

Tomasz Skóra, Bogdan Gliński,
Zbigniew Wcisło, Anna Mucha-
Małecka, Agnieszka Chrostowska,
Dominika Wojton, Paweł Hebzda, Ewa
Jakubowicz, Krzysztof Małecki,
Maciej Modrzejewski

Klinika Nowotworów Głowy i Szyi
Centrum Onkologii-Institut
im. Marii Skłodowskiej-
Curie, Oddział w Krakowie
Kierownik: Prof. dr hab. med.
Bogdan Gliński

Address for correspondence/
Adres do korespondencji:
Prof. dr hab. med. Bogdan Gliński
Klinika Nowotworów Głowy i Szyi
Centrum Onkologii-Institut im. Marii
Skłodowskiej- Curie, Oddział
w Krakowie,
ul. Garncarska 11, 31-115 Kraków
tel. (12) 423 10 49
fax: (12) 426 97 50
e-mail: z5glinsk@cyf-kr.edu.pl

Received: 29.04.2011

Accepted: 11.05.2011

Published: 15.06.2011

STATISTIC STATYSTYKA

Word count Liczba słów	1573/1393
Tables Tabele	4
Figures Ryciny	0
References Piśmiennictwo	16

Prognostic factors in patients with disseminated nasopharyngeal carcinoma

Czynniki rokownicze u chorych na uogólnionego raka nosowej części gardła

Original article/Artykuł oryginalny

Summary

Purpose. To identify the prognostic factors for patients with disseminated nasopharyngeal carcinoma (DNC).

Material and methods. The study concerned 80 patients with DNC treated between 1995 - 2007. Forty of them received cisplatin based salvage chemotherapy, other patients were treated with palliative intent.

Results. One-year overall survival rate in the whole group was 31%, and it was 55% for patients treated with a salvage chemotherapy and 7% for receiving palliative care ($p=0,0001$). Both uni- and multivariate analysis demonstrated poor performance WHO/ECOG status and liver metastasis to be statistically significant for unfavorable outcomes. One-year overall survival rates for patients with WHO/ECOG values 0-1, and 2-3 were 50% and 10% respectively ($p=0,0005$). Liver metastasis decreased one-year overall survival from 34% to 10% ($p=0,0009$). There was no significant impact on overall survival of the other studied factors as age, gender, dissemination free interval, number of metastases and prior chemotherapy.

Conclusions. Patients with DNC, free of liver metastasis and having a good performance status present the most favorable outcome. This group of patients may benefit from an aggressive salvage chemotherapy.

Key words: nasopharyngeal cancer, distant metastases, survival, prognosis

Streszczenie

Cel pracy. Celem pracy jest identyfikacja czynników rokowniczych u chorych na uogólnionego raka nosowej części gardła (URNCG).

Materiał i metody. Analizie poddano grupę 80 chorych na URNCG leczonych w latach 1995-2007. U 40 spośród nich zastosowano chemioterapię ratującą opartą o cisplatynę, pozostałych poddano postępowaniu paliatywnemu.

Wyniki. W całej grupie jeden rok przeżyło 25 chorych, tj. 31% materiału, 5 lat przeżył 1 chory. Roczne przeżycie chorych poddanych ratującemu leczeniu systemowemu wyniosło 55% w porównaniu do 7% dla pozostałych ($p=0,0001$). Wyniki analizy jedno- i wieloczechowej materiału wskazały na rokownicze znaczenie stanu sprawności chorych i umiejscowienia przerzutów odległych. Roczne przeżycia pacjentów w stanie sprawności WHO/ECOG 0-1, oraz 2-3 wyniosły odpowiednio 50% i 10% ($p=0,0005$). Rozsiew do wątroby obniżał szansę rocznego przeżycia z 34% do 10% ($p=0,0009$). Nie wykazano rokowniczego znaczenia wieku i płci chorych, czasu wolnego od rozsiewu, liczby przerzutów oraz stosowania w leczeniu pierwotnym chemioterapii.

Wnioski. Najlepsze rokowanie w uogólnionym raku nosowej części gardła stwierdza się u chorych w dobrym stanie sprawności, bez przerzutów do wątroby. W tej grupie pacjentów celowym wydaje się prowadzenie agresywnej chemioterapii ratującej.

