

Rak glave in vratu: indukcijska kemoterapija da ali NE?

Head and neck cancer: induction chemotherapy yes or NO?

doc. dr. Cvetka Grašič, dr. med.

Sektor internistične onkologije, Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška 2, 1000 Ljubljana
Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, Ljubljana

Izveček. Pri več kot polovici bolnikov s ploščatoceličnim rakom glave in vratu je bolezen ob postavitvi diagnoze v lokoregionalno napredovalem stadiju (stadij III–IVB). Zdravljenje je multimodalno. Poleg dveh temeljnih modalitet (kirurgije in radioterapije) se vključuje tudi sistemska kemoterapija. Metaanaliza randomiziranih kliničnih raziskav je pokazala dobrobit izboljšanja preživetja in lokoregionalne kontrole bolezni le pri konkomitatni kemoterapiji (sočasno z obsevanjem), ne pa tudi v primeru indukcijske kemoterapije (pred (kemo)radioterapijo) ali adjuvantne kemoterapije (po radioterapiji). Kljub sprva zelo obetavnim rezultatom raziskav je dokazana korist indukcijske kemoterapije pred lokoregionalnim zdravljenjem le pri ohranitvenem zdravljenju (ohranitev larinksa pri operabilnem raku larinksa in hipofarinksa). Gre za dobrobit v smislu podaljšanja časa brez laringektomije, medtem ko na preživetje nima vpliva. Indukcijska kemoterapija sicer je možna izbira tudi pri raku nosnega žrela stadija III–IV, ki je v nasprotju z drugimi raki glave in vratu zelo kemosenzibilna bolezen.

Ključne besede: rak glave in vratu, kirurgija, radioterapija, indukcijska kemoterapija, kemoradioterapija

Abstract. More than a half of patients with squamous cell cancer of head and neck presents with locoregionally advanced disease (stage III-IVB). Treatment is multimodal. In addition to two basic components of therapy (surgery and radiotherapy) there is a role of systemic treatment. Meta-analysis of the randomized clinical trials showed an improvement of survival and locoregional control only in case of chemotherapy applied concomitantly with radiotherapy, but not of induction or adjuvant chemotherapy. Despite initially very promising research results, the benefit of induction chemotherapy has been demonstrated before locoregional treatment only in the case of organ-preserving treatment (preservation of the larynx in operable laryngeal and hypopharyngeal cancer). Induction chemotherapy is also a possible choice for stage III-IV nasopharyngeal cancer, which, unlike other head and neck cancers, is a highly chemosensitive disease.

Keywords: head and neck cancer, surgery, radiotherapy, induction chemotherapy, chemoradiotherapy

Ploščatocelični rak glave in vratu predstavlja 3,4 % vseh novoodkritih rakov v Sloveniji. Več kot polovica bolnikov ima ob diagnozi lokoregionalno napredovale bolezen (stadij III, IV A/B). Zdravljenje lokoregionalno napredovale bolezni je multimodalno, o njem pa odločajo na multidisciplinarnem konziliju. Zdravljenje naj bi izvajali centri, ki imajo dovolj izkušenj z zdravljenjem takih bolnikov. Taka obravnava prispeva k daljšemu preživetju teh bolnikov.

Če ima bolnik resektabilno bolezen, je metoda izbora operativno zdravljenje, ki ji sledi pooperativna (kemo)radioterapija. Edina izjema pri operabilni bolezni je zdravljenje z namenom ohranitve organa (larinksa) pri rakah larinksa in hipofarinksa. V tem primeru je bolnik zdravljen z indukcijsko kemoterapijo, nato sledi radioterapija oziroma konkomitantna kemoradioterapija.

V primeru neresektabilne bolezni je metoda izbora konkomitantna (sočasna) kemoradioterapija. Glede na rezultate vseh dosedanjih metaanaliz je najučinkovitejši partner ob radioterapiji kemoterapevtik cisplatin, podobno kot pri ploščatoceličnih rakah drugih lokalizacij. Konkomitantna kemoradioterapija v primerjavi zgolj z radioterapijo jasno izboljša izid zdravljenja (celotno preživetje, preživetje brez ponovitve, lokoregionalno kontrolo bolezni).

