

ROLI I KIMIOTERAPISE NEOADJUVANTE NE TRAJTIMIN E KANCERIT TE NAZOFARINGUT

BESIM BOÇI, DHURATA TARIFA*

Summary

THE ROLE OF NEOADJUVANT CHEMOTHERAPY IN THE TREATMENT OF NASOPHARYNGEAL CANCER.

Aim of the study: evaluation of the response to different forms of chemotherapy in the treatment of nasopharyngeal cancer and of the effectiveness of chemotherapy according to the histological type of the tumor, highlighting the fact that the response to treatment is much more evident when neoadjuvant chemotherapy has been chosen.

Methods: 54 patients, who were previously diagnosed with nasopharyngeal cancer, have been selected. These patients were treated with chemotherapy and radiotherapy in the Department of Oncology. Different types of chemotherapy were used in patients where the histopathological type of tumor was undifferentiated or poorly differentiated epidermoid carcinoma.

The chemotherapeutic drugs used were: Methotrexate, Cisplatin, 5-Fluorouracil and Bleomicine.

During and after the course of the treatment, toxic effects of these drugs were closely monitored.

Results: at the end of the first month of treatment, the result was that from 54 patients who had received chemotherapy, a good response was obtained in 39 patients or 72% of the overall number of which 22 patients or 54% had received neoadjuvant chemotherapy.

Conclusion: the neoadjuvant chemotherapy increases the local, regional and systemic control of the disease especially when used in the treatment of poorly differentiated and undifferentiated forms of nasopharyngeal cancer.

Kanceri i nazofaringut nga ana biologjike ndryshon nga kanceret e tjera të regjionit të kokës dhe të qafës për shkak të sjelljes së tij agresive, shpeshtësisë së rritur të metastazave në gjëndrat limfatike të qafës si dhe sjelljes së tij agresive pavarësisht se mund të jetë në stadin fillestar ose i pazbulueshëm në ekzaminimin klinik.

Pavarësisht trajtimit shumëplanësh të kësaj patologjie mbijetesa e lirë e të sëmurëve mbetet e ulur. Megjithatë dhjetëvjeçarin e fundit futja e kimioterapisë dhe kombinimi i saj me radioterapinë e ka rritur kontrollin lokoregjional dhe atë sistematik e për pasojë edhe mbijetesën e të sëmurëve.

Trajtimi i të sëmurëve me kancer të kokës dhe të qafës përfshin dy lloje trajtimesh: trajtimin lokal që përfaqësohet nga kirurgjia dhe rrezatimi dhe trajtimi sistematik që përfaqësohet nga trajtimi me kimioterapi.

Vetë trajtimi me kimioterapi përfaqësohet nga tri forma:

1. Kimioterapi neoadjuvante që kryhet para trajtimit lokal

2. Kimioterapi konkomitante që kryhet njëherësh me rrezatimin për të dhënë radiosensitivitet të indeve në fushën e rrezatimit duke përmirësuar kontrollin lokoregjional.

* Dërguar në Redaksi më 6 Janar 2005, miratuar për botim më 16 Mars 2005.

Nga Shërbimi i Onkologjisë, QSUT "Nënë Tereza" Tiranë.

Adresa për letërkëmbim: Tarifa Dh.:
Shërbimi i Onkologjisë, QSUT "Nënë Tereza"
Tiranë.

3. Kimioterapi adjuvante që pason trajtimin lokal për të eliminuar mikrometastazat reziduale dhe metastazat në distancë.

Sot dihet se metoda kryesore e trajtimit të kancerit të nazofaringut është radioterapia e kombinuar kjo me format e ndryshme të kimioterapisë (trajtimi me kimioterapi varet nga tipi histologjik i tumorit). Megjithatë ne me të drejte mund të shtrojmë disa pyetje:

a) Cila nga format e kimioterapisë duhet përdorur në të sëmurët me kancer të nazofaringut?

b) Si ndryshon mbijetesa e lirë në varësi të formave të ndryshme të kimioterapisë?

c) Cilat nga tippet histologjike është më e ndjeshme ndaj kimioterapisë?

Në këtë punim do të paraqesim përgjigjen e të sëmurëve me kancer të nazofaringut në varësi të formave të ndryshme të kimioterapisë së përdorur, dhe efektshmërinë e kimioterapisë në varësi të tipit histologjik të tumorit duke u përpjekur të argumentojmë se përgjigjia e sëmundjes është shumë më e mirë në të sëmurët në të cilët është përdorur kimioterapia neoadjuvante.