Słowa kluczowe: rak nosowej części gardła, przerzuty odległe, przeżycie, rokowanie

INTRODUCTION

Nasopharyngeal carcinoma (NPC) is characterized by aggressive course with frequent formation of distant metastases. According to the published data tumor dissemination is observed in 40-60% of treated patients. In two thirds of these patients progression is observed up to 5 years since the initiation of treatment, while in 5-8% of them dissemination is present at the moment of diagnosis [1,2,3]. Dissemination is most commonly observed in patients with undifferentiated (G3) or nonkeratinizing (G2, previously known as lymphoepithelioma) type of cancer as well as in patients with transitional cell carcinoma [4,5].

Various rather contradictory reports address the role of various patho-clinical features favoring the dissemination of cancer [6,7,8]. Small amount of data consider identification of prognostic factors in patients with advanced nasopharyngeal carcinoma (ANPC) [9,10,11].

AIM OF THIS STUDY

The aim of this study is to present characteristics of our material concerning patients with ANPC and to assess prognostic role of chosen histo-clinical parameters in this group of patients.

MATERIAL AND METHOD

Between 1995 and 2007 total number of 182 patients with ANPC was radically treated in Oncology Center in Cracow. During the follow-up period (to the end of 2010), 80 patients experienced tumor dissemination (distant metastases or distant lymph nodes). This group was included to the study. Patients' characteristics before the initiation of primary oncologic treatment are presented in Table 1.

All patients were irradiated according to megavoltage therapy protocol (total radiation dose per tumor was 66-70 Gy, classically fractionated 2 Gy/single dose). In case of elective radiotherapy of lymph nodes total radiation dose did not exceed 50 Gy.

Induction chemotherapy consisted of 2-3 courses of PF (cisplatin 100 mg/m² + fluorouracil 500-1000 mg/m² in continuous infusion for 72 - 96h) repeated every 3 weeks. Cisplatin (100 mg/m²) was administered on 1, 22 and 43 day of radiation therapy.

Tumor dissemination was revealed between 3 and 94 months (median 11 months) since the end of primary therapy.

Table 2 shows patients' characteristics at the moment of tumor dissemination diagnosis.

Forty of eighty patients were qualified to salvage therapy. In 20 cases BEC protocol was administered (bleomycin, epirubicin and cisplatin), in remaining 16 patients BFC protocol was administered (bleomycin, fluorouracil, cisplatin). In addition, in patients with bone metastases hypofractionated radiotherapy was performed (20 Gy in 5 fractions during 5 days). In two patients with single lung metastasis metastasectomy via thoracotomy

WSTĘP

Rak nosowej części gardła cechuje agresywny przebieg wyrażający się częstym występowaniem przerzutów odległych. Zgodnie z danymi literaturowymi rozsiew procesu nowotworowego obserwuje się u 40-60% leczonych, przy czym u dwóch trzecich ujawnia się on w okresie do 5 lat od rozpoczęcia leczenia, natomiast u 5-8% chorych w momencie ustalenia rozpoznania [1, 2, 3]. Zjawisko to szczególnie dotyczy pacjentów z histopatologicznym typem raka niezróżnicowanego G3, oraz nierogowaciejącego typu G2, dawniej określanych jako rak z nabłonka naczyń chłonnych (*lymphoepithelioma*) oraz rak z komórek przejściowych (*transitional cell carcinoma*) [4, 5].

Rola poszczególnych cech patoklinicznych sprzyjających uogólnieniu procesu nowotworowego jest przedmiotem sprzecznych doniesień [6, 7, 8]. Nieliczne dane dotyczą identyfikacji czynników rokowniczych u chorych na uogólnionego raka nosowej części gardła (URNCG) [9, 10, 11].

CEL PRACY

Celem pracy jest przedstawienie charakterystyki materiału własnego chorych na URNCG oraz określenie prognostycznej roli wybranych parametrów histo-klinicznych w tej grupie.

MATERIAŁ I METODA

W latach 1995 – 2007 w Centrum Onkologii w Krakowie radykalnie leczono 182 chorych z rozpoznaniem RNCG. W okresie obserwacji prowadzonej do końca 2010 roku, u 80 spośród nich ujawniono rozsiew procesu nowotworowego (przerzuty do narządów odległych lub do pozaregionalnych węzłów chłonnych), i ta grupa jest przedmiotem badania. Charakterystykę chorych przed rozpoczęciem pierwotnego leczenia onkologicznego ilustruje tabela 1.

Wszystkich chorych napromieniano w warunkach terapii megawoltowej dawki na guz wynosiły od 66 do 70 Gy, podanych w klasycznej frakcjonacji po 2 Gy. W przypadku radioterapii elektywnej węzłów chłonnych nie przekraczano dawki 50 Gy.

