

# SISTEMSKA TERAPIJA RAKA GLAVE IN VRATU

**doc. dr. Cvetka Grašič Kuhar, dr. med.**

Onkološki inštitut Ljubljana, Sektor internistične onkologije

E: cgrasic@onko-si

## Povzetek

Sistemsko zdravljenje se razlikuje glede na histološki podtip raka glave in vratu. Pri ploščatoceličnem raku, takšnih je več kot 90 % vseh rakov tega predela, ima najpomembnejšo vlogo citostatik cisplatin. Pri zgodnjem raku ima vlogo senzibilizatorja med radikalno ali pooperativno kemoradioterapijo. Indukcijska kemoterapija se uporablja redko, na primer pri zdravljenju z namenom ohranitve grla ali hitrega zmanjšanja bremena bolezni.

Pri metastatski ali ponovljeni bolezni je sistemska terapija osnovni način zdravljenja. Izbira zdravljenja temelji na zmogljivosti in prehranskem stanju bolnika, pridruženih boleznih, občutljivosti na zdravljenje s platino, izraženosti faktorja PD-L1 (angl. programmed death – ligand 1), bremenu in lokaciji bolezni ter hitrosti rasti tumorja. Bolnike z dobro zmogljivostjo v prvi liniji zdravimo s kemoterapijo (5-fluorouracil in cisplatin) in imunoterapijo (pembrolizumab) ali samo s pembrolizumabom. Če PD-L1 ni izražen, zdravimo s kombinacijo kemoterapije in cetuksimaba. Bolnike v slabšem stanju zmogljivosti ali pri bolezni, rezistentni na cisplatin, zdravimo z monokemoterapijo (na primer paklitaksel, gemcitabin, metotreksat) ali imunoterapijo z nivolumabom ali pa le s podporno terapijo.

**Ključne besede:** kemoterapija, cisplatin, imunoterapija, pembrolizumab, nivolumab

## Uvod

Sistemsko zdravljenje raka glave in vratu se razlikuje glede na histološki podtip ter na stadij bolezni. Predstavljeno bo zdravljenje najpogostejšega podtipa, to je ploščatoceličnega raka glave in vratu. V izboru sistemske terapije ima tradicionalno najpomembnejšo vlogo citostatik cisplatin, v zadnjih letih pa se uveljavljajo tudi zaviralci imunskih kontrolnih točk (imunoterapija).

## Zgodnji rak

### Konkomitantno zdravljenje

Pri zdravljenju zgodnjega raka imata najpomembnejšo vlogo kirurgija in radioterapija. Sistemska terapija s cisplatinom ima predvsem vlogo senzibilizatorja za radioterapijo in se aplicira sočasno z njo pri stadiju III in IV A/B bodisi kot primarno zdravljenje (radikalna kemoradioterapija) ali po operaciji (pooperativna kemoradioterapija). Konkomitantno zdravljenje prispeva k boljši lokoregionalni kontroli in daljšemu celokupnemu preživetju (1). Bolniki, ki prejemajo cisplatin, morajo izpolnjevati stroge kriterije: normalna ledvična, jetrna in srčna funkcija, ustrezen sluh, odsotnost periferne polinevropatije in prekrvavitvenih motenj udov, ustrezen hemogram. Najboljše rezultate je dosegal visokodozni cisplatin (100 mg/m<sup>2</sup> v treh tritedenskih aplikacijah), vendar je v klinični praksi tovrstno zdravljenje težko izpeljati. Več študij poroča, da uspeh zdravljenja s cisplatinom v manjših odmerkih (40 mg/m<sup>2</sup>), apliciranih enkrat tedensko, ni slabši od visokodoznega cisplatina. Bolj pomembna je celokupna prejeta doza cisplatina med obsevanjem, ki naj bi bila vsaj 200 mg/m<sup>2</sup> (2).