Materiali dhe metoda

Për të kryer këtë punim janë marrë në studim kartelat e të sëmurëve me kancer të nazofaringut që janë trajtuar në vitet 2000-2002 pranë Shërbimit të Onkologjisë. Të sëmurët janë diagnostikuar në klinikën ORI-së dhe në punktin e Radioterapisë pranë Shërbimit të Onkologjisë. Janë përjashtuar nga studimi të sëmurët të cilët nuk janë trajtuar në mënyrë të rregullt dhe ata atë cilët nuk janë paraqitur për të vazhduar trajtimin. Janë përfshirë në studim 54 të sëmurë me diagnozën Carcinoma nasopharynx të cilët janë trajtuar në Shërbimin e Onkologjisë me kimioterapi dhe kombinim të saj me radioterapi.

Nga 54 të sëmurë, 40 prej tyre ishin të seksit mashkull dhe 14 të seksit femër. Përsa i përket trajtimit 28 nga 54 të sëmurë janë trajtuar me kimioterapi neoadjuvante, 14 me kimioterapi konkomitante dhe 12 me kimioterapi adjuvante.

Të sëmurët që janë trajtuar me kimioterapi dhe kombinim të saj me radioterapi kanë pasur gjëndje të përgjithshme të mirë dhe rezultate normale të ekzaminimeve laboratorike duke përfshirë edhe funksionin e veshkave dhe të mëlçisë.

Medikamentet kimioterapeutike të përdorura kanë qënë antimetabolitët (metotreksati dhe 5-fluorouracili), grupi i metaleve të rënda me bazë platinoli dhe antibiotikët antitumoralë si bleomicina.

Të sëmurët e m... në studim janë trajtuar sipas skemës: cisplatin 75 mg/m² + bleomicinë 30mg/m² dhe 5-fluorouracil 1000mg/m².

Përsa i përket tipit histologjik kimioterapia në të gjitha format e saj është përdorur kryesisht në Carcinomat epidermoidi të padiferencuara ose limfoepiteliomat dhe në ca cinomat epidermoide pak të diferencara.

Gjatë dhe pas trajtimit të sëmurët janë ndjekur për toksicitetin e mjekimit.

Nga efektet toksike të mjekimit vlen të përmendim mukozitin e mukozës së gojës nga 5-fluorouracili. Nuk ka patur dëmtime të funksionit të veshkave nga cisplatina.

Rezultatet

Nga vlerësimi i përgjigjes objektive të sëmundjes pas muajit të parë të përfundimit të trajtimit rezultoi se nga 54 të sëmurë gjithsej të trajtuar me kimioterapi kanë përgjigje të mirë ndaj mjekimit 39 të sëmurë ose 72 % e numrit të përgjithshëm nga të cilët 22 të sëmurë ose 54 % e tyre janë trajtuar me kimioterapi neoadjuvante.

Nga 54 të sëmurë kanë përgjigje të pjesshme ndaj mjekimit 9 të sëmurë ose 16.6, nga të cilët 3 të sëmurë ose 33.3 % e të sëmurëve me përgjigje të pjesshme janë trajtuar me kimioterapi neoadjuvante.

Nga 54 të sëmurë nuk kanë përgjigje ndaj mjekimit , 6 të sëmurë ose 11.1 % nga të cilët 1 i sëmurë ose 15.5% e numrit të të sëmurëve pa përgjigje jane trajtuar me kimioterapi neoadjuvante.

Vlerësimi i përgjigjes është bërë duke u bazuar në ekzaminimin objektiv të të sëmurit dhe ekzaminimet radiologjike kryesisht ECHO e qafës dhe CT-scan, krahasuar këto me të dhënat e ekzaminimeve të kryera para fillimit të trajtimit. Nga rezultatet e studimit duket qartë se të sëmurët me kancer të nazofaringut i përgjigjen më mirë trajtimit me kimioterapi neoadjuvante e cila është më efektive krahasuar me kimioterapi konkomitante dhe adjuvante.