Chemioterapia indukcyjna obejmowała 2 – 3 kursy PF (cisplatyna 100 mg/m² + fluorouracyl 500-1000 mg/m² we wlewie ciągłym przez 72 - 96 godzin) powtarzane co 3 tygodnie, w chemioradioterapii stosowano cisplatynę w dawce 100 mg/m² w 1, 22 i 43 dniu napromieniania.

Rozsiew nowotworu ujawniono w okresie 3 do 94 miesięcy (mediana 11 miesięcy) od zakończenia leczenia pierwotnego.

W tabeli 2 przedstawiono charakterystykę chorych w momencie ujawnienia rozsiewu.

Czterdziestu spośród osiemdziesięciu chorych zakwalifikowano do leczenia ratującego. W 20 przypadkach podano BEC (bleomycyna, epirubicyna, cisplatyna), w pozostałych 16 przypadkach wdrożono reżim BFC (bleomycyna, fluorouracyl, cisplatyna). Dodatkowo u chorych

Tab. 1. Patients' characteristics before primary treatment

Characteristics	Number of patients	%
Age		
50 years or less	44	55
more than 50 years	36	45
Gender		
Male	54	68
Female	26	32
Performance Status (WHO/ECOG)		
0-1	45	56
2	25	32
3	10	12
Stage T		
T1	11	14
T2	38	48
T3	9	11
T4	22	27
Stage N		
N ₀	9	11
N ₁	12	15
N ₂	16	20
N ₃	43	54
Histology		
Squamous cell carcinoma	13	17
Transitional cell carcinoma	21	26
Lymphoepithelial carcinoma	46	57
Primary treatment		
RT	35	44
CH+RT	23	29
CHRT	22	27

RT – radiotherapy alone

CH+RT – induction chemotherapy followed by radiotherapy

CHRT – chemoradiotherapy

Tab. 1. Charakterystyka chorych przed pierwotnym leczeniem

Cecha	Liczba chorych	%
Wiek		
Do 50 lat	44	55
Powyżej 50 lat	36	45
Płeć		
Mężczyźni	54	68
Kobiety	26	32
Stan sprawności według WHO/ECOG		
0-1	45	56
2	25	32
3	10	12
Zaawansowanie (T)		
T1	11	14
T2	38	48
T3	9	11
T4	22	27
Zaawansowanie (N)		
N ₀	9	11
N ₁	12	15
N ₂	16	20
N ₃	43	54
Histologia		
Rak płaskonabłonkowy	13	17
Rak z komórek przejściowych	21	26
Rak niezróżnicowany	46	57
Leczenie pierwotne		
RT	35	44
CH+RT	23	29
CHRT	22	27

RT – samodzielna radioterapia

CH+RT – indukcyjna chemioterapia z następującą radioterapią

CHRT – chemioradioterapia

was performed. In remaining two cases with mediastinal lymph nodes metastases radical radiotherapy was performed (40 Gy in 20 fractions during 4 weeks). In all 4 cases 2 courses of BEC adjuvant chemotherapy were administered. In remaining 40 patients palliative irradiation or symptomatic treatment was performed.

z kostnymi ogniskami przerzutowymi stosowano radioterapię hipofrakcyjną (20 Gy w 5 frakcjach, w czasie 5 dni). U dwóch chorych z pojedynczym przerzutem do płuc wykonano metastazektomię drogą torakotomii, a pozostałych dwóch z przerzutami do węzłów chłonnych śródpiersia radykalnie napromieniono (40 Gy w 20 frakcjach w czasie 4 tygodni). We wszystkich 4 przypadkach podano adiuwantowo 2 serie BEC. U pozostałych 40 chorych przeprowadzono paliatywne napromienianie lub wdrożono postępowanie objawowe.

