

# Neoadjuváns kemoterápia fej-nyaki laphámrákban

Koltai Pál, Remenár Éva, Boér András, Fülöp Miklós, Koltai László,  
Oberna Ferenc, Udvaros István, Pólus Károly, Kásler Miklós

Országos Onkológiai Intézet, Fej-Nyak, Állcsont és Rekonstrukciós Sebészeti Osztály, Budapest

Cél: A neoadjuváns kemoterápia szerepe nő az előrehaladott fej-nyaki laphámrák terápiájában. Írásunkban ezzel a kezelési móddal elért eredményeinket összegezzük. Módszerek: 35, korábban más daganatellenes kezelésben nem részesült, döntő többségében irreszekábilis fej-nyaki laphámrákos betegnél 2 ciklus ciszplatin-5FU kemoterápia után mértük a tumorválaszt. Csak regresszió esetén adtunk 2 további ciklus kemoterápiát, ezután a daganat aktuális státusza szerinti sebészi és/vagy sugárkezelés következett. A kezelés után rendszeres kontrollvizsgálaton értékeltük a beteg státuszát. Eredmények: 24 esetben (68,5%) észleltük a daganat regresszióját, ebből négy esetben teljes remisszió volt megfigyelhető. Három esetben vált lehetségessé ablasztikus műtét elvégzése. A lezajlott kezelések után jelenleg 10 beteg tumormentes, a daganat következtében meghalt 8 beteg, sorsa ismeretlen 3 betegnek, progresszió miatt jelenleg tüneti kezelésben részesül 3 beteg, a sugárkezelés folyamatban van 4 esetben, a fennmaradó 7 regressziót mutató esetben további aktív onkoterápia tervezett. Következtetések: Bár eddigi eredményeinkből a viszonylag kis esetszám miatt messzemenő következtetéseket levonni nem lehet, tapasztalataink egyeznek az elvégzett tanulmányok következtetéseivel: az előrehaladott fej-nyaki laphámrákok neoadjuváns kemoterápiája után a daganat parciális regressziója sok esetben lehetővé teszi sikeres műtéti vagy sugárkezelés végzését. Az előrehaladott fej-nyaki laphámrákok neoadjuváns kemoterápiája a betegek átlagos túlélési idejét nem növeli, mégis nélkülözhetetlen, elsősorban a szervmegtartó kezelési módok által elért jobb életminőség miatt. *Magyar Onkológia 45:197-199, 2001*

Background: Neoadjuvant chemotherapy has an increasing role in multimodality treatment of advanced head and neck cancer. In this paper we summarize our first results with this treatment. Method: Thirty-five, previously untreated, mostly inoperable head and neck cancer patients were given two cycles of Cisplatin and 5FU chemotherapy. We continued the therapy only in case of regression until four cycles, then the patients received surgical and/or radiotherapy according to their status. After the treatment patients' status was regularly evaluated. Results: We detected 4 complete and 20 partial responses after the chemotherapy. Three patients became eligible for a radical operation. At this moment 10 patients are free of tumor, 8 patients died in consequence of the tumor, we have no data in 3 cases, 3 patients are given palliative therapy because of progression, 4 patients are receiving radiotherapy and 7 patients with partial response are candidates for further active oncotherapy. Conclusions: Although the number of the patients we treated is too small for a statistical analysis, our results are similar to the conclusion of the large randomized studies: after neoadjuvant chemotherapy of advanced head and neck cancer partial response can improve the result of surgical or radiological treatment. Neoadjuvant chemotherapy does not improve survival in advanced head and neck cancer, but it is of great importance because of better quality of life of patients, especially those who had organ preserving therapy. *Koltai P, Remenár É, Boér A, Fülöp M, Koltai L, Oberna F, Udvaros I, Pólus K, Kásler M. Neoadjuvant chemotherapy in head and neck cancer. Hungarian Oncology 45:197-199, 2001*



Közlésre érkezett: 2001. február 21.  
Elfogadva: 2001. május 15.

Levelezési cím: Dr. Koltai Pál, Országos Onkológiai Intézet, 1122. Budapest, 1122 Ráth György u. 7-9.  
Tel.:224-86-00, Fax: 224-86-00, E-mail: koltaip@oncol.hu

## Bevezetés

Az előrehaladott fej-nyaki laphámrák a hagyományos sebészi és sugárkezelés lehetőségeinek bővülése ellenére rossz prognózisú betegség.

