

## Oligometastatski rak glave in vratu

### Oligometastatic head and neck cancer

**Marko Kokalj, dr. med.**

Sektor radioterapije, Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana

**Izveček.** Oligometastatski rak glave in vratu je opredeljen kot metastatska bolezen z največ petimi zasevki bodisi ob postavitvi diagnoze bodisi ob ponovitvi bolezni po uspešnem zdravljenju primarne bolezni. Z agresivnim zdravljenjem lokoregionalne bolezni in lokalnim zdravljenjem zasevkov v kombinaciji s sistemsko terapijo imajo oligometastatski bolniki boljšo prognozo od tistih z bolj razširjeno metastatsko boleznijo.

**Ključne besede:** Rak glave in vratu, oligometastatski rak, zdravljenje metastaz

**Abstract.** Oligometastatic head and neck cancer is characterized by the presence of up to five distant metastases at the onset of the disease or at the time of relapse after successful treatment of primary cancer. With aggressive treatment of locoregional disease and local treatment of metastatic sites in combination with systemic therapy, oligometastatic patients have a better prognosis than those with widespread metastases.

**Keywords:** Head and neck cancer, Oligometastatic cancer, Metastasis-directed therapy

Za rakom glave in vratu (RGV) v Sloveniji po podatkih Registra raka letno zboli približno 450 bolnikov. Ob diagnozi je bolezen pri večini prisotna na mestu vznika primarnega tumorja, pogosto so prizadete tudi področne bezgavke, tako imenovane sinhrono zasevke pa ima le pri približno 3–10 % bolnikov. Delež bolnikov z oligometastatsko obliko bolezni ob diagnozi je majhen.

Po končanem radikalnem zdravljenju se oddaljeni zasevki lahko pojavijo pri 20–30 % bolnikov. Večina tako imenovanih metahronih zasevkov se pojavi v prvih treh letih po zdravljenju, najpogosteje v pljučih (70–80 %), redkeje v kosteh (do 20 %) in jetrih (do 10 %). V približno tretjini primerov je bolezen odkrita v oligometastatski obliki.

Do nedavnega je bila ne glede na obseg bolezni večina bolnikov z metastatskim RGV zdravljena paliativno. Običajno je šlo za kombinacijo sistemske terapije in paliativnega obsevanja. Koncept oligometastatske bolezni je na področju RGV sicer še v začetni fazi razvoja, vendar vse več retrospektivnih analiz v zadnjih letih kaže, da imajo bolniki z omejenim številom zasevkov boljšo prognozo kot tisti z bolj razširjeno obliko bolezni.

Jasno izdelanih mednarodnih smernic zdravljenja oligometastatskega RGV za zdaj ni, uveljavljata pa se dva koncepta zdravljenja, ki se medsebojno dopolnjujeta: agresivno zdravljenje lokoregionalne bolezni in ciljano zdravljenje zasevkov.

**Agresivno zdravljenje lokoregionalne bolezni.** Pri bolnikih z RGV običajno največ morbiditete povzroča lokoregionalno napredovanje bolezni, zato je potreben agresiven pristop zdravljenja na tem mestu, če bolnikovo splošno stanje to dopušča. Leta 2017 je *Zumsteg s sod.* v analizi zdravljenja več kot 3000 bolnikov s primarno metastatskim RGV s pomočjo podatkov, zbranih v nacionalni podatkovni bazi rakavih bolezni Združenih držav Amerike, ugotavljal, da imajo bolniki, ki so ob sistemskem zdravljenju deležni še agresivnega lokoregionalnega zdravljenja (obsevanja z dozo  $\geq 60$  Gy ali operacije), statistično značilno boljše dveletno celokupno preživetje kot tisti, ki so zdravljeni le s sistemsko terapijo (34,2 % proti 20,6 %;  $P < 0,001$ ).