Rezultatet e studimit janë pasqyruar edhe në tabelën e mëposhtme:

Format e kimioterapisë	Përgjigje e mirë	Përgjigje e pjesshme	Pa përgjigje
Neoadjuvante	22	3	1
Konkomitante	10	4	2
Adjuvante	7	2	3
Totali	39	9	6

Diskutim

Përdorimi i kimioterapisë në kancerin e nazofaringut në ditët e sotme është akoma objekt debatesh midis shumë studiuesve. Disa studiues janë të mendimit se kimioterapia neoadjuvante ka avantazhet dhe disavantazhet e veta. Kimioterapia e përdorur para rrezatimit shkakton zvogëlim të madhësisë së tumorit duke e bërë kështu më efektiv rrezatimin. Për të përforcuar këtë teori shumë studiues mendojnë se qendra e tumorit përmban qelizat hipoksike, dhe në këto kushte terapia rrezatuese nuk vepron për shkak të mungesës së oksigjenit. Zvogëlimi i madhësisë së tumorit do të rezultonte në një numër më të vogël të qelizave hipoksike. Avantazhe të tjera mund të përmendim kontrollin e metastazave në distancë; modifikimin e ADN nga medikamentet duke rritur ndjeshmërinë e qelizave tumorale ndaj rrezatimit që do të pasojë kimioterapinë.

Nuk mund të lëmë pa përmendur edhe disa nga disavantazhet e kimioterapisë neoadjuvante si: a) shtyrja e fillimit të terapisë rrezatuese; b) rritja e madhësisë së tumorit në rastet kur qelizat e tij nuk janë të ndjeshme ndaj kimioterapisë.

Nga të dhënat e literaturës dhe nga rezultatet e punimit tonë ne mendojmë se kimioterapia neoadjuvante është shumë efektive në kancerin e

nazofaringut. Natyrisht që përdorimi i saj duhet bërë duke u bazuar në tipin histologjik të tumorit, llojin e medikamenteve kimioterapeutike që do të përdoren, përzgjedhja e skemës së trajtimit dhe gjëndjen fizike të të sëmurit. Në punimin tonë ne kemi përzgjedhur përdorimin e saj në karcinomat epidermoide të padiferencuara ose pak të diferencuara, formula të cilat sipas literaturës klasifikohen si limfoepitelioma të nazofaringut (kjo përforcon edhe mendimin se një tumor sa më pak i diferencuar të jetë aq më i ndjeshëm është nga kimioterapia apo rrezatimi). Në këto forma duket qartë edhe nga emërtimi se mbizotërojnë elementët limfatikë gjë që i bën këto tumore shumë të ndjeshme nga kimioterapia. Nga rezultatet e punimit tonë shihet qartë se grupi ku është përdorur kimioterapia neoadjuvante ka treguar përgjigje mjaft të mirë jo vetëm ndaj kimioterapisë por edhe ndaj rrezatimit. Në pjesën më të madhe të rasteve ka pasur një reduktim të madhësisë së tumorit lokalisht dhe të gjëndrave limfatike të qafës, aq sa mund të themi se në disa të sëmurë në përfundim të trajtimit tumori primar në nazofaring dhe gjëndrat limfatike në ekzaminimin klinik dhe atë radiologjik (CT-scan) nuk dalloheshin më.

Kjo duket qartë edhe në fotografitë e mëposhtme.

Pamje e të sëmurit përpara fillimit të trajtimit



Kimioterapia adjuvante përdoret për të zhdukur metastazat në distancë, dhe qelizat tumorale që mund të kenë mbetur lokalisht. Ne jemi të mendimit se kimioterapia adjuvante ka veprim të kufizuar, veçanërisht lokalisht dhe në metastazat në gjëndrat limfatike të qafës. Sipas shumë studiuesve përthithja e medikamentit në një fushë ku është formuar fibroza (lokalisht dhe në gjëndrat limfatike të qafës që përfshihen brenda portalëve të rrezatimit) për shkak të dëmtimit të indeve nga rrezatimi, përthithja e medikamentit është shumë e

Pamje e të sëmurit në përfundim të trajtimit



ulur. Edhe në këtë punim vihet re përgjigja e të sëmurëve ndaj kësaj forme të kimioterapisë është më e ulur. Nga këto të dhëna ne jemi të mendimit se kjo formë e kimioterapisë duhet përdorur më shpesh në metastazat në distancë.

Kimioterapia konkomitante ka për qëllim të rrisë ndjeshmërinë e indeve ndaj rrezatimit, dhe të pakësojë metastazat në distancë. Përdorimi i kësaj forme do të kërkonte një vlerësim të gjendjes fizike të të sëmurit duke parë në radhë të parë funksionin e veshkave dhe të mëlçisë për shkak të

që mund të shkaktojë përdorimi njëherësh i kimioterapisë dhe radioterapisë.