Tab. 2. Patient's characteristics at time of the diagnosis of dissemination

Characteristics	Number of patients	%
Performance Status (WHO/ECOG)		
0-1	42	53
2-3	38	47
DFT		
6 months and less	35	44
More than 6 months	45	56
Specific metastatic sites		
Lung	19	24
Distant nodes	12	15
Liver	10	12
Brain	9	11
Bone	8	10
Multiple sites	22	28
Number of metastases		
Solitary	11	14
Multiple	69	86
Prior chemotherapy		
Yes	45	56
No	35	44
Salvage therapy		
Yes	40	50
No	40	50

DFT – dissemination free time

Tab. 2. Charakterystyka chorych w momencie ujawnienia rozsiewu

Cecha	Liczba chorych	%
Stan sprawności według WHO/ECOG		
0-1	42	53
2-3	38	47
CWR		
Do 6 m-cy	35	44
Powyżej 6 m-cy	45	56
Umiejscowienie przerzutów		
Płuca	19	24
PWC	12	15
Wątroba	10	12
Mózg	9	11
Kości	8	10
Wielonarządowe	22	28
Liczba przerzutów		
Pojedynczy	11	14
Mnogie	69	86
Pierwotna chemioterapia		
Tak	45	56
Nie	35	44
Leczenie ratujące		
Tak	40	50
Nie	40	50

CWR – czas wolny od rozsiewu

PWC – pozaregionalne węzły chłonne

RESULTS

Primary endpoint was 12-month overall survival measured from the date of dissemination diagnosis to the date of death. We assessed the influence of age, sex, performance status, progression free survival, localization and number of metastases as well as chemotherapy in initial therapy on patients' prognosis. Statistical analysis was performed using uni- and multivariate Cox model [12].

In all 80 patients with ANPC 25 patients survived one year, i.e. 31%. One patient survived more than 5 years. Univariate and multivariate analysis is presented in Tables 3 and 4.

Univariate and multivariate analysis of the presented data concerning patients with ANPC have revealed that localization of distant metastases, performance status and administration of salvage therapy are of prognostic value. The worst prognosis was observed in patients qualified to the symptomatic palliative treatment. In this group only 7% of patients survived 1 year in comparison to 55% of patients on salvage therapy ($p=0.0001$). Among patients with relatively good performance status (WHO/ECOG 0-1) 50% survived 12-months, while in WHO/ECOG 2-3 group - only 10% ($p=0.0005$). The presence of liver metastases decreased 1-year survival from 34% to 10% ($p=0.0009$).

DISCUSSION

The study involved 80 patients with disseminated malignant disease which is similar to the group of 103 patients with ANPC included to the study performed in M.D. Anderson in Texas. The most of patients suffered from undifferentiated cancer and non-keratinizing cancer (84%) among which the majority had massive intumescences of lymph nodes. In the study of Gear et al. the respective percentages were 80% and 70% [5]. Similar data are also shown in the study performed in University Hospital in Sfax in Tunisia that included 105 patients [9].

Twelve-month survival in our study was obtained in approx. every third patient. In literature, the frequency of one-year survival varies between 20 and 52% depending on the group of patients and author [4, 13, 14]. Even long-term survival was described in this group of patients. It is worth mentioning that in the paper published by Fandi et al. from the Institute of Gustav Roussn Villejuif near to Paris. Among 230 patients with ANPC, 20 survived at least 5 years, while in 14 of them median of symptom free survival varied between 82 and 190 months. In all 14 cases complete remission after 2 cycles of salvation chemotherapy was observed [15]. In our material 5-year survival was observed in one patient. It was a 15-years-old boy with undifferentiated cancer in T2N1 stage in whom 8 years after finishing radiotherapy a single lung metastasis was diagnosed and resected via lobectomy. Next two cycles of BEC chemotherapy was administered. The patient is under regular follow-up and at the moment overall survival counted from the date of primary treatment is 29 years.

WYNIKI

Za kryterium oceny wyników leczenia (*end point*) przyjęliśmy 12-miesięczne przeżycie całkowite liczone od daty stwierdzenia rozsiewu, do daty zgonu chorego. Oceniliśmy wpływ na rokowanie następujących parametrów: wiek, płeć i stan sprawności chorych, czas wolny od rozsiewu, umiejscowienie i liczbę przerzutów oraz udział chemioterapii w leczeniu pierwotnym. Analizę jedno- i wieloczynnikową przeprowadzono w oparciu o model Coxa [12].

W całej grupie 80 chorych z URNSG 1 rok przeżyło 25 chorych, tj. 31% materiału, 5 lat przeżył 1 chory. Wyniki analizy jedno- i wieloczynnikowej ilustrują Tab. 3 i 4.

