

Rak glave in vratu: indukcijska kemoterapija DA ali ne?

Head and neck cancer: induction chemotherapy YES or no?

prof. dr. Primož Strojjan, dr. med.

Sektor radioterapije, Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana (pstrojan@onko-i.si)
Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, Ljubljana

Izveček. Pri lokalno in/ali regionalno napredovalem ploščatoceličnem karcinomu glave in vratu je najbolj učinkovita indukcijska kemoterapija (iKT), ki vključuje citostatike docetaxel, platino in 5-fluorouracil (kombinacija TCF). V smernicah NCCN različice 3.2021 je kot terapevtska možnost navedena pri vseh lokalizacijah tega raka (raven dokazov: tumorji nazofarinksa 2A, etmoidnega sinusa 2B, preostali 3). Metaanaliza MATCH-HN je ob izključitvi »spornih« raziskav ugotovila izboljšanje preživetje brez dogodka ($p = 0,02$) in trend izboljšanja celokupnega preživetja ($p = 0,08$), kadar sočasni kemoradioterapiji dodamo TCF iKT. Dobrobit iKT je omejena na bolnike v dobrem stanju zmogljivosti in s: (1) povišanim tveganjem za sistemske mikrozasevke (cT4B, cN2C, cN3); (2) grozečo obstrukcijo dihalnih poti in/ali motnjami požiranja (3); kadar je tumor v neposredni bližini pomembne strukture in ga je pred načrtovanjem obsevanja treba zmanjšati, da se izognemo radiacijski okvari; (3) ko takojšnji začetek RT ni možen; (4) kadar je pred odločitvijo o vrsti lokalnega zdravljenja treba preveriti radioobčutljivost tumorja (organ ohranjajoči terapevtski protokoli).

Glavne besede: tumorji glave in vratu, ploščatocelični karcinom, indukcijska kemoterapija, sočasna kemoradioterapija, preživetje

Abstract. In locally and/or regionally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck, the most effective induction chemotherapy (iCT) is a combination TCF (docetaxel, platinum, and 5-fluorouracil). In the NCCN guidelines version 3.2021, it is listed as a therapeutic option in all localizations of this cancer (level of evidence: tumors of the nasopharynx 2A, ethmoid sinus 2B, others 3). Excluding "controversial" studies, the MATCH-HN meta-analysis found an improvement in event-free survival ($p=0.02$) and a trend of improvement in overall survival ($p=0.08$) when TCF iCT was added to concomitant chemoradiotherapy. The benefit of iCT is limited to patients with good performance status and: (1) increased risk for systemic micrometastases (cT4B, cN2C, cN3); (2) threatened airway obstruction and/or swallowing disorders (3); when the tumor is growing near an important structure and must be reduced in size before planning irradiation to avoid radiation damage; (3) when immediate initiation of RT is not possible; (4) when the prediction of tumor radio-sensitivity is necessary before deciding on the type of local treatment (organ-preserving therapeutic protocols).

Keywords: cancers of the head and neck; squamous cell carcinoma; induction chemotherapy; concurrent chemoradiotherapy; survival.

Pri zdravljenju ploščatoceličnega karcinoma glave in vratu (pKGV) so se skozi desetletja uveljavili različni terapevtski koncepti, vendar se nobeden od njih ne uporablja univerzalno pri vseh (pod)skupinah bolnikov oziroma tumorjev. To velja tudi za indukcijsko kemoterapijo (iKT). Kot najbolj učinkovita velja kombinacija docetaksela, platine in 5-fluorouracila (TCF) (1). V kategoriji sočasne kemoradioterapije (sKRT) je metaanaliza MATC-HN za najučinkovitejšo prepoznala kombinacijo radioterapije (RT) in preparatov platine, med različnimi radioterapevtskimi režimi pa se je v metaanalizi MARCH kot najbolj učinkovito izkazalo hiperfrakcionirano obsevanje (2, 3).

Ker iKT sama po sebi nima tako imenovanega kurativnega potenciala, ji vedno sledi eno od lokalnih zdravljenj, običajno sKRT. Seveda je tako intenzivno zdravljenje primerno le za bolnike z lokalno in/ali regionalno napredovalimi tumorji, ki v skupini RGV pomenijo kar dve tretjini vseh primerov.