Az 1960-as évektől kezdve folynak vizsgálatok a kemoterápia alkalmazására ebben a betegcsoportban. A legtöbb tanulmány a recidív és áttétet adó betegség adjuváns kezelését célozta.

Az 1970-es évektől kezdve fokozódik az érdeklődés a fej-nyaki laphámrákok neoadjuváns kemoterápiája iránt. Írásunkban az ebben a témában megjelent legfontosabb vizsgálatok eredményeit kívánjuk ismertetni összevetve saját ezirányú tapasztalatainkkal.

## Módszer, eredmények

Osztályunkon az elmúlt 2 évben 35 beteg részeseült részletes felvilágosítás és beleegyező nyilatkozat kitöltése után cisplatin-5FU neoadjuváns kemoterápiában.

A 35 daganat közül négy elváltozás volt primeren operábilis. Egy esetben egy T1bN0M0 glottikus gégerák mutatott 2 ciklus neoadjuváns kemoterápia után jó regressziót, a beteg ezután sugárkezelésben részesült, jelenleg tumormentes. Egy beteg a műtetet visszautasítva a kombinált kemo-radioterápiát óhajtotta, két beteg a fibula osteo-septocutan rekonstrukciót igénylő szájfenéktumor tervezett műtete előtt részesült a kezelésben. Egyikük egy évvel a műtét és a posztoperatív sugárkezelés után, másikuk a posztoperatív sugárkezelést várva tumormentes.

A fennmaradó 31 esetben irrezekábilis elváltozások neoadjuváns kezelését végeztük. 2 ciklus után a vizsgálat kezdetén alkalmazott képpalkotó eljárást megismételve mértük meg az elváltozásokat és ennek alapján ítéltük meg az objektív tumorválaszt.

Regressziót 24 esetben észleltünk (68,5%), ilyenkor további 2 ciklus kemoterápiát adtunk, amelyet sugárkezelés követett. 4 esetben a kemoterápia után lokoregionálisan komplett volt a remisszió. Egyikük a javasolt sugárkezelést elutasította, jelenleg tumormentes. Másikuk, aki kétoldali nyaki- és biopsziával igazolt májáttétet adó hypopharynx-tumor miatt kapta a kezelést, a sugárkezelés után továbbra is lokoregionálisan tumormentes, a májáttétek a kezelés megkezdése óta eltelt 10 hónapban nem progrediáltak. A harmadik komplett remissziót inoperábilis, tonsillaris régióban elhelyezkedő tumor esetében észleltük. A beteg az ezt követő sugárkezelés után jelenleg is tumormentes.

A kemoterápia utáni regresszió három primeren irrezekábilis tumor esetében ablasztikus műtetet tett lehetővé, jelenleg a műtét után a betegek tumormentesek.

Ha 2 ciklus után nem észleltünk regressziót, nem folytattuk a kemoterápiát, hanem sugárkezelést végeztünk és azt követően ítéltük meg újra az objektív tumorválaszt.

A lezajlott kezeléseik után a daganat következtében meghalt 8 beteg, sorsa ismeretlen 3 beteg-

nek, progresszió miatt jelenleg tüneti kezelésben részesül 3 beteg, tumormentes 10 beteg, a sugárkezelés folyamatban van 4 esetben, a fennmaradó 7 regressziót mutató esetben további aktív onkoterápia tervezett.

## Megbeszélés

A fej-nyaki laphámrák jelenleg elfogadott standard kezelése a sebészi és/vagy sugárkezelés. Az ezt megelőző, neoadjuváns kemoterápiának célja a daganat redukciója a definitív lokális kezelés előtt, ennél fogva irrezekábilis elváltozás sebészi kezelésének lehetővé tétele, szervmegtartó műtet végrehajtása, a sugárkezelés hatékonyságának növelése, az áttétképződés, lokális recidíva valószínűségének csökkentése és a túlélési idő növelése javuló életminőség mellett.

Az 1980-as években két (7, 11), összesen 620 III. és IV. stádiumú fej-nyaki laphámrákos betegen végzett randomizált vizsgálatban neoadjuváns kemoterápiával 37 illetve 70%-ban észlelték a kemoterápia után a daganat regresszióját. A csak hagyományos kezeléssel szemben szignifikánsan csökkent a távoli áttétek száma ha azt megelőzően neoadjuváns kemoterápiával kezelték a betegeket, a túlélési idő tekintetében nem találtak különbséget a két csoport tagjai között. A kezelést azonban egyik esetben sem a jelenleg leghatékonyabbnak (1, 5) és legkevésbé toxikusnak (3, 6, 13) ismert cisplatin és folyamatos infúzióban adott 5FU kombinációval végezték.