Wyniki analizy jedno- i wieloczechowej materiału własnego chorych na URNSG wskazały na rokownicze znaczenie umiejscowienia przerzutów odległych, stanu sprawności chorych oraz faktu przeprowadzenia leczenia ratującego. Najgorzej rokowali pacjenci zakwalifikowani do postępowania objawowego, rok przeżyło zaledwie 7% w porównaniu do 55% poddanych terapii ratującej ($p=0,0001$). Odsetki 12-miesięcznych przeżyć chorych w stanie sprawności WHO/ECOG 0-1, oraz 2-3 wyniosły odpowiednio 50% i 10% ($p=0,0005$) Rozsiew do wątroby obniżał szansę rocznego przeżycia z 34% do 10% (0,0009).

DYSKUSJA

Skład morfologiczno-kliniczny naszego materiału obejmującego 80 chorych u których doszło do rozsiewu procesu nowotworowego odpowiada charakterystynom grupy 103 pacjentów na URNSG opisanej przez autorów z M.D. Anderson w Teksasie. Przeważają przypadki raka niezróżnicowanego oraz nierogowaciejącego (84%), większość (74%) stanowią chorzy z masywnym zajęciem węzłów chłonnych. W materiale Geara i wsp. odsetki te wyniosły odpowiednio 80% i 70% [5]. Zbliżone dane są przedmiotem doniesienia pochodzącego ze Szpitala Uniwersyteckiego w Sfax w Tunezji, opartego na materiale 105 pacjentów [9].

Dwunastomiesięczne przeżycie w naszej serii uzyskano u około co trzeciego chorego. Odsetki rocznych przeżyć w populacji URNSG wahają się od 20% do 52% w zależności od serii i autora [4, 13, 14]. Opisywano również przeżycia długoletnie w tej grupie chorych. W tym kontekście warto odnotować obserwacje Fandiego i wsp. z Instytutu Gustawa Roussy w Villejuif pod Paryżem. Spośród 230 chorych na URNSG, dwudziestu przeżyło co najmniej 5 lat, a u czternastu spośród nich mediana przeżycia bez objawów procesu nowotworowego zawierała się w zakresie od 82 do 190 miesięcy. We wszystkich 14 przypadkach obserwowano kompletną remisję po 2 seriach chemioterapii ratującej [15]. W naszym materiale 5 lat przeżył jeden chory. Piętnastoletni chłopiec chory na niezróżnicowanego raka w zaawansowaniu T2N1, u którego w 8 lat od zakończenia radioterapii ujawniono pojedynczy przerzut do płuca, usunięty drogą lobektomii. Następnie podano 2 serie chemioterapii BEC.

Tab. 3. Univariate analysis

Characteristics	1-year survival (%)	p
Age		
50 years and less	22	NS
More than 50 years	30	
Gender		
Male	35	NS
Female	23	
Performance status (WHO/ECOG)		
0-1	50	0,0005
2-3	10	
DFT		
6 months and less	24	NS
More than 6 months	31	
Prior chemotherapy		
Yes	29	NS
No	34	
Number of metastases		
Solitary	45	NS
Multiple	30	
Localization of metastases		
Lung	42	NS
Multiple sites	36	
Brain	33	
Bone	25	
Liver	10	
Others	10	
Localization of metastases		
Liver	10	0,0009
Others	34	
Salvage therapy		
Yes	55	0,0001
No	7	

NS – not significant

Tab. 3. Analiza jednocechowa

Cecha	1 rok przeżyło (%)	p
Wiek		
Do 50 lat	22	SN
Powyżej 50 lat	30	
Płeć		
Mężczyźni	35	SN
Kobiety	23	
Stan sprawności (WHO/ECOG)		
0-1	50	0,0005
2-3	10	
CWR		
Do 6 m-cy	24	SN
Powyżej 6 m-cy	31	
Pierwotna chemioterapia		
Tak	29	SN
Nie	34	
Liczba przerzutów		
Pojedynczy	45	SN
Mnogie	30	
Lokalizacja przerzutów		
Płuco	42	SN
Wielonarządowe	36	
Mózg	33	
Kości	25	
Wątroba	10	
Lokalizacja przerzutów		
Wątroba	10	0,0009
Pozostałe	34	
Leczenie ratujące		
Tak	55	0,0001
Nie	7	

SN – statystycznie nieznamienne

The analysis of treatment results leading to establishment of significant prognostic factors for patients with ANPC may be useful to determine optimal clinical procedures, especially in patients with better prognosis who should be given more aggressive salvation therapy. Because of some epidemiological issues the largest groups of patients with ANPC include patients from Asia. The authors from National Cancer Center in Singapur analyzed a group of 390 patients. They analyzed the influence of age (≤ 45 years vs. >45 years), sex, performance status (0-1 vs. 2-3), the number of metastases (single vs. multiple) and their localization, dissemination-free survival (DFS \leq or >6 months), hemoglobin (\leq or $>12\text{g/dl}$) and albumin levels (\leq or $>40\text{ g/l}$) on overall survival. Mono-variate analysis revealed that male sex, hypoalbuminemia, liver metastases, short DFS and poor performance status are poor prognostic factors. Multi-variate analysis confirmed negative role of the two latter factor [10]. In the paper published by Teo et al. short DFS, liver metastases and anemia served as independent negative prognostic factors [7].