**Ciljano zdravljenje zasevkov.** Vedno več objav v zadnjih letih potrjuje, da je pri oligometastatskem RGV ob sistemski terapiji smiselno ciljano kirurško ali nekirurško (običajno s stereotaktično radioterapijo) zdravljenje zasevkov. V večini primerov gre za pljučne metastaze, o zdravljenju zasevkov v drugih organskih sistemih je podatkov izjemno malo, prognoza pa slabša. Tradicionalno je kirurgija prva izbira, čeprav je *Widder s sod.* v prospektivni raziskavi faze II dokazal, da sta pri bolnikih s pljučnimi zasevki tako lokalna kontrola kot celokupno preživetje pri obeh metodah zdravljenja primerljiva.

**Kirurško zdravljenje.** Podatki o učinkovitosti kirurškega zdravljenja so sicer skopi, vendar manjša metanaliza z vključenimi okoli 400 bolniki, ki jo je leta 2015 objavil *Young s sod.*, kaže na dobrobit metastazektomije. Petletno preživetje bolnikov primarno radikalno zdravljenega RGV z metahronimi zasevki v pljučih je namreč po metastazektomiji in sistemskem zdravljenju kar 29-odstotno.

**Stereotaktična radioterapija (SBRT).** Stereotaktična radioterapija je novejša neinvazivna alternativa kirurškemu zdravljenju s primerljivo učinkovitostjo. Večino razpoložljivih dokazov tudi tukaj predstavljajo retrospektivne analize in prikazi posameznih primerov. V eno redkih prospektivnih randomiziranih raziskav faze II, katerih rezultate je *Palma s sod.* leta 2019 objavil v reviji *Lancet*, je bilo vključenih 10 % bolnikov z oligometastatskim RGV. Srednje celokupno preživetje bolnikov s standardnim zdravljenjem je bilo 28 mesecev, pri bolnikih s standardnim zdravljenjem in dodatkom SBRT na zasevke (do 5 zasevkov) pa 41 mesecev (HR 0,57, 95 % CI 0,30–1,10;  $p = 0,090$ ).

Na podlagi doslej zbranih dokazov se zdi, da imajo največjo korist pri opisanem zdravljenju oligometastatskega RGV mlajši bolniki v dobrem splošnem stanju, z omejenim številom zasevkov (do 5) v pljučih, z dobrim odgovorom v predelu lokoregionalne bolezni in tisti, pri katerih gre za bolezen, povezano z virusno okužbo (humani papiloma virus, Epstein-Barr virus). Za opredelitev optimalnega režima zdravljenja teh bolnikov bodo potrebne dodatne prospektivne raziskave, ki deloma že potekajo (OMET, SABR-COMET-3, SABR-COMET-10, Suppress-HNC, OZM-088, LM-HNSCC, oligoRARE in tako dalje).

## Literatura

1. Sun XS, Michel C, Babin E, et al. Approach to oligometastatic disease in head and neck cancer, on behalf of the GORTEC. *Future Oncol.* 2018;14(9):877–889;
2. Zumsteg ZS, Luu M, Yoshida EJ, et al. Combined high-intensity local treatment and systemic therapy in metastatic head and neck squamous cell carcinoma: an analysis of the National Cancer Data Base. *Cancer.* 2017;123(23):4583–4593;
3. Widder J, Klinkenberg TJ, Ubbels JF, et al. Pulmonary oligometastases: metastasectomy or stereotactic ablative radiotherapy? *Radiother Oncol.* 2013;107(3):409–413;
4. Young ER, Diakos E, Khalid-Raja M, Mehanna H. Resection of subsequent pulmonary metastases from treated head and neck squamous cell carcinoma: systematic review and meta-analysis. *Clin Otolaryngol.* 2015;40(3):208–218;
5. Palma DA, Olson R, Harrow S, et al. Stereotactic ablative radiotherapy versus standard of care palliative treatment in patients with oligometastatic cancers (SABR-COMET): a randomized, phase 2, open-label trial. *Lancet.* 2019;393(10185):2051–2058.