Egy 237 III. és IV. stádiumú fej-nyaki laphámrákos beteget vizsgáló tanulmányban (10) hasonlóképpen két karba randomizálták a betegeket. Az elsőben a hagyományos lokoregionális sebészi és sugárkezelést végezték, a másik karban neoadjuváns cisplatin-5FU kemoterápia után az operábilis betegek sebészi és posztoperatív sugár-, a nem operábilis betegek csak sugárkezelésben részesültek. Valamennyi esetet figyelve az előző vizsgálatokban észlelt csökkent távoli áttétarányt észlelték változatlan túlélési idő mellett, az inoperábilis esetekben azonban a neoadjuváns kemoterápia a távoli áttétek számának csökkentése mellett növelte a sugárkezelés utáni komplett remissziók számát és a túlélési időt is.

A 90-es évek elején 332 előrehaladott, III. és IV. stádiumú gégerákos beteg randomizált vizsgálatát (2, 12) végezték hagyományos kezeléssel (ami ebben az esetben laryngectomiát, igazolt áttét esetén nyaki blokkdisszekciót és posztoperatív sugárkezelést jelentett), vagy neoadjuváns cisplatin-5FU kemoterápiát követő definitív sugárkezeléssel. A 3 éves túlélés 53% volt a neoadjuváns csoportban és 56% a kontroll csoportban. A kemoterápiát kapó betegek 36%-ánál kellett mégis elvégezni a laryngectomiát reziduális daganat vagy recidíva miatt, egy beteg részesült ebben a csoportban szupraglottikus horizontális gégereszekcióban, valamint 10 esetben végeztek nyaki blokkdisszekciót. A gége megőrzése így a neoadjuváns karban 64%-ban volt lehetséges. 2 ciklus kemoterápia után 85%-ban észlelték a daganat regresszióját, ezek közül 36% volt a komp-

lett remissziók aránya. A kialakult távoli áttétek aránya szignifikánsan kisebb, a lokális recidívák aránya nagyobb volt a neoadjuváns csoportban. Összefoglalva, a neoadjuváns kemoterápiát hatásosnak ítélték az előrehaladott gégerákban a funkciót megőrző kezelésre, a hagyományos terápiához képest nem csökkent átlagos túlélési idővel.

202 II-IV. stádiumú hypopharynx-tumoros beteget randomizáltak 2 karba egy EORTC által vezetett vizsgálatban (8). Az első csoport ciszplatin-5FU neoadjuváns kemoterápiában részesült, amelyet regresszió esetén definitív sugárkezelés követett, ha nem észleltek regressziót, sebészi kezelés és posztoperatív sugárkezelés történt. A kontroll csoportban laryngectomiát algarat részresekcióival, nyaki blokkdisszekciót és posztoperatív sugárkezelést végeztek. A neoadjuváns karban 54%-ban észlelték a primer tumor, 51%-ban a nyaki áttét komplett remisszióját. A medián túlélés 25 hónap volt a kontroll karban és 44 hónap a neoadjuváns karban, ahol a 3 illetve 5 év múlva funkcionáló gégek száma a kezdeti érték 42 illetve 35%-a volt. Összefoglalva az esetek jelentős hányadában a túlélési idő csökkenése nélkül lehetséges a funkcionáló gége megőrzése előrehaladott hypopharynx-tumor esetén. Ezek alapján az EORTC a neoadjuváns kemoterápiát követő sugárkezelést az új fázis III vizsgálatokban a hagyományos sebészi és sugárkezelés mellett új standard kezelésnek tekinti.