Toh et al. made an interesting attempt to calculate prognostic index (PI) using the data obtained in a group of 292 patients. The authors ascribed an appropriate number of points calculated on the basis of mono- and multi-variate analysis to the three independent prognostic factors (hemoglobin level, performance status according to ECOG and DFS). The cut-off values of were as follows: $\text{Hb} < 12\text{ g/dl}^{-1}$, $\text{ECOG} > 2$, $\text{CWR} \leq 6$ months.

Pacjent pozostaje w stałych badaniach kontrolnych, przeżycie liczone od daty zakończenia leczenia pierwotnego wynosi 29 lat.

Analiza wyników leczenia pozwalająca na określenie istotnych czynników prognostycznych w przebiegu URNCG może okazać się przydatna dla określenia taktyki postępowania, szczególnie w grupie chorych lepiej rokujących, u których celowym wydaje się prowadzenie agresywnego leczenia ratującego. Uwarunkowania epidemiologiczne sprawiają, że najobszerniejsze liczbowo serie dotyczące URNCG pochodzą z ośrodków azjatyckich. Autorzy z Narodowego Centrum Raka w Singapurze poddali ocenie rokowniczej 390 chorych. Określono wpływ na przeżycie całkowite następujących zmiennych: wiek (≤ 45 lat vs. >45 lat), płeć, stan sprawności (0-1 vs. 2-3), liczbę ognisk przerzutowych (pojedyncze vs. mnogie) oraz ich umiejscowienie, czas wolny od rozsiewu CWR (\leq lub >6 miesięcy), poziom hemoglobiny (\leq lub $>12\text{g/dl}^{-1}$) oraz albumin (\leq lub $>40\text{ g/l}^{-1}$). Analiza jednocechowa wskazała na niekorzystną rokowniczo płeć męską, hypoalbuminemię, lokalizację przerzutów w wątrobie, krótki CWR oraz zły stan sprawności. Wyniki analizy wielocephowej potwierdziły negatywną rolę dwóch ostatnich wymienionych czynników [10]. W doniesieniu Teo i wsp., niezależnymi źle rokującymi cechami okazały się krótki CWR, lokalizacja przerzutów w wątrobie oraz anemia [7].

Toh i wsp. podjęli interesującą próbę wyznaczenia współczynnika rokowniczego (WR) opierając się na materiale 292 chorych. Autorzy przypisali każdemu z trzech niezależnych czynników rokowniczych (poziom hemoglobiny, stan sprawności wg. ECOG, CWR) odpowiednią liczbę punktów obliczoną na podstawie wyników analizy jedno- i wielocephowej. Jako wartości odcinające (*cut of value*) przyjęli: $\text{Hb} < 12\text{ g/dl}^{-1}$, $\text{ECOG} > 2$,

Tab. 4. Multivariate analysis (Cox's model)

Characteristics	Relative Risk	p
Salvage therapy		
Yes	1	
No	12,3	0,0000
Performance status (WHO/ECOG)		
0-1	1	
2-3	7,34	0,0000
Site of metastases		
Other than liver	1	
Liver	5,28	0,0001

Tab. 4. Analiza wielocephowa (model Coxa)

Cecha	Ryzyko względne	p
Leczenie ratujące		
Tak	1	
Nie	12,3	0,0000
Stan sprawności (WHO/ECOG)		
0-1	1	
2-3	7,34	0,0000
Lokalizacja przerzutu/przerzutów		
Inna niż wątroba	1	
Wątroba	5,28	0,0001

Total value calculated from three factors is called PI. For PI values of 0-3, 4-8 and more than 9, two-year survival was 51%, 22% and 4% respectively. According to the authors the described system may be of great help to both stratify the risk of patients included to clinical trials and to unbiased comparison of treatment results achieved in various centers [8].