### Indukcijska kemoterapija

Sistemska terapija kot samostojna modaliteta zdravljenja se pri zgodnjem raku redko uporablja. Če pa se odločimo zanjo, je to kot tako imenovana indukcijska kemoterapija (trojček cisplatin, docetaksel in 5-fluorouracil) pred sledečo radioterapijo pri bolnikih z rakom nosnega žrela, pri bolnikih z rakom glave in vratu z velikim bremenom bolezni na vratu (stadij N3) ali z namenom hitrega zmanjšanja tumorja na določenih lokacijah (ustna votlina, orofarinks) ter pri bolnikih z namenom ohranitve grla (rak grla in spodnjega žrela).

## Metastatska in ponovljena bolezen

Pri metastatski ali ponovljeni bolezni, kjer z lokalnimi pristopi (radioterapija ali kirurgija) ne moremo razrešiti stanja, je sistemska terapija glavni način zdravljenja. Izбира zdravljenja temelji na več kriterijih: stanje zmogljivosti in prehransko stanje bolnika, pridružene bolezni zaradi starosti in preteklih razvad (kajenje, alkohol), občutljivost na zdravljenje s platino, izraženost faktorja PD-L1 (angl. programmed death – ligand 1), breme in lokacija bolezni, hitrost rasti tumorja ter pričakovanja bolnika. Pri bolnikih v zelo dobrem stanju zmogljivosti, kjer tumor izraža PD-L1 in je občutljiv na zdravljenje s cisplatinom, bolnike zdravimo s kemoimunoterapijo (5-fluorouracil, cisplatin in pembrolizumabom) ali samo z imunoterapijo (pembrolizumab) (3). Pričakovani delež objektivnih odgovorov s kemoimunoterapijo je 35–40 %, z imunoterapijo pa le 15–20 %, vendar je lahko trajanje odgovora pri imunoterapiji dolgotrajno (več kot 20 mesecev). Če PD-L1 ni izražen, se zdravi s kombinacijo kemoterapije in tarčnega zdravila cetuksimaba (4). Pri bolnikih v slabšem stanju zmogljivosti ali pri bolezni, rezistentni na cisplatin, kjer je potreben hiter odgovor na zdravljenje, pride v poštev monokemoterapija (na primer taksan, gemcitabin, metotreksat). Pri počasnem progresu ali manjšem bremenu bolezni je pri tumorjih, rezistentnih na cisplatin, možno zdravljenje z imunoterapijo z nivolumabom že v prvi liniji, sicer pa v drugi liniji, ko nastopi progres ob monokemoterapiji (5). Ves čas zdravljenja ponovljene bolezni pa je zelo pomembna podporna terapija, ki jo izvajajo različni timi: prehranske in protibolečinske ambulate ter patronažne službe za oskrbo traheostome, gastrostome in morebitnih malignih ran.

## Zaključek

Sistemska terapija postaja vse pomembnejši del repertoarja zdravljenja bolnikov z rakom glave in vratu, zlasti pri napredovali in metastatski bolezni. Pri manjšem deležu bolnikov so ob zdravljenju z imunoterapijo možne dolge remisije in večletno preživetje.

## Literatura

1. Pignon JP, le Maître A, Maillard E, et al. Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): an update on 93 randomised trials and 17,346 patients. *Radiother Oncol* 2009;92:4–14.
2. Strojan P, Vermorken JB, Beitler JJ, et al. Cumulative cisplatin dose in concurrent chemoradiotherapy for head and neck cancer: A systematic review. *Head Neck* 2016; 38(Suppl 1):E2151–8.
3. Burtneß B, Harrington KJ, Greil R, et al. Pembrolizumab alone or with chemotherapy versus cetuximab with chemotherapy for recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (KEYNOTE048): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet* 2019;394:1915–28.
4. Vermorken JB, Mesia R, Rivera F, et al. Platinum-based chemotherapy plus cetuximab in head and neck cancer. *N Engl J Med* 2008;359:1116–27.
5. Machiels JP, René Leemans C, Golusinski W, 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;31:1462–75.