Összefoglalva: a megjelent tanulmányok többsége előrehaladott fej-nyaki laphámrákok hagyományos sebészi és sugárkezelése előtt neoadjuváns kemoterápiában részesülő betegek esetében nem igazolt hosszabb túlélést, bár a távoli áttétek száma szignifikánsan csökkent (2, 4, 8, 12). A neoadjuváns kezelés legnagyobb jelentősége a jelenleg rendelkezésre álló citosztatikumok birtokában a szervmegtartó kezelési módok kialakításában van. A részletesen vizsgált III. és IV. stádiumú gége- és algaratdaganatok ciszplatin-5FU kezelését követő sugárkezelés változatlan túlélés mellett jelentősen növelte a megőrzött gégek arányát (8, 12). A tanulmányok szerzői egyetértenek abban, hogy a korábbi ineffektív kemoterápiás protokollok eredményei a jelenleg leghatékonyabbnak (1, 5) és legkevésbé toxikusnak (3, 6, 13) ismert ciszplatin-5FU kombinációval jobbak lehetnek, azonban az előrehaladott fej-nyaki laphámrák prognózisát jelentősen javító kezeléshez új kemoterápiás szerek bevonása szükséges (9). Ezirányú kutatások folynak többek között ifosfamide-dal, paclitaxellel, docetaxollal, topotecannal és vinorelbine-nel (4).

Az osztályunkon fej-nyaki laphámrák miatt végzett neoadjuváns kemoterápia tapasztalatai első-sorban előrehaladott tumorokra vonatkoznak. A kezelés után elért 11,4%-os komplett- és 57%-os parciális regresszió illetve a több esetben lehetővé váló ablasztikus műtét nem tér el lényegesen a nagy randomizált tanulmányok eddigi eredményeitől. Mindez lehetővé teszi számunkra, hogy korábban inkurábilis betegek kezelését is megkíséreljük. Hosszútávú eredményeinkről megfelelő követési idő után fogunk beszámolni.

## Irodalom

1. Andres L, Brunet J, López-Pausa A, et al. Randomized trial of neoadjuvant cisplatin and fluorouracil versus carboplatin and fluorouracil in patients with stage IV - M0 head and neck cancer. *J Clin Oncol* 13:1493-1500, 1995
2. The Department of Veterans Affairs Laryngeal Cancer Study Group. Induction chemotherapy plus radiation compared with surgery plus radiation in patients with advanced laryngeal cancer. *N Engl J Med* 324:1685-1690, 1991
3. Dreyfuss A, Clark J, Wright J, et al. Continuous infusion high-dose leucovorin with 5-fluorouracil and cisplatin for untreated stage IV carcinoma of the head and neck. *Ann Int Med* 112:167-172, 1990
4. Dunphy FR, Dunleavy TL, Harrison BR, et al. Induction paclitaxel and carboplatin for patients with head and neck carcinoma. Analysis of 62 patients treated between 1994 and 1999. *Cancer* 91:940-948, 2001
5. Fonseca C, Cruz JJ, Gomez A, et al. Neoadjuvant chemotherapy with cisplatin and 5-fluorouracil both in continuous 96-hour infusion in the treatment of locally advanced head and neck cancer. *Am J Clin Oncol* 19:6-9, 1994
6. Giralt JL, Gonzalez J, del Campo JM, et al. Preoperative induction chemotherapy followed by concurrent chemoradiotherapy in advanced carcinoma of the oral cavity and oropharynx. *Cancer* 89:939-945, 2000
7. Head and neck contracts program. Adjuvant chemotherapy for advanced head and neck squamous carcinoma: final report. *Cancer* 60:301-311, 1987
8. Lefebvre JL, Chevalier D, Lubinski B, et al. Larynx preservation in pyriform sinus cancer: preliminary results of a European Organization for Research and Treatment of Cancer phase III trial. *J Natl Cancer Inst* 88:890-899, 1996
9. Liggett W, Forastiere A. Chemotherapy advances in head and neck oncology. *Semin Surg Oncol* 11:265-271, 1995
10. Paccagnella A, Orlando A, Marchiori C, et al. Phase III trial of initial chemotherapy in stage III or IV head and neck cancers: a study by the Gruppo di Studio sui Tumori della Testa e del Collo. *J Natl Cancer Inst* 86:265-272, 1994
11. Schuller DE, Metch B, Stein DW, et al. Preoperative chemotherapy in advanced resectable head and neck cancer: Final report of the Southwest Oncology Group. *Laryngoscope* 98:1205-1211, 1988
12. Spaulding M, Fischer S, Wolf G, et al. Tumor response, toxicity, and survival after neoadjuvant organ-preserving chemotherapy for advanced laryngeal carcinoma. *J Clin Oncol* 12:1592-1599, 1994
13. Vokes E, Kies M, Haraf D, et al. Induction chemotherapy followed by concomitant chemoradiotherapy for advanced head and neck cancer: impact on the natural history of the disease *J Clin Oncol* 13:876-883, 1995