Ker izid zdravljenja s konkomitantno kemoradioterapijo (predvsem pri neresektibilni bolezni) ni optimalen, že več desetletij potekajo raziskave s tako imenovano indukcijsko kemoterapijo (IKT), ki je umeščena pred lokoregionalno terapijo. S temi raziskavami so našli najoptimalnejšo shemo za IKT, ki vključuje citostatike docetaksel, cisplatin in 5-fluorouracil (shema TPF; obstajata dve priporočeni shemi glede na raziskavi TAX 323 in TAX 324). V obeh navedenih raziskavah je bilo podaljšano celotno preživetje v roki z IKT po shemi TPF glede na shemo cisplatin in 5-fluorouracil (shema PF). Izkazalo se je tudi, da ima kemoterapija po shemi TPF večji delež objektivnih odgovorov, manj neželenih učinkov in bolnikom omogoča boljše kakovost življenja. Tudi metaanaliza petih raziskav, narejena pred desetletjem in pol, z vključenimi okoli 1700 bolniki je pokazala izboljšano celotno preživetje in preživetje brez progressa bolezni ter zmanjšanje tveganja za lokoregionalno ponovitev pri uporabi IKT s TPF proti TP. Žal so bile raziskave zasnovane zelo raznoliko in z različnimi populacijami bolnikov (z operabilno in/ali neoperabilno boleznijo), zaradi česar niso ponudile jasnega odgovora, ali je IKT po shemi TPF bolj učinkovita glede na standardno zdravljenje s kemoradioterapijo s cisplatinom (saj so nekatere raziskave imele po IKT samo radioterapijo). Poleg tega tudi spremljanje bolnikov po zaključenem zdravljenju ni bilo primerljivo, predvsem so manjkali podatki pri neuspešnem zdravljenju. Zato so bile kmalu zasnovane nove raziskave z IKT po shemi TPF, ki jim je sledilo zdravljenje s kemoradioterapijo. Le dve od petih študij sta imeli trenutno standardno shemo kemoradioterapije (s konkomitantnim cisplatinom), preostale so imele druge sheme (cisplatin+ 5-fluorouracil/ 5FU+docetaksel + hidrokisiurea /cetuximab /karboplatin ali docetaksel). Dve študiji sta bili predčasno končani zaradi slabega vključevanja, saj so bolniki po IKT težko izpeljali celotno kemoradioterapijo (zaradi poslabšanja ledvične funkcije, okužb, hujšanja in zmanjšanja zmogljivosti). Le italijanska raziskava je pokazala izboljšano celotno preživetje in preživetje brez progressa bolezni, v raziskavi GORTEC 2007-02 so imeli bolniki v roki z IKT daljše preživetje brez oddaljene ponovitve bolezni. Štiri raziskave niso imele podaljšanega obdobja brez progressa bolezni ali celotnega preživetja v roki z IKT pred kemoradioterapijo. Te raziskave so dokončno ovrgle dobrobit IKT pred CRT v primerjavi s samo CRT. Strokovni članki na temo IKT in smernice ESMO/EHNS/ESTRO (European Society for Medical Oncology/ European Head and Neck Society/European Society for Radiotherapy & Oncology) iz leta 2020 kot edino nedvoumno indikacijo za IKT navajajo zdravljenje resektibilne bolezni z namenom ohranitve organa larinksa. Raziskave z IKT pri tej indikaciji sicer niso pokazale podaljšanega celotnega preživetja, vendar pa je podaljšano preživetje brez laringektomije. Tudi tu še ni povsem jasno, ali je po IKT optimalnejša shema kemoradioterapija ali zgolj radioterapija.

Pri karcinomu nazofarinksa, ki se tako po etiologiji kot po prognozi bistveno razlikuje od drugih ploščatoceličnih rakov glave in vratu, pa IKT ima svoje mesto pri kliničnem stadiju III in IV. Če je indikacija za IKT, se izvede pred definitivnim lokoregionalnim zdravljenjem (kemoradioterapijo s cisplatinom).

Literatura

1. Lacas B, Carmel A, Landais C, et al; MACH-NC Collaborative Group. Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): An update on 107 randomized trials and 19,805 patients, on behalf of MACH-NC Group. *Radiother Oncol* 2021; 156:281–293.
2. Vermorken JB, Remenar E, van Herpen Cet al; EORTC 24971/TAX 323 Study Group. Cisplatin, fluorouracil, and docetaxel in unresectable head and neck cancer. *N Engl J Med* 2007; 357(17):1695–704.
3. Posner MR, Hershock DM, Blajman CR, et al; TAX 324 Study Group. Cisplatin and fluorouracil alone or with docetaxel in head and neck cancer. *N Engl J Med* 2007; 357(17):1705–15.
4. Blanchard P, Bourhis J, Lacas B, et al; Meta-Analysis of Chemotherapy in Head and Neck Cancer, Induction Project, Collaborative Group. Taxane-cisplatin-fluorouracil as induction chemotherapy in locally advanced head and neck cancers: an individual patient data meta-analysis of the meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer group. *J Clin Oncol* 2013; 31(23):2854–60.
5. Winkvist E, Agbassi C, Meyers BM, et al; Head and Neck Disease Site Group. Systemic therapy in the curative treatment of head and neck squamous cell cancer: a systematic review. *J Otolaryngol Head Neck Surg* 2017; 46(1):29.

6. Ghi MG, Paccagnella A, Ferrari D, et al; GSTTC (Gruppo di Studio Tumori della Testa e del Collo) Italian Study Group. Induction TPF followed by concomitant treatment versus concomitant treatment alone in locally advanced head and neck cancer. A phase II-III trial. *Ann Oncol* 2017; 28(9):2206–2212.
7. Machiels JP, René Leemans C, et al; Squamous cell carcinoma of the oral cavity, larynx, oropharynx and hypopharynx: EHNS-ESMO-ESTRO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2020; (11):1462–1475.
8. Yang Q, Cao SM, Guo L, et al. Induction chemotherapy followed by concurrent chemoradiotherapy versus concurrent chemoradiotherapy alone in locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma: long-term results of a phase III multicentre randomised controlled trial. *Eur J Cancer* 2019; 119:87–96.
9. Bossi P, Chan AT, Licitra L, et al; Nasopharyngeal carcinoma: ESMO-EURACAN Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up[†]. *Ann Oncol* 2021; 32(4):452–465.