32.
14. Talvas J, Garrait G, Goncalves-Mendes N, Rouanet J, Vergnaud-Gauduchon J, Kwiatkowski F, Bachmann P, Bouteloup C, Bienvenu J, Vasson MP. Immunonutrition stimulates immune functions and antioxidant defense capacities of leukocytes in radiochemotherapy-treated head & neck and esophageal cancer patients: A double-blind randomized clinical trial. *Clin Nutr*. 2015 Oct; 34(5):810-7.

LISTĂ LUCRĂRI PUBLICATE:

1. **Sanda Cristina**, Sarafoleanu C. Advantages of VMAT-IMRT technique in nasopharyngeal cancer. Romanian Journal of Rhinology, April-June 2016; 6(22): 101-108. ISSN print : 2069-6523; ISSN online: 2393-3356; ISSN-L: 2069-6523

<http://rjr.ro/files/library/22%20RJR%2006.pdf>

2. **Sanda Cristina**, Radu Irina, Popescu B, Barbu Maria Alexandra, Sarafoleanu C, Nitipir Cornelia. Importance of Nutritional Status in Treatment Response of Patients with Nasopharyngeal Carcinoma. Modern Medicine. 2016; 23 (1) : 33-38.

The Modern Medicine - Medicina Modernă is indexed by EBSCO and INDEX COPERNICUS, CNCS Category B+ journal. CME Credits: 10 (Romanian College of Physicians

<http://www.medicinamoderna.ro/res/pdf/2016/2016-01-034.pdf>