Our results unambiguously confirm prognostic significance of patients' performance status measured using WHO/ECOG scale (World Health Organization /Eastern Cooperative Oncology Group) and the presence of liver metastases. Among patients with ECOG 0-1 12-month survival was observed in 1/2 of patients, while in the group of patients with ECOG 2-3 - 1/10 of patients. Risk of death in the first group was 7-times higher than in the second. In the study of Khanfir et al. respective values were 62% and 7% ($p=0.001$) [9].

Our experience shows that the risk of death in patients with liver metastases was 5-times higher in comparison to patients with metastases in different localizations. One-year survival was observed only in 1/10 of patients with this feature. According to the literature percentage of 12-month survival in this group of patients varies between 10-20% [1,6,9,16].

The most important element influencing prognosis in the presented group of 80 patients with ANPC was administration of salvage chemotherapy. Generally, the procedure is recommended to younger patients, with good performance status and with no liver and/or brain metastases. Hence it is not surprising that the risk of death in this group of patients was more than 12-times lower in comparison to the risk of remaining group of patients treated with symptomatic therapies.

In the analyzed material we did not find any relationship between age and sex of the patients and survival. Our observations are confirmed by other authors [1, 5, 9, 11]. Moreover, short (less than 6 months from finishing primary therapy) DFS did not significantly influence patients survival ($p=0.88$). The views on prognostic value of this parameter are contradictory [5, 7, 8, 9, 16].

The analysis of the presented material revealed that there is no significant influence of administration of chemotherapy in primary treatment on patients' prognosis. Published data on this topic is controversial. According to Khanfir et al. one- and two-year survival of patients with ANPC who was treated primarily with chemotherapy were 30% and 19% respectively in comparison to 63% and 35% in patients who underwent radiotherapy only ($p=0.046$) [9]. Many authors do not confirm prognostic significance of this parameter, including Toh et al. and Ong et al. [8, 10].

CWR ≤ 6 miesięcy. Suma punktowa trzech zmiennych odpowiada WR. Dla wartości WR wynoszących: 0-3, 4-8, oraz powyżej 9, dwuletnie przeżycia całkowite wyniosły odpowiednio 51%, 22% i 4%. W opinii badaczy przedstawiony system może być pomocny zarówno w stratyfikacji pacjentów kwalifikowanych do badań klinicznych jak i do obiektywnego porównywania wyników uzyskiwanych w różnych ośrodkach [8].

Wyniki naszej serii jednoznacznie potwierdzają znaczenie rokownicze stanu sprawności ocenionego wg skali WHO/ECOG (World Health Organization /Eastern Cooperative Oncology Group), oraz obecności ognisk przerzutowych w wątrobie. Spośród chorych w stanie sprawności 0-1, dwanaście miesięcy przeżył co drugi, natomiast przy wartościach 2-3, co dziesiąty chory. Ryzyko zgonu w pierwszej grupie było 7-krotnie wyższe niż w drugiej. W materiale Khanfira i wsp. odpowiednie odsetki wyniosły 62% i 7% ($p=0,001$) [9].

Nasze doświadczenia wskazują, że ryzyko zgonu w przypadku przerzutów do wątroby było ponad pięćkrotnie wyższe w porównaniu z pozostałymi lokalizacjami. Jeden rok przeżył zaledwie co dziesiąty chory obciążony tą cechą. Według danych literaturowych odsetek ten wynosi od 10% -20% [1, 6, 9, 16].

Najistotniejszym elementem decydującym o rokowaniu w naszej serii 80 chorych na URNCG, było przeprowadzenie ratującego leczenia systemowego. Z reguły, do procedury tej kwalifikowano chorych młodszych, w dobrym stanie sprawności oraz bez przerzutów do wątroby i/lub mózgu, nie dziwi więc fakt, że ryzyko zgonu w tej grupie było ponad dwunastokrotnie niższe w porównaniu z ryzykiem pozostałych pacjentów poddanych leczeniu objawowemu.

W analizowanym materiale nie stwierdziliśmy zależności pomiędzy wiekiem i płcią chorych a przeżyciami, co potwierdzają doświadczenia innych autorów [1, 5, 9, 11]. Także krótki, wynoszący poniżej 6 miesięcy od zakończenia leczenia pierwotnego CWR nie rzutował w sposób znamieny na przeżycie chorych ($p=0,88$). Znaczenie prognostyczne tego parametru jest przedmiotem sprzecznych doniesień w piśmiennictwie [5, 7, 8, 9, 16].