Përfundime

Kanceri i nazofaringut e merr origjinën nga qelizat epiteliale të nazofaringut dhe në dallim nga tumoret e tjera të kokës dhe të qafës si shkaktarë të tij nuk implikohen përdorimi i duhanit dhe i alkoolit.

Si shkaktarë të mundshëm të tij janë: a) virusi Epstein-Barr (EBV); b) Faktorët gjenetikë; c) faktorët ambjentalë. Diagnostikimi i tij në stadet e hershme shpesh është i vështirë për shkak të

veçorive anatomike të tij dhe shenjave të pakta që jep lokalisht. Në kohën e diagnozës 30-35% e të sëmurëve paraqiten me metastaza limfatike në qafë. Metoda kryesore e trajtimit është radioterapia. Vitet e fundit për të rritur kurorën e lokoregjional dhe atë sistemik dhe për pasojë edhe mbijetesën e të sëmurëve po bëhet trajtimi i kombinuar i kësaj patologjie me kimio erapi. Nga të dhënat e literaturës dhe të punimit tonë mendojmë se kimioterapia neoadjuvante rrit së tepërmi kontrollin lokoregjional të sëmundjes, veçanërisht kur ajo përdoret në format e padiferencuara dhe pak të diferencuara.

BIBLIOGRAFIA

1. Simons MJ, Wee GB, Goh EH et al : Immunogenetic aspects of nasopharyngeal carcinoma: IV. Increased risk in Chinese of nasopharyngeal carcinoma associated with a Chinese-related HLA profile (A2 , Singapore 2). J Natl Cancer Inst 1976; 57: 977-80.
2. Batsakis JG , Solomon AR , Rice DH.: The pathology of head and tumours : Carcinoma of the nasopharynx, Part 11, Head Neck Surg 1981; 3:511-24.
3. Skinner DW, van Hasselt CA, SY Tsao: Nasopharyngeal carcinoma: Modes of Presentation. Ann Otol Rhinol Laryngol 1991; 100: 544-51.
4. Pearson GR, Taylor WF, Mulroney S, Weiland LH, Neel HB.: Clinical immunovirology; Current status. Nasopharyngeal carcinoma: Current concepts. Prasad U, Ablashi DV, Levine PH, Pearson G (eds). Kuala Lumpur, University of Malaya Press, 1983 .
5. Sham JST, Choy D, wei WI.: Nasopharyngeal carcinoma: orderly neck node spread. Int J Radiation Oncology Biol Phys 1990; 19: 929-33.
6. Van den Brekel MWM , Stel HV, Castelijns JA, et al: Cervical lymph node metastases: assessment of radiologic criteria . Radiology 1990; 177: 379-84.
7. Chong VFH, Fan YF, Khoo JBK.: MRI features of cervical nodal necroses in metastatic diseases . Clin Radiol 1996; 51: 103-9.
8. Al-Sarraf M, Pajak TF, Cooper JS, et al: Chemoradiotherapy in patients with locally advanced nasopharyngeal carcinoma. A radiation

therapy oncology group study. J Clin Oncol 1990; 8:1342-51.

9. Adelstein DJ, Saxton JP, Van Kirk MA, et al: Continuous course radiation therapy and concurrent combination chemotherapy for squamous cell head and neck cancer. Am J Clin Oncol 1994; 17: 369-73.

10. Khor TH, Tan BC, Chua EJ, et al: Distant metastases in nasopharyngeal carcinoma. Clin Radiol 1978; 29:27-30.

11. Ho JHC.: An epidemiologic and clinical study of nasopharyngeal carcinoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1978; 4: 183-98.

12. Hu OY, Chang SP, Jame JM, et al: Pharmacokinetic and pharmacodynamic studies with 4'-epidoxorubicin in nasopharyngeal carcinoma patients . Cancer Chemother Pharmacol 1989; 24: 332-7.

13. Choo R, Tannock I.: Chemotherapy for recurrent or metastatic carcinoma of the nasopharynx. A review of the Princess Margaret Hospital experience. Cancer 1991; 68: 2120-4.

14. Boussen H, Cvitkovic E, Wendlig JL, et al: Chemotherapy of metastatic and / or recurrent undifferentiated nasopharyngeal carcinoma with cisplatin, bleomycin and fluorouracil. J Clin Oncol 1991; 9:1675-81.

15. Mahjoubi R, Azli N, Bachouchi M, et al.: Metastatic (MTS) undifferentiated carcinoma of nasopharyngeal type(UNCT) treated with bleomycin, epirubicin and cisplatin. Final raport (abstract). Proc Am Soc Clin Oncol 1992; 11:240.