Tumorji ustne votline, oro- in hipofarinska, grla, nosne in obnosnih votlin. V smernicah NCCN različice 3.2021 se iKT pojavlja kot terapevtska možnost pri prav vseh možnih lokalizacijah pKGV. Njeno uporabo upravičuje raven dokazov 3 (tumorji etmoidnega sinusa: raven dokazov 2B), kar pa je manj, kot velja za sKRT. Metaanaliza MATC-HN je namreč kot najučinkovitejšo kombinacijo RT in kemoterapije (KT) prepoznala prav sKRT, ki izboljša celokupno preživetje, preživetje brez dogodkov, zmanjšuje število smrti zaradi raka in število lokoregionalnih dogodkov. Nasprotno pa iKT učinkovito zmanjša samo pogostnost pojavljanja sistemskih zasevkov (razmerje obetov [RO] 0,76, $p = 0,0002$) (2).

Pri interpretaciji rezultatov metaanalize MATCH-HN je treba upoštevati, da je bila iKT s kombinacijo TCF preučevana le v omejenem številu novejših raziskav. Te so učinkovitost iKT, ki ji je sledila sKRT, primerjale s sKRT/imunoradioterapijo, ki pa se je v nekaterih pomembnih raziskavah med eksperimentalno in kontrolno roko razlikovala. Te raziskave v metaanalizo niso bile vključene. V nekaterih raziskavah tudi niso uporabljali dejavnikov, ki stimulirajo granulocite, kar je v roki z iKT pomembno povečalo število zgodnjih smrti. Ob izključitvi teh »spornih« raziskav je bilo ugotovljeno, da dodatek iKT s TCF statistično pomembno izboljša preživetje brez dogodka (RO 0,77, $p = 0,02$), pokazal pa se je tudi trend izboljšanja celokupnega preživetja (RO 0,83, $p = 0,08$) (2).

Če upoštevamo ugotovitev metaanalize, da je bil učinek iKT (ki ji je sledila sKRT) odvisen od splošnega stanja zmogljivosti bolnikov (in ne od starosti kot na primer pri sKRT), lahko zaključimo, da je kombinacija iKT in sKRT primerna samo za bolnike v dobrem splošnem stanju. To je brez dvoma prvi pogoj za razmislek o vključitvi iKT v zdravljenje. Drugi pogoj je dobrobit, ki jo lahko pričakujemo od dodatka iKT k standardni sKRT.

- Ta je nedvomna pri bolnikih s povečanim tveganjem za sistemske mikrozasevke, prisotne, vendar neodkrite ob postavitvi diagnoze. V to skupino spadajo bolniki z obsežnimi, običajno neoperabilnimi primarnimi tumorji (cT4B) in/ali bilateralnimi oziroma velikimi zasevki na vratu (cN2C, cN3).
- Od iKT lahko upravičeno pričakujemo hitro in učinkovito zmanjšanje tumorske mase pri okoli 70 % bolnikov. Zato je iKT indicirana tudi:
 - pri bolnikih z grozečo obstrukcijo dihalnih poti in/ali motnjami požiranja; hitro zmanjšanje tumorja lahko odpravi potrebo po izdelavi traheostome ali gastrostome oziroma ugodno vpliva na moteče simptome, kot so bolečina, trizmus ali disfagija, in izboljša bolnikovo prehransko stanje pred sledečo sKRT;
 - kadar je pred načrtovano RT treba zmanjšati vidni volumen tumorja (ang. Gross Tumor Volume); ta indikacija je na mestu, kadar je GTV v neposredni bližini pomembne strukture (na primer očesa, vidnega živca, optične hiazme, možganskega debla); zmanjšanje GTV z iKT povečuje verjetnost, da bodo v visokodozni RT-volumen vključene vse tumorske celice, hkrati pa omogoča znižanje doze na periferna območja izhodiščnega GTV, kar zmanjšuje tveganje za nastanek radiacijske okvare sosednjih zdravih tkiv.
- Manj zelena, čeprav tudi legitimna indikacija za iKT so stanja, ko takojšnji začetek RT ni možen bodisi zaradi neustreznih obsevalnih zmogljivosti bodisi zaradi drugih razlogov (socialnih ali zdravstvenih, kot je popravilo zob).

Tumorji nazofarinksa. V smernicah NCCN različice 3.2021 je iKT, ki ji sledi sKRT (raven dokazov 2A), ena od treh terapevtskih možnosti (skupaj s sKRT z adjuvantno KT ali brez nje; raven dokazov 2A oziroma 2B) pri zdravljenju tumorjev stadijev III in IVA ($T0_{EBV+}$ -1/N1-3 in T2-4/N0-3). Priporočeni kombinaciji citostatikov sta cisplatin in gemcitabin (raven dokazov 1) oziroma TPF (tumorji EBV+: raven dokazov 1, EBV-negativni tumorji: raven dokazov 2A). Seveda tudi pri tumorjih nazofarinksa velja, da je pri izbiri vrste iKT temeljno vodilo bolnikovo stanje zmogljivosti in pridružene bolezni. Primerljiva priporočila najdemo tudi v nedavno objavljenih smernicah ESMO-EUROCAN (4).