Z analizy serii własnej wynika również brak istotnego wpływu stosowania chemioterapii w leczeniu pierwotnym na rokowanie. Dane literaturowe dotyczące tego zagadnienia są kontrowersyjne. Według Khanfira i wsp. odsetki rocznych i dwuletnich przeżyć pacjentów na URNCG u których stosowano pierwotnie element leczenia systemowego wyniosły odpowiednio 30% i 19% w porównaniu do 63% i 35% dla wyłącznie napromienianych ($p=0,046$) [9]. Do autorów, którzy nie potwierdzają rokowniczego znaczenia tego parametru należą między innymi Toh i wsp. oraz Ong i wsp. [8, 10].

CONCLUSIONS

The best prognosis in advanced nasopharyngeal carcinoma was observed in patients with good performance status, without liver metastases. In this group of patients aggressive salvage therapy seems to be an appropriate clinical approach.

WNIOSKI

Najlepsze rokowanie w uogólnionym raku nosowej części gardła stwierdza się u chorych w dobrym stanie sprawności, bez przerzutów do wątroby. W tej grupie pacjentów celowym wydaje się prowadzenie agresywnej chemioterapii ratującej.

References/Piśmiennictwo:

1. **Cheng SH, Yen KL, Jian JJ, et al.** Examining prognostic factors and patterns of failures in nasopharyngeal carcinoma following concomitant radiotherapy and chemotherapy: impact on future clinical trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 50: 717-726.
2. **Su CK, Wang CC.** Prognostic value of chinese race in nasopharyngeal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 54: 752-758.
3. **Wee J, Tan EH, Tai BC, et al.** Phase III randomized trial of radiotherapy vs concurrent chemo-radiotherapy in patients with stage 3 and 4 nasopharyngeal cancer of the endemic variety. *J Clin Oncol* 2004; 22: 488-490.
4. **Foo KF, Tan EH, Leong SS, et al.** Gemcitabine in metastatic nasopharyngeal carcinoma of the undifferentiated type. *Ann Oncol* 2002; 13: 150-156.
5. **Gera FB, Sanguinetti G, Tucker SL, et al.** Carcinoma of the nasopharynx treated by radiotherapy alone: determinants of distant metastasis and survival. *Radiother Oncol* 1997; 43: 53-61.
6. **Grandi C, Boracchi P, Mezazanotte G, et al.** Analysis of prognostic factor and proposal of a new classification for nasopharyngeal cancer. *Head Neck* 2000; 22: 31-40.
7. **Teo P, Yu P, Lee WY, et al.** Significant prognosticators after primary radiotherapy in 903 non disseminated nasopharyngeal carcinoma evaluated by computer tomography. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996; 36: 291-304.
8. **Toh CK, Heng D, Ong YK, et al.** Validation of a new prognostic index score for disseminated nasopharyngeal carcinoma. *Br J Cancer* 2005; 92: 1382-1387.
9. **Khanfir A, Frikha M, Ghorbel A, et al.** Facteurs pronostiques dans le carcinome nasopharyngé métastatique. *Cancer Radiothérapie* 2007; 11: 461-464.
10. **Ong YK, Heng DM, Chung B, et al.** Design of a prognostic index score for metastatic nasopharyngeal carcinoma. *Eur J Cancer* 2003; 39: 1535-41.
11. **Teo PM, Kwan WH, Lee WY, et al.** Prognosticators determining survival subsequent to distant metastases from nasopharyngeal carcinoma. *Cancer* 1996; 77: 2423-2431.
12. **Cox DR.** Regression models and life tables. *J Royal Stat Soc. Series B*, 1972; 34: 187-229.
13. **Lin JC, Jian SS, Hsu CY.** Out patient weekly chemotherapy in patients with nasopharyngeal carcinoma and distant metastases. *Cancer* 1998; 83: 635-640.
14. **Tan EH, Khoo KS, Wee J et al.** Phase II trial of Paclitaxel and Carboplatin in Asian patients with metastatic nasopharyngeal carcinoma. *Ann Oncol* 1999; 10: 235-237.
15. **Fandi A, Bachouchi M, Escwege F, et al.** Long-term disease-free survival in metastatic undifferentiated carcinoma of the nasopharyngeal type. *J Clin Oncol* 2000; 18: 1324-1330.
16. **Ngeow J, Lim WT, Leong SS, et al.** Docetaxel is effective in heavily pretreated patients with disseminated nasopharyngeal carcinoma. *Ann Oncol* 2011; 3: 718-722.