Agresivno sistemsko zdravljenje je v napredovanih stadijih raka nazofarinksa ključnega pomena. Nagnjenost k sistemskemu zasevanju je ena osnovnih značilnosti tega raka in tudi glavni razlog za neuspeh zdravljenja in smrt bolnikov. Pri adjuvantni KT, ki sledi po koncu sKRT, prejme celotno načrtovano zdravljenje le okoli 60 % bolnikov, znižanje doze kemoterapevtikov pa je potrebno pri polovici bolnikov. Nasprotno pa iKT omogoča ustrezno intenzivnost sistemskega zdravljenja v fazi iKT (delež bolnikov, ki prejmejo 3 kroge iKT [cisplatin,

gemcitabin], je > 95 %) in v fazi sKRT (vsaj 2 kroga cisplatina [100 mg/m²/21 dni] prejme > 90 % bolnikov). Na voljo so tudi dokazi, da zamenjava adjuvantne KT z iKT pomembno izboljša preživetje brez napredovanja bolezni, mejno vpliva na celokupno preživetje in nima negativnega učinka na kasno toksičnost (4).

Organ ohranjajoče zdravljenje. Laringektomija pomeni za bolnike pomembno fizično in socialno stigmo. Nekirurško zdravljenje lokalno napredovalega raka grla ali hipofarinksa, kjer je odstranitev celega grla edino možno kirurško zdravljenje, zagotavlja primerljive rezultate preživetja kot kirurgija in omogoča ohranitev grla v skoraj 60 % primerov. Rezultati raziskave RTOG 91-11 dokazujejo, da imajo bolniki, zdravljeni s sKRT s cisplatinom, največ možnosti za ohranitev grla; celokupno preživetje je primerljivo kot po zdravljenju z iKT, ki ji sledi RT, ali samo z RT. Ker pa vsi ploščatocelični karcinomi niso enako občutljivi na kemoterapevtike in ionizirajoče sevanje, je zmožnost prepoznati bolnike s kemo- in radiorezistentnimi tumorji, ki jih je treba zdraviti kirurško, ključnega pomena. Seleksijski potencial iKT oziroma pomen odgovora tumorja na iKT (biološki test) za napoved učinkovitosti sKRT (zdravljenje) in za celokupno preživetje je prepričljivo potrdila nedavna metaanaliza (5).

Podobno vlogo biooznačevalca občutljivosti tumorskih celic na RT in kemoterapevtike bi iKT lahko imela tudi v zdravljenju karcinoma orofarinksa, povezanim s človeškim virusom papiloma. Dober odgovor tumorja na iKT naj bi dovoljeval znižanje intenzivnosti sKRT (doze RT in KT) ter posledično zmanjšal pogostnost in resnost kasnih posledic zdravljenja, predvsem kserostomije in disfagije (6).

Zaključek. iKT, ki ji sledi sKRT, je pomembna terapevtska možnost pri bolnikih z lokalno in/ali regionalno napredovalim pKGV ter zanesljiv biooznačevalec za prepoznavo bolnikov z radio- in kemoobčutljivimi tumorji, ki so kandidati za zdravljenje z ohranitvijo organa. Predpogoj za varno in učinkovito vključevanje iKT v terapevtske protokole je obravnava bolnikov v okviru izkušenega multidisciplinarnega tima, kar vključuje preudarno in dosledno selekcijo bolnikov, primernih za tako zdravljenje.

Literatura

1. Blanchard P, Bourhis J, Lacas B, et al. 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;31:2854–60.
2. 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;156:281–93.
3. Lacas B, Bourhis J, Overgaard J, et al. Role of radiotherapy fractionation in head and neck cancers (MARCH): an updated meta-analysis. *Lancet Oncol* 2017;18:1221–37.
4. Bossi P, Chan AT, Licitra L, Trama A, Orlandi E, Hui EP, et al; ESMO Guidelines Committee. Nasopharyngeal carcinoma: ESMO-EURACAN Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2021;32:452–65.
5. Kiong KL, de Souza NN, Sultana R, Iyer NG. Meta-analysis of induction chemotherapy as a selection marker for chemoradiation in the head and neck. *Laryngoscope* 2018;128:1594–1601.
6. Patel RR, Ludmir EB, Augustyn A, et al. De-intensification of therapy in human papillomavirus associated oropharyngeal cancer: A systematic review of prospective trials. *Oral Oncol* 2020;103:104608.